

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lasmiditan (RAYVOW®)

Lilly Deutschland GmbH

Modul 4 A

*Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-
Attacken*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 17.04.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	10
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	11
4.2 Methodik	18
4.2.1 Fragestellung	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	19
4.2.3 Informationsbeschaffung	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	25
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	26
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	28
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	30
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	30
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	31
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	32
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	33
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	35
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	35
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	35
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	35
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	37
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	39
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	39
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	40
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	41
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	43
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	44
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	44
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	49
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	51

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	51
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	51
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	51
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	52
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	52
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	52
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	55
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	55
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	55
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	55
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	55
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	56
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	58
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	58
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	58
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	59
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	60
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	60
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	60
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	60
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	61
4.4.2.1	Design der Phase 3 RCT	65
4.4.2.2	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patienten aus den Phase 3 RCT LAHJ, LAHK und LAIJ.....	69
4.4.2.2.1	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patienten mit Triptanversagen (TIR Population) aus der Phase 3 RCT LAIJ.....	85
4.4.2.2.2	Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen aus den Phase 3 RCT LAHJ und LAHK	89
4.4.2.3	Diskussion.....	95
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	96
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	96
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	96
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	96
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	97
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	97

4.6 Referenzliste.....	98
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche	102
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	105
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....	107
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....	109
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT	117
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten	120

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Studienergebnisse zu Patienten mit Triptanversagen	15
Tabelle 4-2: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA	18
Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien	20
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	36
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	37
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	40
Tabelle 4-8: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	41
Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	42
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	43
Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	44
Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	47
Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Tabelle 4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen	50
Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>	50
Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	52
Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden	53
Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	53
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	53

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	54
Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	56
Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	56
Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	57
Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	57
Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	59
Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	59
Tabelle 4-30: Charakterisierung der Lasmiditan Phase 3 Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Patienten in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ (Safety Population)	73
Tabelle 4-32: Charakterisierung der behandelten Migräne-Attacke(n) in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ (ITT Population)	73
Tabelle 4-33: Ergebnisse für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit und MBS-Freiheit nach 2 Stunden in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([m]ITT [Consistency] Population).....	77
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population).....	83
Tabelle 4-35: Charakterisierung der Patienten mit Triptanversagen in RCT LAIJ (TIR Safety Population).....	87
Tabelle 4-36: Ergebnisse für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit und MBS-Freiheit nach 2 Stunden in RCT LAIJ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TIR ITT [Consistency] Population).....	88
Tabelle 4-37: Unterschiede in demographischen und Krankheitscharakteristika zu Baseline von Patienten mit und ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen in LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - ITT Population)	91
Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden in RCT LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - mITT Population)	92
Tabelle 4-39: Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - Safety Population)	93
Tabelle 4-40: Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für den Anteil der Patienten mit UE nach bevorzugtem Begriff in RCT LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - Safety Population)	94
Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	96

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung> ... 118

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>..... 121

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	38
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>	48
Abbildung 4-3: Design der LAHJ und LAHK Studie	66
Abbildung 4-4: LAIJ Studiendesign	67
Abbildung 4-5: Patientenfluss in LAHJ	70
Abbildung 4-6: Patientenfluss in LAHK	71
Abbildung 4-7: Patientenfluss in LAIJ	72
Abbildung 4-8: LAHJ – Zeit bis zur Kopfschmerzfreiheit bis zu 24 h nach erster Dosis der Studienmedikation (ITT Population)	80
Abbildung 4-9: LAHK – Zeit bis zur Kopfschmerzfreiheit bis zu 24 h nach erster Dosis der Studienmedikation (ITT Population)	81
Abbildung 4-10: LAIJ – Art der Triptan-Erfahrung bei Patienten in der TIR Safety Population	86

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5HT	5-Hydroxytryptamin
AMIce	Arzneimittel-Informationssystem
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
h	Stunde
IHS	International Headache Society
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
LTN	Lasmiditan
MBS	Most Bothersome Symptoms
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MIDAS	Migraine Disability Assessment
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MQoLQ	Migraine Quality of Life Questionnaire
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOQ-6	Migraine Treatment Optimization Questionnaire
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Terms nach MedDRA
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
SD	Standard Deviation
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries

Abkürzung	Bedeutung
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Lasmiditan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura, die eine Akutbehandlung bedürfen. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Es wurde eine systematische Informationsbeschaffung durchgeführt, um randomisierte kontrollierte Studien (RCT) zu identifizieren, die den vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen (siehe unten). Die Selektion der identifizierten Treffer wurde von zwei unabhängig voneinander agierenden Reviewern vorgenommen.

Im Zuge der systematischen Informationsbeschaffung wurden die bibliografischen Datenbanken MEDLINE[®], EMBASE[®] und die Cochrane-Datenbank strukturiert und ggf. mit validierten Filtern durchsucht. Zudem wurde in den klinischen Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal der World Health Organization (WHO) nach relevanten Studien recherchiert. In Clinical Data und im Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien gesucht, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Weiterhin wurden alle Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), und alle Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder bei denen er auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, berücksichtigt. Einschränkungen bezüglich Publikationszeitraum und Sprache wurden bei den Recherchen nicht vorgenommen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Es wurden die in folgender Tabelle genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung berücksichtigt:

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patientenpopulation abweichend
2	Intervention	Lasmiditan nach Maßgabe der Fachinformation.	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie^a	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
6	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer Migräne-Attacke: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 7 Tage • Nachhaltigkeit des Effektes bei anschließenden (> 3) Migräneanfällen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 3 Monate 	Kürzere Studiendauer und/oder weniger Migräneanfälle
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; RCT: Randomized Controlled Trial.</p> <p>a. Nach Auffassung von Lilly sind zusätzliche medikamentöse (z.B. Migräneprophylaxe) und nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z.B. Relaxationsbehandlung nach Jacobson) gemäß Therapieleitlinie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen, insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen.</p>			

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

Nicht zutreffend, da keine geeignete Studie im vorliegenden Anwendungsgebiet für die frühe Nutzenbewertung identifiziert werden konnte.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte keine relevante RCT zur Bewertung des Zusatznutzens identifiziert werden.

Dennoch soll im Folgenden der medizinische Nutzen von Lasmiditan dargestellt werden, insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen ggü. Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSARs)/Triptanen. Für diese Patientengruppe standen bislang nur stark limitierte Therapieoptionen zur Verfügung.

Studiendesign

Das Phase 3-Entwicklungsprogramm für Lasmiditan zur Behandlung akuter Migräne-Attacken umfasst drei randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studien – LAHJ, LAHK und LAIJ, die mit Ausnahme der LAHJ Studie in unterschiedlichen Geografien durchgeführt wurden. Die zulassungsbegründenden Studien LAHJ und LAHK sind Schwesterstudien und untersuchen jeweils die Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in unterschiedlichen Dosierungen zur Behandlung einer singulären Migräne-Attacke. In Studie LAIJ wurde die Beständigkeit der Lasmiditan-Wirksamkeit bei bis zu vier aufeinanderfolgenden Migräne-Attacken analysiert. Zudem enthielt die LAIJ Studie eine optionale, 12-monatige, offene Verlängerungsperiode, in der migräne-bedingte Beeinträchtigungen, Behandlungszufriedenheit, Lebensqualität und Behandlungsmuster mit anderen Migräne-Medikamenten untersucht wurden.

In die Studien wurden Patienten mit beeinträchtigender Migräne (Migraine Disability Assessment [MIDAS] Score ≥ 11) mit oder ohne Aura nach den diagnostischen Kriterien der

Internationalen Kopfschmerzgesellschaft eingeschlossen. In der Vorgeschichte mussten die Patienten 3-8 Migräne-Attacken und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat aufweisen.

Die Patienten wurden verschiedenen Lasmiditan-Dosierungsarmen (LTN 50 mg [nur LAHK], LTN 100 mg, LTN 200 mg) und Placebo in jeweils gleichen Verhältnissen randomisiert zugeordnet. Primärer Endpunkt war jeweils das Erreichen der Kopfschmerzfreiheit, sekundärer Endpunkt war das Erreichen der Beschwerdefreiheit hinsichtlich des subjektiv am meisten belastenden Symptoms einschließlich Photophobie, Phonophobie und Übelkeit (kurz: Most Bothersome Symptoms (MBS)-Freiheit), jeweils nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation.

Studienergebnisse – Gesamte Studienpopulation

Patientencharakteristika

Über alle drei Phase 3 RCT war die Mehrheit der Patienten weiblich; dies entspricht der höheren Prävalenz von Migräne bei Frauen. Die Patienten waren im Durchschnitt vierzig Jahre und berichteten über eine durchschnittliche Migräneanamnese von knapp 20 Jahren vor Studienbeginn. Bei Studienbeginn gaben ca. ein Viertel der Patienten an, eine Migräne-Prophylaxe anzuwenden. Dies deckt sich mit den empirischen Beobachtungen aus dem Versorgungsalltag, wonach 17%-31% der Patienten mit episodischer Migräne prophylaktische Arzneimittel verschrieben bekommen. Im Mittel hatten die Patienten ca. 5 Migräne-Attacken pro Monat über die letzten drei Monate. Hinsichtlich der behandelten Migräne-Attacke hatten ca. 70% der Patienten mittelschwere Kopfschmerzen.

Wirksamkeitsendpunkte

In der LAHJ und LAHK Studie erreichte unter Lasmiditan jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit als unter Placebo, jeweils 2 h nach Prüfmedikationseinnahme (LAHJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 2,2; 95% KI [1,6; 3,0], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 2,6; 95% KI [2,0; 3,6], $p < 0,001$; LAHK Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,7; 95% KI [1,3; 2,2], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 2,3; 95% KI [1,8; 3,1], $p < 0,001$).

Auch in der LAIJ Studie zeigte sich ein vergleichbarer statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h zugunsten aller untersuchten Lasmiditan-Dosierungen, jeweils im Vergleich zu Placebo.

Darüber hinaus zeigte Lasmiditan einen raschen Wirkungseintritt bereits eine Stunde nach Medikamenteneinnahme.

Auch der Anteil der Patienten, der unter Lasmiditan eine MBS-Freiheit erreichte, war statistisch signifikant höher als unter Placebo (LAHJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,7; 95% KI [1,3; 2,2], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 1,6; 95% KI [1,3; 2,1], $p < 0,001$; LAHK Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,6; 95% KI [1,2; 2,0], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 1,9; 95% KI [1,4; 2,4], $p < 0,001$).

Am Ende der offenen, 12-monatigen Verlängerungsphase der LAIJ Studie zeigte sich eine statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zum Beginn der Verlängerungsphase gemessen anhand des Migräne-spezifischer Lebensqualitätsfragebogen MSQ. Zum Studienende gaben außerdem 70,5% der Patienten an, zufrieden mit der Behandlung gewesen zu sein.

Sicherheitsendpunkte

Während der jeweiligen doppelblinden Behandlungsperioden traten in den drei Phase 3 RCTs keine Todesfälle auf. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) waren selten, es zeigten sich keine Behandlungsarmunterschiede bzgl. SUE. Am häufigsten waren unter Lasmiditan neurologische UE leichter und mittelschwerer Ausprägung zu beobachten. Hierzu gehören Schwindel, Somnolenz, Parästhesie, Müdigkeit, Übelkeit, und Muskelschwäche. Die UE waren meist nur von kurzer Dauer und selbst-limitierend.

Auch für die wiederholte Anwendung von Lasmiditan über 12 Monate in der offenen Verlängerungsphase der LAIJ Studie zeigten sich keine weiteren, neuen Sicherheitssignale.

Studienergebnisse - Patienten mit Triptanversagen

In der LAIJ Studie wurden Patienten a priori als Triptanversager identifiziert und in einer separaten Analyse ausgewertet. Die wichtigsten Wirksamkeitendpunkte sind in folgender Tabelle 4-1 zusammengefasst.

Tabelle 4-1: Studienergebnisse zu Patienten mit Triptanversagen

Studie Zielgröße Endpunkt	Placebo	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert
LAIJ					
Morbidity – erste Migräne-Attacke					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h	15/182 (8,2)	37/169 (21,9)	49/198 (24,7)	3,15 [1,65; 5,98] <0,001	3,67 [1,97; 6,81] <0,001
Morbidity – bis zu 4 Migräne-Attacken					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h bei mind. 3 von 4 Attacken	4/163 (2,5)	9/150 (6,0)	13/148 (8,8)	2,37 [0,76; 7,42] 0,138	3,62 [1,22; 10,74] 0,021
h: Stunde; LTN: Lasmiditan; OR: Odds Ratio. Patienten, die innerhalb von 2 h nach Einnahme der ersten Dosis eine Rescue-Therapie anwendeten und eine Kopfschmerzfreiheit nach 2 h erreichten, wurden in der Auswertung nicht als kopfschmerzfrei gezählt. Zeitangaben sind bezogen auf die Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation.					

Während der 1. Migräne-Attacke erreichte in beiden LTN-Armen ein jeweils statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit 2 h nach Lasmiditan-Einnahme als nach Placebo-Einnahme (LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 3,15; 95% KI [1,65; 5,98], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 3,67; 95% KI [1,97; 6,81], $p < 0,001$).

Der Effekt war über die folgenden, bis zu 3 Migräne-Attacken beständig.

Wie anhand des 24-Stunden-MQoLQ gemessen, bestanden im LTN 200 mg-Arm statistisch signifikant weniger Beeinträchtigungen bzgl. der Migränesymptomatik nach der ersten Migräne-Attacke fort als im Placebo-Arm. Auch im LTN 100 mg-Arm zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Lasmiditan ggü. Placebo, der aber keine statistische Signifikanz erreichte.

Es traten keine Todesfälle auf. SUE traten bei jeweils einem Patienten im Placebo und den beiden LTN-Armen unter Therapie auf (Placebo-Arm: Suizidgedanken, LTN 100 mg-Arm: Asthma; LTN 200 mg-Arm: Serotoninsyndrom).

Es wurden keine kardiovaskulären Ereignisse beobachtet, die auf eine Vasokonstriktion hinweisen.

Die häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff ($\geq 10\%$ in jeglichem Arm) waren in den beiden LTN-Armen (100 mg und 200 mg Lasmiditan) Schwindel (23,4% bzw. 28,0%), Parästhesie (10,7% bzw. 17,0%), Ermüdung (9,3% bzw. 9,2%) und Übelkeit (6,8% bzw. 10,1%).

Studienergebnisse aus Phase 3 RCT LAHJ und LAHK – Subgruppenanalyse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen

Ergänzend zu den Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in der a priori definierten Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen aus der Phase 3 RCT LAIJ wurde des Weiteren untersucht, ob spezifisch das Vorliegen von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen die Effekte von Lasmiditan potentiell modifizieren. Es wurde hierzu eine Subgruppenanalyse herangezogen (Patienten mit vs. ohne kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikationen), welche auf einer metaanalytischen Auswertung patientenindividueller Daten aus den Phase 3 RCT LAHJ und LAHK basierte.

Aus dieser Analyse ergaben sich keine statistisch signifikanten Interaktionen hinsichtlich des Erreichens von Kopfschmerzfreiheit nach 2 h und der untersuchten UEs.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Patienten mit Migräne leiden unter teils häufigen, mittelstarken bis starken Migräne-Attacken, die zu erheblichen körperlichen sowie psychischen Beeinträchtigungen führen können.

Vor der Einführung von Lasmiditan standen den Patienten zur Behandlung der Migräne-Attacken im Wesentlichen nur Analgetika, NSARs und Triptane zur Verfügung. Allerdings weist ein relevanter Anteil betroffener Patienten Kontraindikationen gegen Triptane oder

Unwirksamkeit von NSARs/Triptanen auf. Da weitere Therapieoptionen darüber hinaus äußerst limitiert sind, besteht insbesondere für diese Patientenpopulation ein sehr hoher ungedeckter Bedarf im deutschen Gesundheitssystem.

Lasmiditan erweist sich für Patienten mit beeinträchtigender Migräne als sehr wirksam: fast ein Drittel der Patienten waren 2 h nach Einnahme von Lasmiditan kopfschmerzfrei, knapp die Hälfte der Patienten waren von ihren am meisten belastendsten Symptomen befreit. Die Effekte traten dabei rasch innerhalb von 1 h ein. Die Beständigkeit der Effekte bestätigte sich bei wiederholter Anwendung über mehrere Migräne-Attacken. Langfristig wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet.

Auch bei Patienten mit Triptanversagen wurde eine konsistente Wirksamkeit von Lasmiditan nachgewiesen. Des Weiteren ergab eine Subgruppenanalyse, die spezifisch den Einfluss von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen untersuchte, keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal hinsichtlich der Wirksamkeit. Die Wirksamkeit von Lasmiditan ist also unabhängig vom Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen und/oder kardiovaskulären Risikofaktoren sowie vom vorherigen unzureichenden Ansprechen auf Triptane. Lasmiditan ist in diesem Zusammenhang der einzige zugelassene Wirkstoff aus der ATC-Gruppe N02CC08, der auch von Patienten mit bestimmten kardiovaskulären Komorbiditäten angewendet werden darf.

Darüber hinaus weist Lasmiditan ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf. Bei Patienten, die Lasmiditan einnahmen, war die Zahl der Abbrüche aufgrund von behandlungsbedingten UE gering. Am häufigsten wurden unter Lasmiditan neurologische UE leichter und mittelschwerer Ausprägung beobachtet. Hierzu gehören Schwindel, Somnolenz, Parästhesie, Müdigkeit, Übelkeit, und Muskelschwäche. Die UE waren meist nur von kurzer Dauer und selbst-limitierend.

Des Weiteren wurden weder in der Gesamtpopulation noch bei Patienten mit Triptanversagen oder kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen kardiovaskuläre Ereignisse beobachtet, die auf eine Vasokonstriktion hinweisen.

Es sind keine Kontraindikationen ggü. Lasmiditan bekannt, mit Ausnahme einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einer der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.

Nach §35a lässt sich zwar formal kein Zusatznutzen ableiten, da im vorliegenden Dossier die ZVT nicht erfüllt wird. Aus medizinischer Sicht jedoch, unter Berücksichtigung des aktuellen Versorgungsalltags, besteht ein erheblicher medizinischer Mehrwert von Lasmiditan insbesondere für die Patienten, die bereits NSAR/Triptane ausgeschöpft haben.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

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

Lasmiditan ist angezeigt zur Akutbehandlung der Kopfschmerzphase von Migräne-Attacken mit oder ohne Aura bei Erwachsenen [1].

Tabelle 4-2 zeigt die vom G-BA festgelegte ZVT im Anwendungsgebiet.

Tabelle 4-2: Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA

Zielpopulation gemäß Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie gemäß Festlegung des G-BA
Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen. ^a	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT ₁ -Rezeptoragonisten ^b (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)
5HT: 5-Hydroxytryptamin; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss.	

- a. Für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen ist die patientenindividuelle Therapie unter alleiniger Berücksichtigung von NSARs und Triptanen nach Auffassung des pU nicht ausreichend; sie reflektiert nicht vollständig die aktuelle deutsche AWMF-Kopfschmerzleitlinie und den klinischen Versorgungsalltag. In der besonderen Therapiesituation des Versagens auf verfügbare Akuttherapien darf bei der Wahl der alternativen Behandlungskonzepte nicht der Gesamtverlauf der Migräne-Erkrankung vernachlässigt werden, denn der Verlauf ist mit dem Auftreten der individuellen Attacken untrennbar miteinander verschränkt. Daher sind **zusätzliche medikamentöse (z.B. Migräneprophylaxe) und nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z.B. Relaxationsbehandlung nach Jacobson) gemäß AWMF-Therapieleitlinie in Erwägung zu ziehen**, und als Bestandteil der patientenindividuellen Therapie im Rahmen der ZVT anzusehen.
- b. Es wird keine Einschränkung vom G-BA bezüglich der Darreichungsform der Triptane vorgenommen.

Die festgelegte ZVT trägt den patientenindividuellen Faktoren und der hohen Variabilität der Ausprägung der Erkrankung – sowohl auf Patientenebene als auch hinsichtlich der einzelnen Migräne-Attacke - adäquat Rechnung.

Allerdings lässt die vom G-BA festgelegte ZVT die Patienten mit unzureichend kontrollierten Migräne-Attacken trotz Anwendung von NSAR/Triptanen unberücksichtigt. NSAR und Triptane sind Arzneimittel aus der ersten bzw. zweiten Therapiestufe des Behandlungsalgorithmus nach Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF)-Leitlinie [2]. In dieser besonderen Behandlungssituation stehen über die vom G-BA festgelegte ZVT hinausgehende, wenn auch stark limitierte, medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen nach Leitlinie zur Verfügung, die nach Auffassung von Lilly ebenfalls zu berücksichtigen sind. Für eine ausführliche Begründung siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.2.

Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lasmiditan gegenüber einer patientenindividuellen Therapie (siehe Tabelle 4-2) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen. Die Bewertung erfolgt anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Sicherheit. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden in dem folgenden Abschnitt 4.2.2 näher spezifiziert.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur

Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Ziel der Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien ist es, eine systematische Auswahl von Studien vorzunehmen, welche grundsätzlich für die Beantwortung der Fragestellungen gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind.

Tabelle 4-3: Übersicht der Ein-/Ausschlusskriterien

Kriterium		Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
1	Patientenpopulation	Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen.	Patientenpopulation abweichend
2	Intervention	Lasmiditan nach Maßgabe der Fachinformation.	Intervention abweichend
3	Vergleichstherapie^a	Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT1-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen)	Abweichende Vergleichstherapie
4	Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit 	Keine patientenrelevanten Endpunkte.
5	Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-Analysen
6	Studiendauer	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung einer Migräne-Attacke: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 7 Tage 	Kürzere Studiendauer und/oder weniger Migräne-Attacken

	Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
		<ul style="list-style-type: none"> • Nachhaltigkeit des Effektes bei anschließenden (> 3) Migräneanfällen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Mindestens 3 Monate 	
7	Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit).
8	Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.
<p>CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; NSAR: nichtsteroidale Antirheumatika; RCT: Randomized Controlled Trial.</p> <p>a. Nach Auffassung von Lilly sind zusätzliche medikamentöse (z.B. Migräneprophylaxe) und nicht-medikamentöse Therapieoptionen (z.B. Relaxationsbehandlung nach Jacobson) gemäß Therapieleitlinie im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen, insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen.</p>			

Patientenpopulation

Für die frühe Nutzenbewertung werden gemäß der Fragestellung in Abschnitt 4.2.1 nur solche Studien als geeignet angesehen, die Erwachsene mit Migräne (mit oder ohne Aura) beinhalten, die einer Akutbehandlung der Kopfschmerzphase der Migräne-Attacke bedürfen [3].

Intervention

Für die frühe Nutzenbewertung werden nur solche Studien als adäquat betrachtet, in denen Lasmiditan im Einklang mit den Angaben der Fachinformation wie folgt verabreicht wurde:

„Generell beträgt die empfohlene Initialdosis bei Erwachsenen 100 mg Lasmiditan zur Akutbehandlung von Migräne-Attacken. Falls erforderlich, kann die Dosis für eine stärkere Wirksamkeit auf 200 mg erhöht oder für eine bessere Verträglichkeit auf 50 mg verringert werden. Falls der Migräne-Kopfschmerz nach Einnahme von 50 mg oder 100 mg Lasmiditan innerhalb von 24 h nach dem ersten Ansprechen erneut auftritt, kann eine zweite Dosis derselben Stärke eingenommen werden. Die Einnahme der zweiten Dosis sollte nicht innerhalb von 2 h nach der ersten Einnahme erfolgen. Es dürfen nicht mehr als 200 mg innerhalb von 24 h eingenommen werden.“ [1]

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 25. Januar 2023 gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2022-B-305) benannte der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiets als ZVT (vgl. auf Modul 3, Abschnitt 3.1) [3]:

Eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung der Vorbehandlung, der Schwere des Anfalls sowie bestehender Begleiterkrankungen unter Auswahl selektiver Serotonin-5HT₁-Rezeptoragonisten (Almotriptan, Eletriptan, Frovatriptan, Naratriptan, Rizatriptan, Sumatriptan, Zolmitriptan) und nicht-steroidaler Antirheumatika (Acetylsalicylsäure, Diclofenac, Ibuprofen).

Es wird keine Einschränkung vom G-BA bezüglich der Darreichungsform der Triptane vorgenommen.

Für die Patientengruppe mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen sind nach Auffassung von Lilly aus folgenden Gründen weitere medikamentöse und nicht-medikamentöse Maßnahmen gemäß Leitlinie in Betracht zu ziehen:

Die wiederholte Anwendung von unzureichend wirksamen Arzneimitteln oder die Anwendung trotz vorliegender Kontraindikationen mag für einige Patienten dieser Gruppe eine kurzfristige Option zur begrenzten Kontrolle der Migräne-Attacken darstellen. Langfristig ist diese Strategie aber zu vermeiden, denn eine dauerhaft unzureichende Akuttherapie erhöht die Wahrscheinlichkeit für das Fortschreiten der Migräne zu einer chronischen Verlaufsform, für die unsachgemäße Anwendung von Opioiden sowie für einen Medikamentenübergebrauch, mit den jeweiligen nachteiligen Folgen für die Patienten [2; 4].

Für Patienten, die bereits NSAR/Triptane ausgeschöpft haben, sieht die deutsche Leitlinie weitere medikamentöse sowie nicht-medikamentöse Anwendungen vor, die ebenfalls als ZVT im Rahmen der patientenindividuellen Therapie zu berücksichtigen sind. So empfiehlt die Leitlinie die Anwendung von Prophylaktika, falls Migräne-Attacken auf Akuttherapien (inkl. Triptane) nicht ansprechen, oder Patienten Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren, oder eine Zunahme der Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln zu beobachten ist.

Endpunkte

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung werden daher nur Studien mit Endpunkten herangezogen, die gemäß der Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers (pU) und des bisherigen Vorgehens bei Nutzenbewertungen seitens des G-BA die Anforderungen an das Kriterium der Patientenrelevanz erfüllen. Es werden also nur solche Studien berücksichtigt, die Ergebnisse bezüglich mindestens eines patientenrelevanten Endpunkts zu den Zielgrößen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Sicherheit berichten.

Studiendesign

Unter der Voraussetzung einer methodisch adäquaten Planung und einer qualitativ adäquaten Durchführung liefern RCT bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen Ergebnisse mit der geringsten Ergebnisunsicherheit. Gemäß dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) stellen RCT daher den Goldstandard bei der Bewertung medikamentöser und nicht-medikamentöser Interventionen dar [6]. In der vorliegenden Nutzenbewertung werden deshalb nur Studien dieses Typs berücksichtigt.

Studiendauer

Im Rahmen des Beratungsgesprächs am 14. Juni 2018 (Beratungsanforderung 2018-8-067) hat der G-BA eine Studiendauer von mindestens 7 Tagen für die Behandlung einer einzelnen Migräne-Attacke und mindestens 3 Monaten für den Nachweis der Nachhaltigkeit des Effektes bei anschließenden (> 3) Migräne-Attacken gefordert [7].

Publikationstyp

Publikationen, die keine hinreichenden Informationen zur Beurteilung der Methodik/Ergebnisse liefern, werden von der frühen Nutzenbewertung ausgeschlossen.

Studienstatus

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE® via PubMed
- EMBASE®
- Cochrane Library

Für jede Datenbank wurde eine sequenzielle und individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Es wurden keine Sprach- oder Jahreseinschränkungen vorgenommen.

Syntax und Suchalgorithmen inkl. der resultierenden Trefferzahlen sind in Anhang 4-A dokumentiert. Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde am 14.02.2023 durchgeführt.

Die Treffer wurden gemäß den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Relevanz geprüft und dementsprechend ein- oder ausgeschlossen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten

zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Die systematische Suche nach relevanten Studien umfasste die Studienregister / Studienergebnisdatenbanken clinicaltrials.gov, ICTRP der WHO; EU-CTR, das Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie AMIce. Die Suchstrategie richtete sich nach der Syntax und den Optionen der jeweiligen Suchoberfläche.

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel wurde eine Studienregistersuche nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchgeführt. Suchstrategien wurden für alle Register separat entwickelt. Die in den Studien verwendete Sprache wurde nicht eingegrenzt, und es wurden auch ansonsten keine generellen Einschränkungen vorgenommen.

Die Suche erfolgte am 14.02.2023 ohne zeitliche Einschränkung. Die detaillierten Suchstrategien finden sich in Anhang 4-B.

Für das Suchportal Clinical Data der European Medicines Agency und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce) wurde eine Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren, durchgeführt. Die Suche erfolgte am 16.02.2023 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Auf der Website des G-BA wurde eine Suche nach den RCT durchgeführt, die über die bibliografische Literaturrecherche und die Studienregistersuche identifiziert worden waren. Dazu wurde der Wirkstoffname Lasmiditan verwendet. Die Suche erfolgte am 16.02.2023 ohne zeitliche Einschränkung. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie wurde nicht vorgenommen.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Auswahl der Treffer erfolgte gemäß des Standardvorgehens bei systematischen Recherchen in folgenden Schritten: Nach Entfernung der Duplikate wurden zunächst die angezeigten Treffer anhand der elektronisch verfügbaren Informationen (Titel und Abstract) auf offensichtliche Verletzungen der vorab definierten Einschlusskriterien untersucht (siehe Tabelle 4-3). Treffer, die bereits an dieser Stelle eine eindeutige Verletzung eines oder mehrerer Einschlusskriterien erkennen ließen, wurden im ersten Selektionsschritt ohne weitere Dokumentation der Gründe ausgeschlossen (Vorselektion).

Im Anschluss wurden die Volltexte der verbleibenden Treffer erneut anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Soweit sich in diesem zweiten Selektionsschritt die Notwendigkeit einer Exklusion ergab, wurde die entsprechende Quelle mit Ausschlussgrund dokumentiert. Die Auswahl erfolgte durch zwei unabhängige Gutachter. Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden,

Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Nicht zutreffend.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

Nicht zutreffend.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Nicht zutreffend.

4.2.5.3 Meta-Analysen

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

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

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

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

Nicht zutreffend.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach

Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

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

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
H8H-CD-LAHJ	ja	ja	abgeschlossen	singuläre Migräne-Attacke	LTN 100 mg, LTN 200 mg, Placebo
H8H-CD-LAHK	ja	ja	abgeschlossen	singuläre Migräne-Attacke	LTN 50 mg, LTN 100 mg, LTN 200 mg, Placebo
H8H-MC-LAIJ	ja	ja	abgeschlossen	bis zu 4 Migräne-Attacken	LTN 100 mg, LTN 200 mg, Placebo
H8H-CD-LAHL	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	LTN 100 mg, LTN 200 mg
H8H-JE-LAIH	ja	ja	abgeschlossen	singuläre Migräne-Attacke	LTN 50 mg, LTN 100 mg, LTN 200 mg, Placebo
H8H-CD-LAHO	ja	ja	abgeschlossen	singuläre Migräne-Attacke	LTN 50 mg, LTN 100 mg, LTN 200 mg, LTN 400 mg, Placebo

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
H8H-CD-LAHM	ja	ja	abgeschlossen	singuläre Migräne-Attacke	LTN 2,5 mg i.v., LTN 5 mg i.v., LTN 10 mg i.v., LTN 20 mg i.v., LTN 30 mg i.v., LTN 45 mg i.v., LTN 60 mg i.v. Placebo
LTN: Lasmiditan.					

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

Die Tabelle 4-4 hat den Stand 14.02.2023.

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
H8H-CD-LAHJ	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
H8H-CD-LAHK	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
H8H-MC-LAIJ	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
H8H-CD-LAHL	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
H8H-JE-LAIH	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
H8H-CD-LAHO	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.
H8H-CD-LAHM	Der Komparator entspricht nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

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

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

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

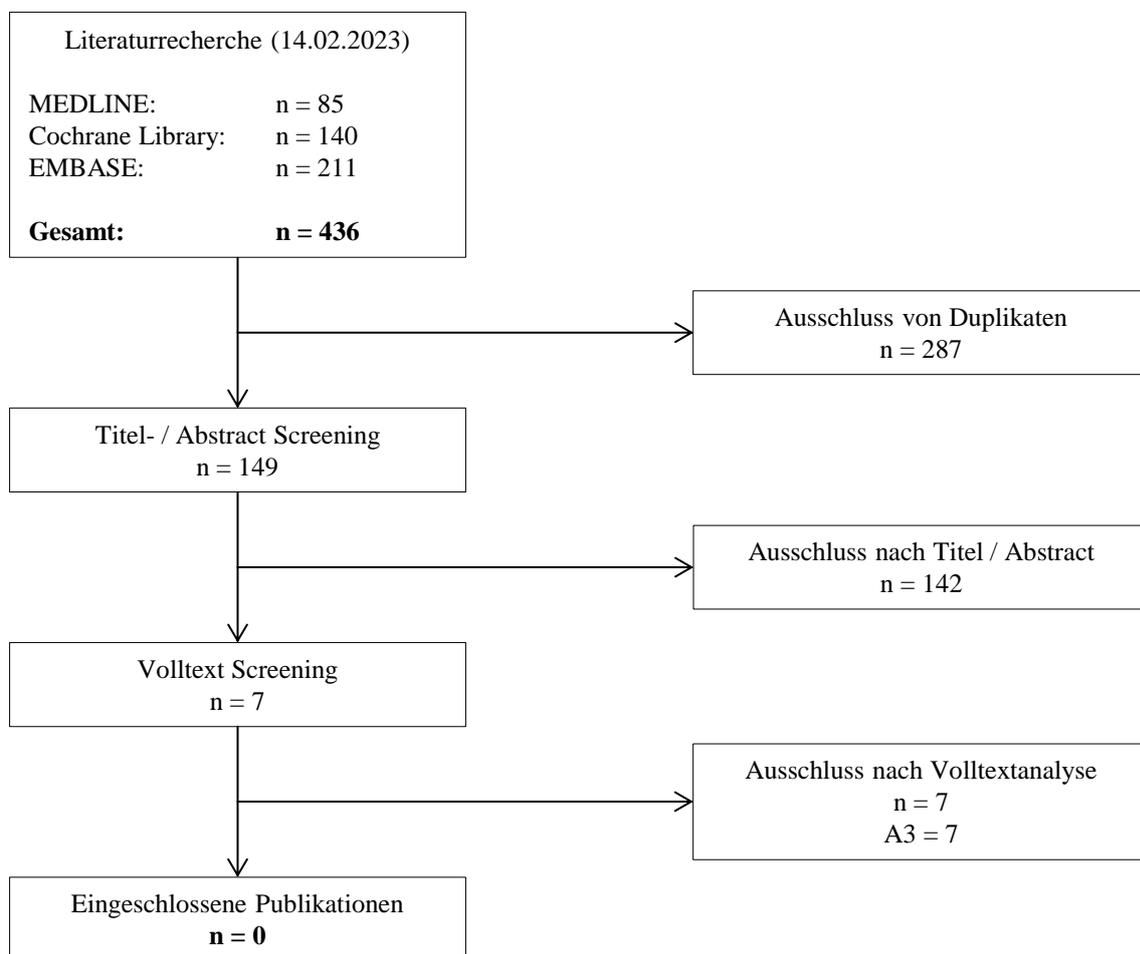


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 436 Treffer. Davon wurden 287 Treffer als Duplikat ausgeschlossen. Die verbliebenen 149 Treffer wurden anhand von Titel und

Abstract mit den für die jeweiligen Teilanwendungsgebiete definierten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) verglichen. Dabei konnten 142 Treffer ausgeschlossen werden. Anschließend wurden 7 Publikationen im Volltext gesichtet. Keine der gesichteten Publikationen entsprach den definierten Einschlusskriterien.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Tabelle 4-6: 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)
Nicht zutreffend.				
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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-6 hat den Stand 14.02.2023.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des

pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-7: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-7 hat den Stand 16.02.2023.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-8: 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)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Nicht zutreffend.						
<p>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 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Es wurden keine geeigneten Studien identifiziert, die eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V erlaubten.

In Abschnitt 4.4.2 wird der medizinische Nutzen von Lasmiditan, insbesondere für Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen, zusammenfassend dargestellt.

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

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. 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.

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

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

Tabelle 4-9: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrecher, Studienabbrecher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Tabelle 4-13: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-14: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-15: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-16: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

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

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.

¹⁶ unbesetzt

- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -4-17 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-18 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-18: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Nicht zutreffend.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen

„weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

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

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

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Keine der identifizierten Studien entsprach den definierten Einschlusskriterien.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielfhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-20: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-21: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

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

Tabelle 4-23: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten
- Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 4-24: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-25: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-26: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

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

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

Tabelle 4-27: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-29: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Nicht zutreffend.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das Phase-3-Entwicklungsprogramm für Lasmiditan für die Behandlung akuter Migräne-Attacken ist umfangreich und umfasst drei randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase 3-Studien an insgesamt über 5.500 Patienten: LAHJ (SAMURAI), LAHK (SPARTAN) und LAIJ (CENTURION). In einer weiteren, offenen Phase 3 Langzeitstudie (GLADIATOR) wurde außerdem die Langzeitsicherheit von Lasmiditan untersucht.

Auch wenn sich die Lasmiditan-Studien aus formalen Gründen nicht für eine frühe Nutzenbewertung nach § 35a SGB V eignen, wird im Folgenden der medizinische Nutzen von Lasmiditan, der sich im Wesentlichen aus den LAHJ, LAHK und LAIJ Studien ableitet, zusammengefasst:

Eine tabellarische Zusammenfassung der Phase 3 RCT ist in Tabelle 4-30 gegeben.

Tabelle 4-30: Charakterisierung der Lasmiditan Phase 3 Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
LAHJ (SAMURAI) [8]	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit Migräne (mit oder ohne Aura) gemäß IHS-Kriterien. Mind. einjährige Vorgeschichte einer beeinträchtigenden Migräne (MIDAS Score ≥ 11). Vorgeschichte von 3 bis 8 Migräne- Attacken pro Monat (< 15 Kopfschmerz- tage pro Monat).	LTN 100 mg (n = 744 ^a) LTN 200 mg (n = 745 ^a) Placebo (n = 742 ^a)	- Screeningperiode - Behandlung einer singulären Migräne-Attacke innerhalb von 8 Wochen - Studienende- Visite	US 04/2015 – 08/2016	Erreichen der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation. Erreichen der Beschwerdefreiheit bzgl. Photophobie, Phonophobie und Übelkeit (MBS- Freiheit) vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation. Sicherheit
LAHK (SPARTAN) [9]	RCT, doppelblind, parallel	Siehe LAHJ.	LTN 50 mg (n = 750 ^a) LTN 100 mg (n = 754 ^a) LTN 200 mg (n = 750 ^a) Placebo (n = 751 ^a)	Siehe LAHJ.	Deutschland, Vereinigtes Königreich, US 05/2016 – 06/2017	Siehe LAHJ
LAIJ (CENTU- RION) [10]	RCT, doppelblind, parallel	Siehe LAHJ.	LTN 100 mg (n = 539 ^a)	- Screeningperiode - Behandlung von bis zu 4 Migräne-	Österreich, Belgien, China, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich,	Erreichen der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
			LTN 200 mg (n = 536 ^a) Placebo (n = 538 ^a)	Angriffen innerhalb von 16 Wochen. - Studienende- Visite - Offene Verlängerungs- periode von 12 Monaten ^b	Deutschland, Ungarn, Indien, Italien, Mexiko Niederlande, Russische Föderation, Spanien, Schweiz, Vereinigtes Königreich, US 06/2019 – 06/2020 (Primäres Abschlussdatum)	Dosis der Prüfmedikation während der ersten Migräne-Angriffe. Erreichen der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation bei mindestens 2 von 3 Migräne-Angriffen. Erreichen der Beschwerdefreiheit bzgl. Photophobie, Phonophobie und Übelkeit (MBS- Freiheit) vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation jeweils bei bis zu 4 Migräne-Angriffen. Lebensqualität Sicherheit
<p>IHS: International Headache Society; h: Stunde; LTN: Lasmiditan; MBS: most bothersome symptoms; MIDAS: Migraine Disability Assessment; n: Anzahl der Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie.</p> <p>a: Alle randomisierten Patienten.</p> <p>b. Optionale Studienphase; eingeführt mit Protokoll-Addendum 3 mit der Zielsetzung, migräne-bedingte Beeinträchtigungen, Behandlungszufriedenheit, Lebensqualität und Behandlungsmuster mit anderen Migräne-Medikamenten zu untersuchen.</p>						

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

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<p>Ca. 35% der Patienten wurden in europäischen Studienzentren eingeschlossen.</p> <p>Neben den in der Tabelle dargestellten Phase 3 RCTs wurde zudem eine unterstützende Phase 3 Langzeitstudie, LAHL (GLADIATOR), durchgeführt. In dieser Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der intermittierenden Anwendung von Lasmiditan für bis zu einem Jahr untersucht.</p>						

4.4.2.1 Design der Phase 3 RCT

Die zulassungsbezüglichen Studien LAHJ und LAHK sind Schwesterstudien und untersuchen jeweils die Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in unterschiedlichen Dosierungen zur Behandlung einer einzelnen Migräne-Attacke.

In der LAIJ Studie wurde die Beständigkeit der Lasmiditan-Wirksamkeit bei bis zu vier aufeinanderfolgenden Migräne-Attacken analysiert.

LAHJ und LAHK Studie (Untersuchung einer singulären Migräne-Attacke)

In den Studien LAHJ und LAHK wurden Patienten mit beeinträchtigender Migräne (Migraine Disability Assessment [MIDAS] Score ≥ 11) mit oder ohne Aura nach den diagnostischen Kriterien der Internationalen Kopfschmerzgesellschaft eingeschlossen. In der Vorgeschichte mussten die Patienten 3-8 Migräne-Attacken und weniger als 15 Kopfschmerztagen pro Monat aufweisen. Im Gegensatz zur LAHJ Studie wurden in die LAHK Studie Patienten mit koronaren Herzerkrankungen, klinischen Arrhythmien und unkontrolliertem Bluthochdruck eingeschlossen, nachdem sich in LAHJ eine gute Verträglichkeit gezeigt hatte.

Die Patienten wurden verschiedenen Lasmiditan-Dosierungsarmen (LTN 50 mg [nur LAHK], LTN 100 mg, LTN 200 mg) und Placebo im Verhältnis von 1:1:1:1 randomisiert zugeordnet. Auch die Behandlungssequenz im Falle der Notwendigkeit einer zweiten Dosis Prüfmedikation (bei Nichterreichen einer Kopfschmerzfreiheit nach 2 h oder bei Wiederauftreten der Migräne) wurde randomisiert zugeordnet (siehe Abbildung 4-3).

Die Patienten wurden nach Einnahme von Prophylaktika stratifiziert.

Die Prüfmedikation (Lasmiditan oder Placebo) war innerhalb von 4 h nach Beginn einer neuen Migräne-Attacke einzunehmen, vorausgesetzt, die Aura-Symptome waren abgeklungen und die Kopfschmerzen waren mittelschwer bis schwer. Frühestens 2 bis zu 24 h nach Einnahme der ersten Dosis der Prüfmedikation konnte bei Nicht-Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit in den LTN-Armen eine Rescue-Medikation eingenommen werden. Als Rescue-Medikation kam eine zweite Dosis des Studienmedikaments in Betracht, sofern keine anderen, akuten Migräne-Medikamente als Rescue eingenommen wurden. Die Anwendung von Triptanen, Ergotaminen, Opioiden und Barbituraten war hierbei nicht erlaubt. Wenn die Patienten innerhalb von 2 h nach der ersten Dosis der Prüfmedikation schmerzfrei waren, die Schmerzen aber nach 2 h erneut auftraten, konnte ebenfalls eine zweite Dosis des Studienmedikaments eingenommen werden. Bei Auswahl der Rescue-Medikation bzw. Medikation zur Behandlung einer wiederkehrenden Migräne-Attacke war jeweils die randomisiert zugeordnete Behandlungssequenz zu berücksichtigen (siehe Abbildung 4-3). Im Placebo-Arm war im Falle eines Rescues bei Nicht-Erreichen der Kopfschmerzfreiheit bzw. zur Behandlung einer wiederkehrenden Migräne-Attacke eine erneute Placebo-Gabe vorgesehen.

Die Patienten dokumentierten ihre Kopfschmerz- und Begleitsymptome vor Einnahme der Prüfmedikation und bis zu 72 h nach Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation in einem elektronischen Kopfschmerz-Tagebuch. Mittels des elektronischen Kopfschmerz-Tagebuchs hielten die Patienten den Schweregrad ihrer Kopfschmerzen fest (0 = kein Schmerz,

1 = leichter Schmerz, 2 = mittelschwerer Schmerz und 3 = starker Schmerz). Auch bewerteten die Patienten das Vorhandensein oder Fehlen (ja oder nein) von den Begleitsymptomen Photophobie, Phonophobie und Übelkeit. Vor der Einnahme der ersten Dosis der Studienmedikation wählten die Probanden dasjenige Begleitsymptom aus, welches sie am meisten belastete.

Primärer Endpunkt war das Erreichen der Kopfschmerzfreiheit, sekundärer Endpunkt war das Erreichen der Beschwerdefreiheit bzgl. Photophobie, Phonophobie und Übelkeit (kurz: MBS-Freiheit), jeweils nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation.

Abbildung 4-3 fasst das Studiendesign der LAHJ und LAHK Studien schematisch zusammen.

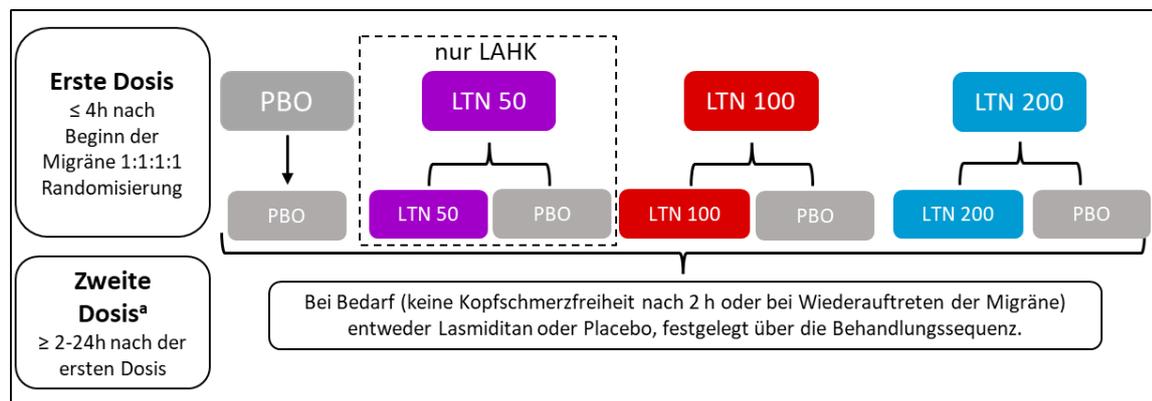


Abbildung 4-3: Design der LAHJ und LAHK Studie

h: Stunde; LTN: Lasmiditan; PBO: Placebo.

a. Rescue oder bei Wiederauftreten der Migräne

LAHK: Patienten wurden zentral in eine von 7 Behandlungssequenzen randomisiert zugeordnet – folgende Angaben beziehen sich auf die erste Dosis / zweite Dosis bei Bedarf:

1) LTN 50 mg/LTN 50 mg; 2) LTN 50 mg/Placebo; 3) LTN 100 mg/LTN 100 mg; 4) LTN 100 mg/Placebo; 5) LTN 200 mg/LTN 200 mg; 6) LTN 200 mg/Placebo; 7) Placebo/Placebo.

Die Patienten erhielten also als erste Dosis entweder LTN 50 mg, LTN 100 mg, LTN 200 mg oder Placebo (in einem Verhältnis von 1:1:1:1) sowie bei Bedarf (Rescue oder bei Wiederauftreten der Migräne) eine zweite Dosis Prüfmedikation bzw. Placebo, welche in der zugeordneten Behandlungssequenz festgelegt war.

LAHJ: Patienten wurden zentral in eine von 5 Behandlungssequenzen randomisiert zugeordnet - folgende Angaben beziehen sich auf die erste Dosis / zweite Dosis bei Rescue oder bei Wiederauftreten der Migräne: 1) LTN 100 mg/LTN 100 mg;

2) LTN 100 mg/Placebo; 3) LTN 200 mg/LTN 200 mg; 4) LTN 200 mg/Placebo; 5) Placebo/Placebo.

Die Patienten erhielten also als erste Dosis entweder LTN 100 mg, LTN 200 mg oder Placebo (in einem Verhältnis von 1:1:1) sowie bei Bedarf (Rescue oder bei Wiederauftreten der Migräne) eine zweite Dosis Prüfmedikation bzw. Placebo, die in der Behandlungssequenz festgelegt war.

LAIJ Studie (Untersuchung bis zu 4 Migräne-Attacken)

In die Studie LAIJ wurden Patienten mit beeinträchtigender Migräne (MIDAS Score ≥ 11) eingeschlossen und für vier aufeinanderfolgende Migräne-Attacken mit Prüfmedikation behandelt, um die Beständigkeit der Wirksamkeit von Lasmiditan über mehrere Migräne-Attacken zu untersuchen.

Die Patienten wurden in einem 1:1:1 Verhältnis drei Behandlungsarmen randomisiert zugeordnet (LTN 200 mg, LTN 100 mg und Placebo).

Die Patienten im LTN 200 mg- und LTN 100 mg-Arm erhielten für alle 4 Migräne-Attacken jeweils 200 mg bzw. 100 mg Lasmiditan. Die Patienten im Placebo-Arm erhielten für 3 Migräne-Attacken Placebo und für eine Migräne-Attacke 50 mg Lasmiditan, und wurden hierfür im Verhältnis 1:1 folgenden Behandlungssequenzen zugeordnet: Placebo-Gruppe 1 erhielt für die Behandlung der 3. Migräne-Attacke 50 mg Lasmiditan, Placebo-Gruppe 2 erhielt für die Behandlung der 4. Attacke 50 mg Lasmiditan (siehe Abbildung 4-4).

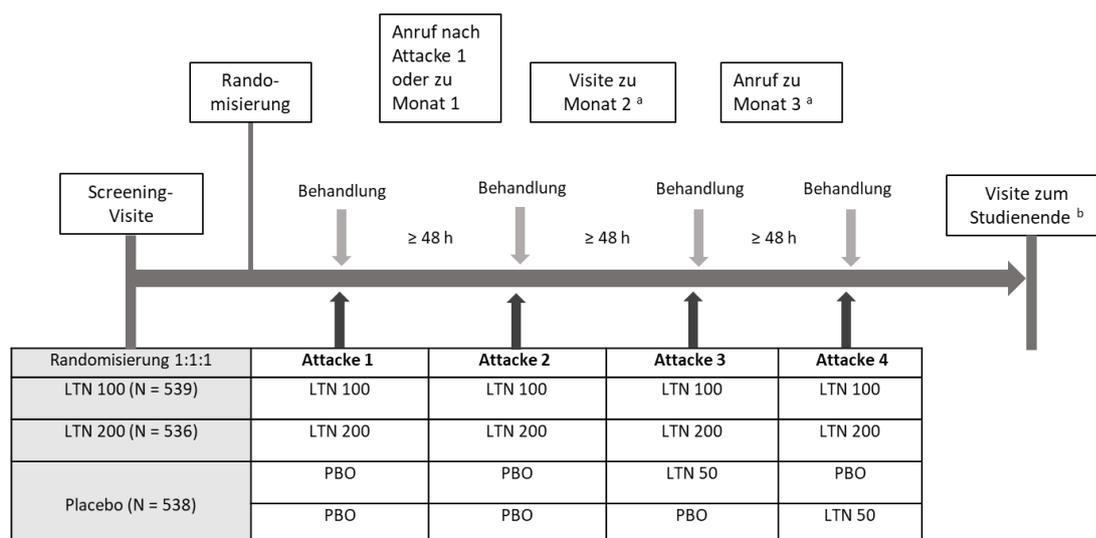


Abbildung 4-4: LAIJ Studiendesign

h: Stunde; LTN: Lasmiditan; PBO: Placebo.

a. Visite zu Monat 2 bzw. 3 nur dann zutreffend, wenn Patienten vor diesen Zeitpunkten nicht bereits vier behandelte Migräne-Attacken hatten.

b. Visite zum Studienende ≥ 7 Tage nach der Behandlung der letzten Migräne-Attacke oder 4 Monate nach Randomisierung.

Für die Behandlung jeder der 4 Migräne-Attacken war die Prüfmedikation (Lasmiditan oder Placebo) innerhalb von 4 h nach Beginn einer neuen Migräne-Attacke einzunehmen, vorausgesetzt, die Kopfschmerzen waren mittelschwer bis schwer. Die Patienten dokumentierten die Symptome während der folgenden 48 h in einem Kopfschmerz-Tagebuch.

Zwischen den behandelten Migräne-Attacken mussten jeweils mindestens 48 h liegen, und zwar vom Start der Behandlung der vorherigen Migräne-Attacke bis zum Start der Behandlung der nachfolgenden Migräne-Attacke.

Wenn die Patienten bereits eine andere akute Migräne-Therapie (z.B. analgetische oder akute Migräne-Arzneimittel oder Antiemetika) für eine der 4 Migräne-Attacken angewendet haben, durften sie diese Migräne-Attacke nicht mit Prüfmedikation behandeln.

Frühestens 2 bis zu 24 h nach Verabreichung des Studienmedikaments war die Einnahme von Rescue-Medikationen (falls keine Kopfschmerzfreiheit nach 2 h erreicht wurde) bzw. Medikationen zur Behandlung der wiederkehrenden Migräne-Attacke (falls Kopfschmerzfreiheit nach 2 h erreicht, aber danach die Migräne-Attacke wiederkehrte) erlaubt. Diese Medikationen beinhalteten alle nicht ausgeschlossenen Therapien zur Behandlung einer Migräne-Attacke. Der Prüfarzt sollte die Patienten über eine geeignete Rescue-Therapie bzw. Therapie zur Behandlung einer wiederkehrenden Migräne-Attacke aufklären. Die Anwendung von Triptanen, Ergotaminen, Opioiden und Barbituraten als Rescue-Therapie war innerhalb von 24 h nach Anwendung der Prüfmedikation nicht erlaubt.

Die primären Endpunkte waren das Erreichen der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h nach Anwendung der ersten Dosis der Prüfmedikation während der ersten Migräne-Attacke und das Erreichen der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h vom Zeitpunkt der ersten Dosis der Prüfmedikation bei mindestens 2 von 3 Migräne-Attacken.

Mit Protokoll-Addendum 3 wurde eine optionale, 12-monatige, offene Verlängerungsperiode eingeführt, mit der Zielsetzung, migräne-bedingte Beeinträchtigungen, Behandlungszufriedenheit, Lebensqualität und Behandlungsmuster mit anderen Migräne-Medikamenten zu untersuchen. Patienten aus der doppelblinden Behandlungsphase, die im Anschluss an der offenen Verlängerungsperiode teilnahmen, wurden anfangs der 100 mg Lasmiditan-Dosierung zugeordnet, wobei die Dosierung im weiteren Studienverlauf flexibel nach Bedarf gewählt werden konnte (50 mg, 100 mg oder 200 mg Lasmiditan). Primärer Endpunkt der offenen Verlängerungsperiode war die Veränderung des Total MIDAS Scores ggü. Baseline der doppelblinden Behandlungsphase.

Weitere Langzeitstudie

Neben den Phase 3 RCTs wurde zudem eine unterstützende Langzeitstudie, LAHL (GLADIATOR) durchgeführt. In dieser Studie wurde die Sicherheit und Wirksamkeit der intermittierenden Anwendung von Lasmiditan für bis zu einem Jahr untersucht [11].

Diskussion der Studiendesigns und Wahl der Komparatoren

Das Design der Studien orientierte sich jeweils an regulatorischen und klinischen Leitlinien [12-14] sowie an eine wissenschaftliche Beratung durch die FDA. In der Leitlinie des IHS [12] wird hervorgehoben, dass Medikamente für die Akutbehandlung von Migräneanfällen in randomisierten, doppelblinden Placebo-kontrollierten Studien zu bewerten sind. Auch aus einem weiteren Grund wurde Placebo als Komparator gewählt: Da Lasmiditan im Gegensatz zu den Triptanen keine vasokonstriktorisches Eigenschaften aufweist, konnten Patienten ohne

Altersobergrenze und mit kardiovaskulären Risikofaktoren (alle drei Phase 3 RCT) sowie Patienten mit koronaren Herzerkrankungen, klinisch-relevanten Arrhythmien und schlecht kontrollierten Bluthochdruck (LAHK und LAIJ Studie) eingeschlossen werden. Der Studieneinschluss in alle drei Studien erfolgte außerdem unabhängig vom vorherigen Ansprechen auf andere Migränetherapien, einschließlich Triptane. Da die Studien also auch Patienten mit Triptan-Kontraindikationen, unzureichendem Triptan-Ansprechen und Triptan-Unverträglichkeit beinhalteten, wird Placebo als Komparator als adäquat angesehen.

4.4.2.2 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patienten aus den Phase 3 RCT LAHJ, LAHK und LAIJ

Patientenfluss

Zunächst wird der Patientenfluss der Studien dargestellt.

LAHJ und LAHK Studien (Untersuchung einer singulären Migräne-Attacke)

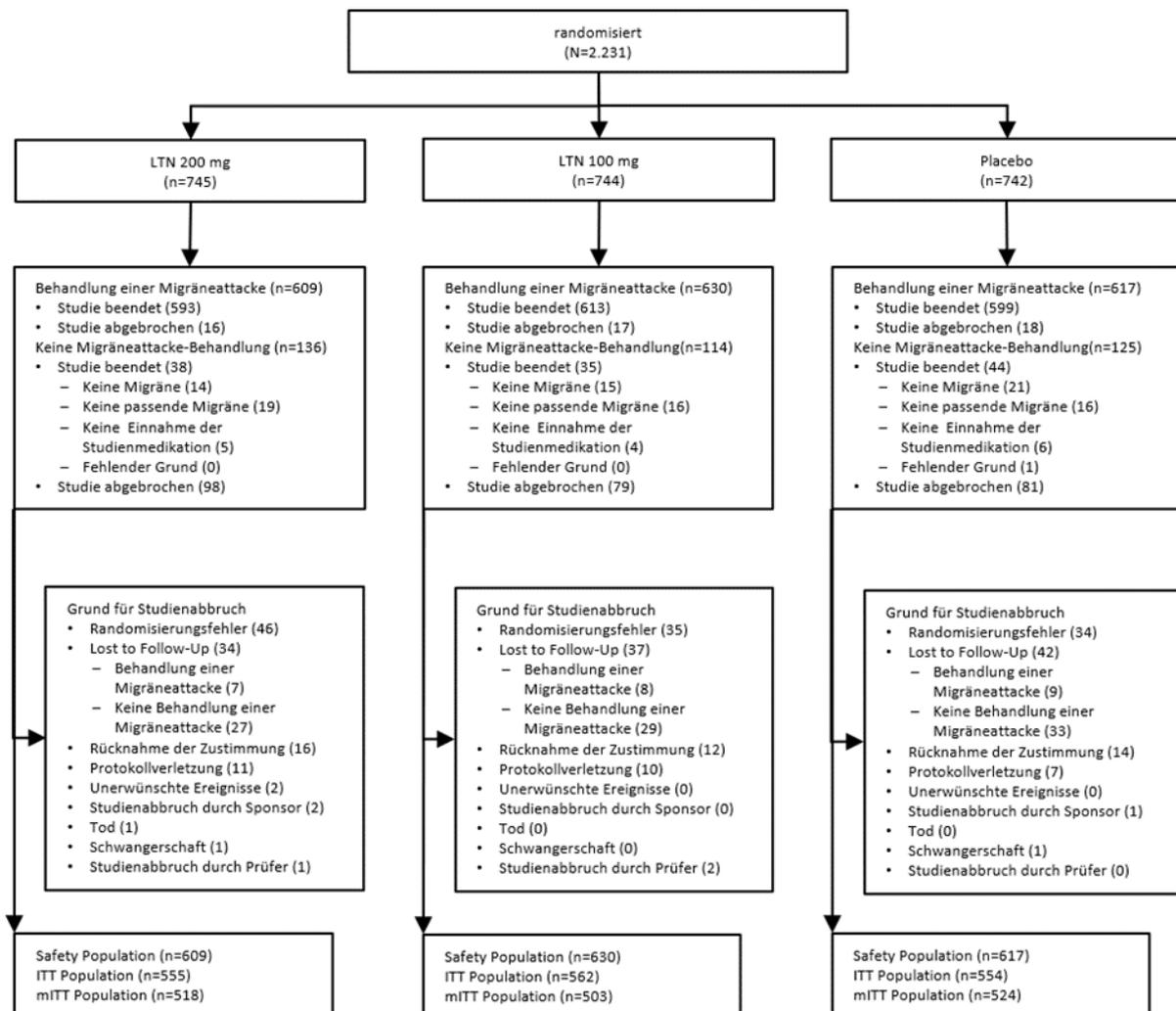


Abbildung 4-5: Patientenfluss in LAHJ

In der LAHJ Studie wurden insgesamt 2.231 Patienten randomisiert; 1.856 Patienten (83,2%) nahmen mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments ein. Insgesamt schlossen 1.922 Patienten (86,1%) die Studie ab.

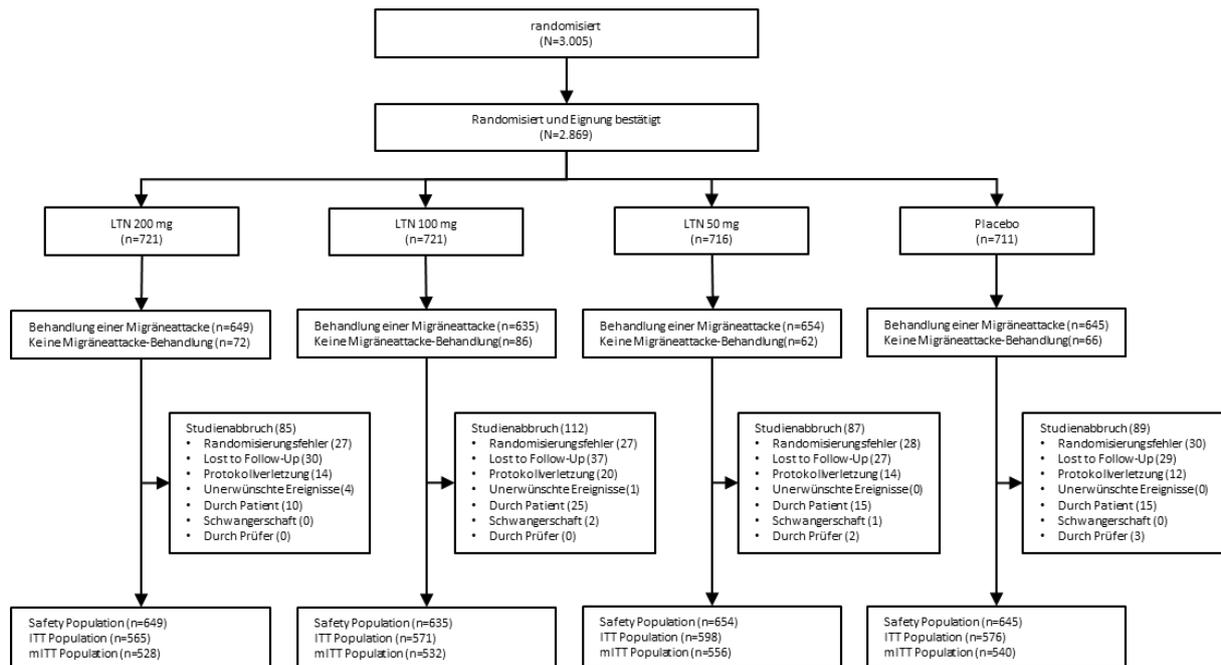


Abbildung 4-6: Patientenfluss in LAHK

In der LAHK Studie wurden insgesamt 3.005 Patienten randomisiert, bei 2.869 von ihnen wurde die Eignung bestätigt. 2.583 Patienten (86,0%) nahmen mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments ein. Insgesamt schlossen 2.617 Patienten (87,1%) die Studie ab.

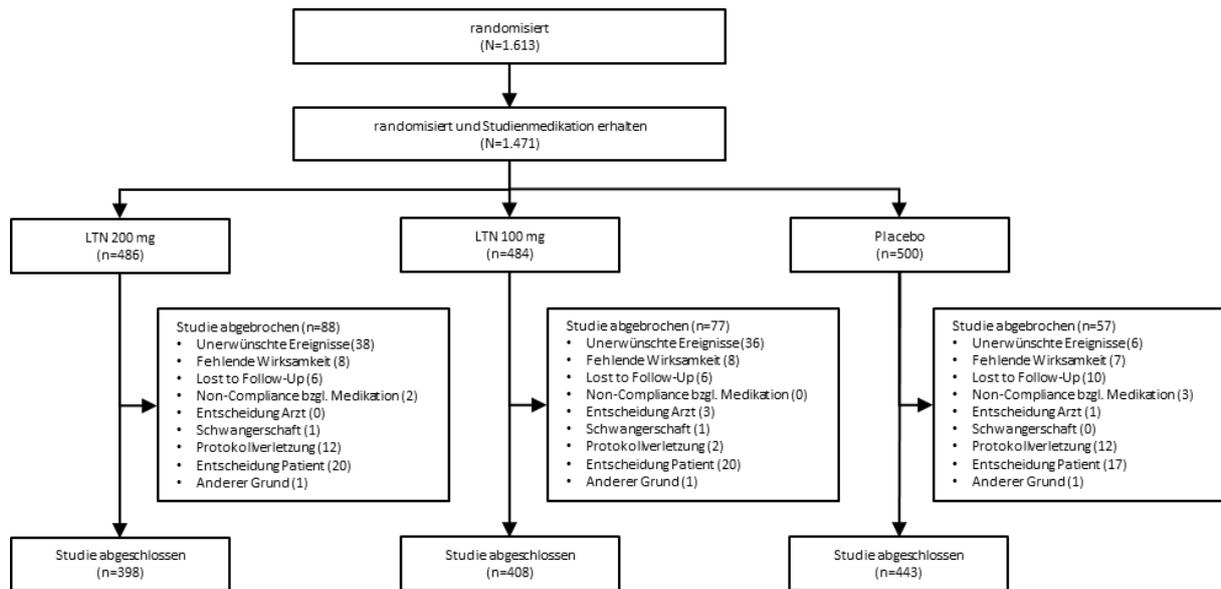
LAIJ Studie (Untersuchung bis zu 4 Migräne-Attacken)

Abbildung 4-7: Patientenfluss in LAIJ

In der LAIJ Studie wurden insgesamt 1.613 Patienten randomisiert; 1.471 Patienten (91,2%) nahmen mindestens 1 Dosis des Studienmedikaments ein. Insgesamt schlossen 1.171 Patienten (79,6%) die Studie ab. Ungefähr die Hälfte der randomisierten Patienten (49,3%) behandelten 4 Migräne-Attacken mit dem Studienmedikament.

477 Patienten nahmen an der offenen Verlängerungsperiode teil, und 445 Patienten behandelten mindestens eine Migräne-Attacke mit Lasmiditan. 321 Patienten schlossen die offene Verlängerungsperiode ab (Daten nicht gezeigt) [15].

Demographische und Krankheitscharakteristika zu Baseline von Patienten in LAHJ, LAHK und LAIJ

Tabelle 4-31 und Tabelle 4-32 fassen die demographischen und Krankheitscharakteristika der Patienten zu Baseline sowie die Charakterisierung der behandelten Migräne-Attacke in den LAHJ, LAHK und LAIJ Studien zusammen.

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Patienten in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ (Safety Population)

Studie	LAHJ N = 1856	LAHK N = 2583	LAIJ N = 1471
Alter (Jahre), MW (SD)	42,0 (12,00)	42,7 (12,79)	41,4 (12,0)
Geschlecht, n (%)			
Weiblich	1552 (83,6)	2174 (84,2)	1237 (84,1)
Männlich	304 (16,4)	409 (15,8)	234 (15,9)
Dauer der Migräneerkrankung (Jahre), MW (SD)	19,3 (12,92)	18,3 (12,98)	17,0 (13,0)
Migränevorgeschichte mit oder ohne Aura, n (%)			
Ohne Aura	1262 (68,0)	1636 (63,3)	926 (63,0)
Mit Aura	594 (32,0)	937 (36,3)	328 (22,3)
Mit und ohne Aura	–	–	217 (14,8)
Anzahl der monatlichen Migräne-Attacken in den letzten 3 Monaten, MW (SD)	5,1 (1,94)	5,3 (2,08)	4,9 (1,5)
Anwendung von Migräne-Prophylaktika, n (%)	479 (25,8)	494 (19,1)	416 (28,3)
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung.			
Angaben jeweils basierend auf der Safety Population der entsprechenden Studie. Safety Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen haben.			

Tabelle 4-32: Charakterisierung der behandelten Migräne-Attacke(n) in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ (ITT Population)

Studie	Placebo N = 554	LAHJ	LTN 100 mg N = 562	LTN 200 mg N = 555
Charakteristika der behandelten Migräne-Attacke(n) (zu Baseline)				
Schwere Kopfschmerzen, n (%)	157 (28,3)		148 (26,3)	161 (29,0)
Mittelschwere Kopfschmerzen, n (%)	387 (69,9)		408 (72,6)	379 (68,3)
Leichte Kopfschmerzen, n (%)	10 (1,8)		6 (1,1)	15 (2,7)
Baseline MBS				
Nausea, n (%)	120 (21,7)		128 (22,8)	128 (23,1)

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

Phonophobia, n (%)	115 (20,8)		130 (23,1)	105 (18,9)
Photophobia, n (%)	282 (50,9)		264 (47,0)	283 (51,0)
LAHK	Placebo N = 576	LTN 50 mg N = 598	LTN 100 mg N = 571	LTN 200 mg N = 565
Charakteristika der behandelten Migräne-Attacke(n) (zu Baseline)				
Schwere Kopfschmerzen, n (%)	174 (30,2)	165 (27,6)	176 (30,8)	166 (29,4)
Mittelschwere Kopfschmerzen, n (%)	395 (68,6)	421 (70,4)	386 (67,6)	392 (69,4)
Leichte Kopfschmerzen, n (%)	6 (1,0)	12 (2,0)	9 (1,6)	7 (1,2)
Keine	1 (0,2)	–	–	–
Baseline MBS				
Nausea, n (%)	135 (23,4)	136 (22,7)	120 (21,0)	111 (19,6)
Phonophobia, n (%)	127 (22,0)	116 (19,4)	115 (20,1)	121 (21,4)
Photophobia, n (%)	287 (49,8)	298 (49,8)	300 (52,5)	287 (50,8)
LAIJ	Placebo N = 443		LTN 100 mg N = 419	LTN 200 mg N = 434
Charakteristika der behandelten Migräne-Attacke(n) (zu Baseline)				
Schwere Kopfschmerzen, n (%)	98 (22,1)		106 (25,3)	96 (22,1)
Mittelschwere Kopfschmerzen, n (%)	322 (72,7)		287 (68,5)	324 (74,7)
Leichte Kopfschmerzen, n (%)	23 (5,2)		26 (6,2)	14 (3,2)
Baseline MBS				
Nausea, n (%)	136 (30,7)		130 (31,0)	148 (34,1)
Phonophobia, n (%)	72 (16,3)		93 (22,2)	85 (19,6)
Photophobia, n (%)	189 (42,7)		157 (37,5)	168 (38,7)
LTN: Lasmiditan; MBS: most bothersome symptoms; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal.				
Angaben jeweils basierend auf der ITT Population der entsprechenden Studie. ITT Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation für eine bewertbare Attacke eingenommen haben.				

Über alle drei Phase 3 RCT war die Mehrheit der Patienten weiblich; dies entspricht der höheren Prävalenz von Migräne bei Frauen [16]. Die Patienten waren im Durchschnitt Anfang vierzig und berichteten über eine durchschnittliche Dauer der Migräneanamnese von knapp 20 Jahren vor Studienbeginn. Bei Studienbeginn gaben ca. ein Viertel der Patienten an, eine Migräne-

Prophylaxe anzuwenden. Dies deckt sich mit den empirischen Beobachtungen aus dem Versorgungsalltag, wonach 17% bis 31% der Patienten mit episodischer Migräne prophylaktische Therapien verschrieben bekommen [17; 18].

Im Mittel hatten die Patienten ca. 5 Migräne-Attacken pro Monat über die letzten drei Monate.

Hinsichtlich der behandelten Migräne-Attacke hatten ca. 70% der Patienten mittelschwere Kopfschmerzen. Das am meisten belastende Symptom zu Baseline war die Photophobie mit ca. einem Drittel der Patienten in der LAIJ Studie bis jeweils ca. die Hälfte der Patienten in der LAHJ und LAHK Studie.

Rescue-Therapie bei Nicht-Erreichen der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h und Therapie nach Wiederauftreten der Migräne-Attacke in LAHJ, LAHK und LAIJ

LAHJ Studie

In der LAHJ Studie nahm 2 h nach der ersten Dosis der Studienmedikation 26,2% bzw. 20,7% der Patienten im LTN 100 mg- bzw. LTN 200 mg-Arm eine Rescue-Therapie mit Studienmedikation ein, im Vergleich zu 46,0% der Patienten im Placebo-Arm.

Ein Wiederauftreten der Migräne nach Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit wurde von 8,4% und 10,1% der Patienten im LTN 100 mg- bzw. LTN 200 mg-Arm berichtet, und von 5,1% der Patienten im Placebo-Arm. Die niedrigere Rezidivrate im Placebo-Arm erklärt sich mit der geringeren Anzahl von Patienten, die ursprünglich nach 2 h eine Kopfschmerzfreiheit erreicht haben.

Eine zweite Dosis der Studienmedikation zur Therapie der wiederkehrenden Migräne-Attacke innerhalb von 2 bis 24 h nach der ersten Dosis wurde von 3,9,% der Patienten im LTN 100 mg-Arm, 3,2% der Patienten im LTN 200 mg-Arm und 2,2% der Patienten im Placebo-Arm berichtet.

LAHK Studie

Eine Rescue-Therapie 2 h nach der ersten Dosis der Studienmedikation nahmen 31,9% im LTN 50 mg-Arm, 26,4% im LTN 100 mg-Arm und 18,9% im LTN 200 mg-Arm ein, im Vergleich zu 40,8% der Patienten im Placebo-Arm.

Ein Wiederauftreten der Migräne nach Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit wurde von 6,4% der Patienten im LTN 50 mg-Arm, 7,7% im LTN 100 mg-Arm und 9,2% im LTN 200 mg-Arm, und von 4,5% der Patienten im Placebo-Arm berichtet. Eine zweite Dosis der Studienmedikation zur Therapie der wiederkehrenden Migräne-Attacke innerhalb von 2 bis 24 h nach der ersten Dosis wurde insgesamt nur von 44 Patienten berichtet.

LAIJ Studie

In der Studie LAIJ konnten die Patienten ihre eigene – nicht ausgeschlossene – Rescue-Therapie zwischen 2 und 24 h nach der ersten Dosis der Prüfmedikation einnehmen. Während der 1. Migräne-Attacke nahmen 19,6% bzw. 19,2% der Patienten im LTN 100 mg-Arm und

LTN 200 mg-Arm eine Rescue-Therapie ein, im Vergleich zu 29,3% der Patienten im Placebo-Arm.

Morbidität – Erreichen einer Kopfschmerz- und MBS-Freiheit bei Patienten in LAHJ, LAHK und LAIJ

Die Leitsymptome der Migräne sind Kopfschmerzen und potentielle Begleitsymptome wie Übelkeit und/oder Erbrechen, Photophobie und/oder Phonophobie. Das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit sowie Freiheit von den Begleitsymptomen 2 h nach Anwendung einer Akutmedikation sind im Anwendungsgebiet akzeptierte und patientenrelevante Endpunkte [19].

Tabelle 4-33 fasst die Ergebnisse für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit und MBS-Freiheit nach 2 Stunden in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ zusammen.

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

Tabelle 4-33: Ergebnisse für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit und MBS-Freiheit nach 2 Stunden in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ mit dem zu bewertenden Arzneimittel ([m]ITT [Consistency] Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 50 mg vs. Placebo	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert
LAHJ							
Morbidität – Singuläre Migräne-Attacke							
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h a	80/524 (15,3)	n.a.	142/503 (28,2)	167/518 (32,2)	n.a.	2,2 [1,6; 3,0] <0,001	2,6 [2,0; 3,6] <0,001
Erhalt der Kopfschmerz- freiheit bis 48 h a	40/524 (7,6)	n.a.	75/503 (14,9)	86/518 (16,6)	n.b.	n.b.	n.b.
Erreichen von MBS-Freiheit nach 2 h ^a	144/488 (29,5)	n.a.	192/469 (40,9)	196/481 (40,7)	n.a.	1,7 [1,3; 2,2] <0,001	1,6 [1,3; 2,1] <0,001
LAHK							
Morbidität – Singuläre Migräne-Attacke							
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h a	115/539 (21,3)	159/556 (28,6)	167/532 (31,4)	205/528 (38,8)	1,5 [1,1; 1,9] 0,003	1,7 [1,3; 2,2] <0,001	2,3 [1,8; 3,1] <0,001
Morbidität – Singuläre Migräne-Attacke							
Erhalt der Kopfschmerz- freiheit bis 48 h a	62/539 (11,5)	83/556 (14,9)	82/532 (15,4)	106/528 (20,1)	n.b.	n.b.	n.b.

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

Studie Zielgröße Endpunkt	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 50 mg vs. Placebo	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert
Erreichen von MBS-Freiheit nach 2 h ^a	172/514 (33,5)	209/512 (40,8)	221/500 (44,2)	235/483 (48,7)	1,4 [1,1; 1,8] 0,009	1,6 [1,2; 2,0] <0,001	1,9 [1,4; 2,4] <0,001
LAIJ							
Morbidität – erste Migräne-Attacke							
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h ^c	37/443 (8,4)	n.a.	108/419 (25,8)	127/434 (29,3)	n.a.	3,83 [2,56; 5,73] <0,001	4,56 [3,07; 6,77] <0,001
Erreichen von MBS-Freiheit nach 2 h ^c	111/396 (28,0)	n.a.	152/376 (40,4)	154/395 (39,0)	n.a.	1,74 [1,29; 2,35] <0,001	1,63 [1,21; 2,20] <0,001
Morbidität – bis zu 4 Attacken							
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h bei mind. 2 von 3 Attacken ^b	16/373 (4,3)	n.a.	49/340 (14,4)	82/336 (24,4)	n.a.	3,77 [2,10; 6,76] <0,001	7,24 [4,13; 12,67] <0,001
Morbidität – bis zu 4 Migräne-Attacken							
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h bei mind. 3 von 4 Attacken ^b	10/387 (2,6)	n.a.	24/325 (7,4)	33/306 (10,8)	n.a.	3,01 [1,42; 6,40] 0,004	4,58 [2,22; 9,47] <0,001

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

	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 50 mg vs. Placebo	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
Studie	Pat. Mit Ereignis	Pat. Mit Ereignis	Pat. Mit Ereignis	Pat. Mit Ereignis	OR [95% KI]	OR [95% KI]	OR [95% KI]
Zielgröße	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert
Endpunkt	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	p-Wert	p-Wert	p-Wert

h: Stunde; KI: Konfidenzintervall; LTN: Lasmiditan; MBS: most bothersome symptom; n.a.: nicht auswertbar; N: Anzahl der Patienten in der Analyse mit leichten, mittelschweren oder schweren Kopfschmerzen bzw. MBS zum Zeitpunkt der ersten Dosis (LAHJ und LAHK); N: Anzahl der Patienten in der Analyse (LAIJ); n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; n.b.: nicht berechnet; OR: Odds Ratio.

a. Auswertung in der modified (m)ITT Population.
 b. Auswertung in der ITT Consistency Population.
 c. Auswertung in ITT Population.

ITT Population: alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis der Prüfmedikation einnahmen, mit mindestens einem Postbaseline-Wert bzw. einer bewertbaren Attacke.

mITT Population: alle Patienten in der ITT Population, die eine Migräne-Attacke innerhalb von 4 h nach Beginn der Migräne-Attacke behandelt haben. .

ITT Consistency Population: alle randomisierten Patienten, die eine ausreichende Anzahl von Ereignissen (Ansprechen oder Nicht-Ansprechen) für auswertbare Migräne-Attacken nach ITT aufwiesen.

Erhalt der Kopfschmerzfreiheit ist definiert als Erreichen der Kopfschmerzfreiheit 2 h nach der ersten Dosis und Erhalt der Kopfschmerzfreiheit für die angegebene Zeit ohne Anwendung jeglicher Rescue-Medikation nach Einnahme der ersten Dosis.

Patienten, die vor 2 h nach Einnahme der ersten Dosis eine Rescue-Therapie anwendeten und eine Kopfschmerzfreiheit bzw. MBS-Freiheit nach 2 h erreichten, wurden in der Auswertung nicht als kopfschmerzfrei bzw. MBS-frei gezählt.

MBS-Freiheit ist definiert als die Abwesenheit des am meisten belastenden Begleitsymptoms (entweder Übelkeit, Phonophobie oder Photophobie), nach der Medikamenteneinnahme, welches zu Baseline als am meisten störend bewertet wurde. Patienten ohne Symptome zu Baseline wurden von der Analyse ausgeschlossen.

Zeitangaben sind bezogen auf die Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation.

LAHJ/LAHK: p-Wert, Odds Ratio und KI stammen aus einem einseitigen Test eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe und Anwendung von Migräne-Prophylaktika als Kovariaten.

LAIJ: p-Wert, Odds Ratio und KI stammen aus einem 2-seitigen Test eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe und Region als Kovariaten.

Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden

In der LAHJ und LAHK Studie erreichte unter Lasmiditan jeweils ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit als unter Placebo, jeweils 2 h nach Prüfmedikationseinnahme (LAHJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 2,2; 95% KI [1,6; 3,0], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 2,6; 95% KI [2,0; 3,6], $p < 0,001$; LAHK Studie: LTN 50 mg vs. Placebo: OR = 1,5; 95% KI [1,1; 1,9], $p = 0,003$; LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,7; 95% KI [1,3; 2,2], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 2,3; 95% KI [1,8; 3,1], $p < 0,001$).

Auch in der LAIJ Studie zeigte sich ein vergleichbarer statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Kopfschmerzfreiheit nach 2 h zugunsten aller untersuchten Lasmiditan-Dosierungen, jeweils im Vergleich zu Placebo.

In der einjährigen Langzeitstudie LAHL waren 2 h nach der Verabreichung 29,6% der Patienten kopfschmerzfrei. Die Ergebnisse waren ähnlich über alle vier Quartale des einjährigen Beobachtungszeitraums (Spanne über vier Quartale: Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit im LTN 100 mg-Arm 24-30% und im LTN 200 mg-Arm 31-33%) [11].

Zeit bis zur Kopfschmerzfreiheit

Abbildung 4-8 und Abbildung 4-9 zeigen die Zeit bis zum Erreichen der Kopfschmerzfreiheit in den LAHJ und LAHK Studien.

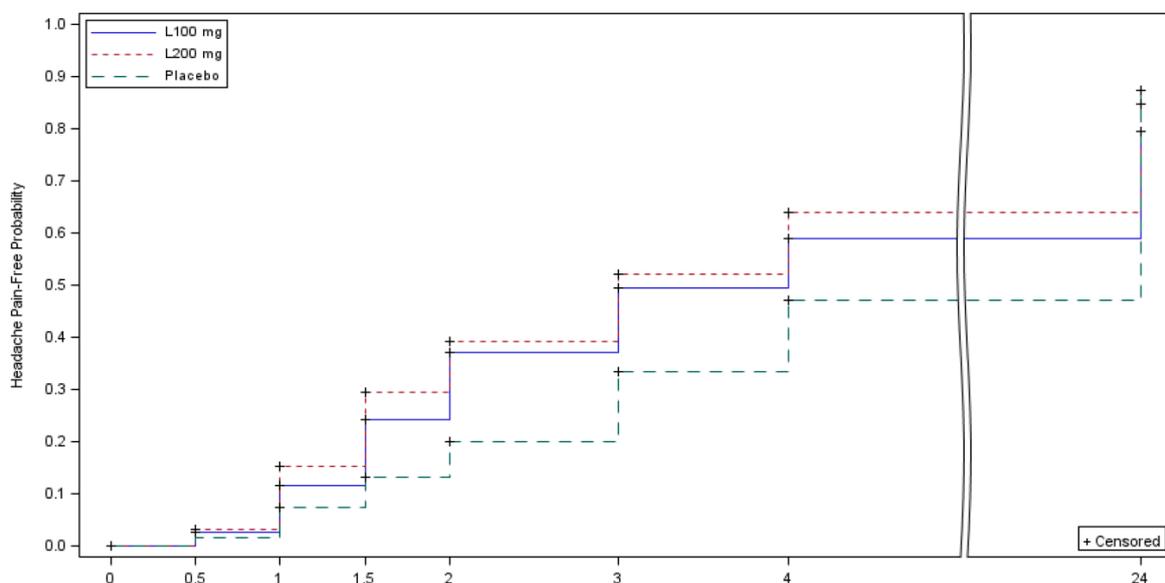


Abbildung 4-8: LAHJ – Zeit bis zur Kopfschmerzfreiheit bis zu 24 h nach erster Dosis der Studienmedikation (ITT Population)

L: Lasmiditan.

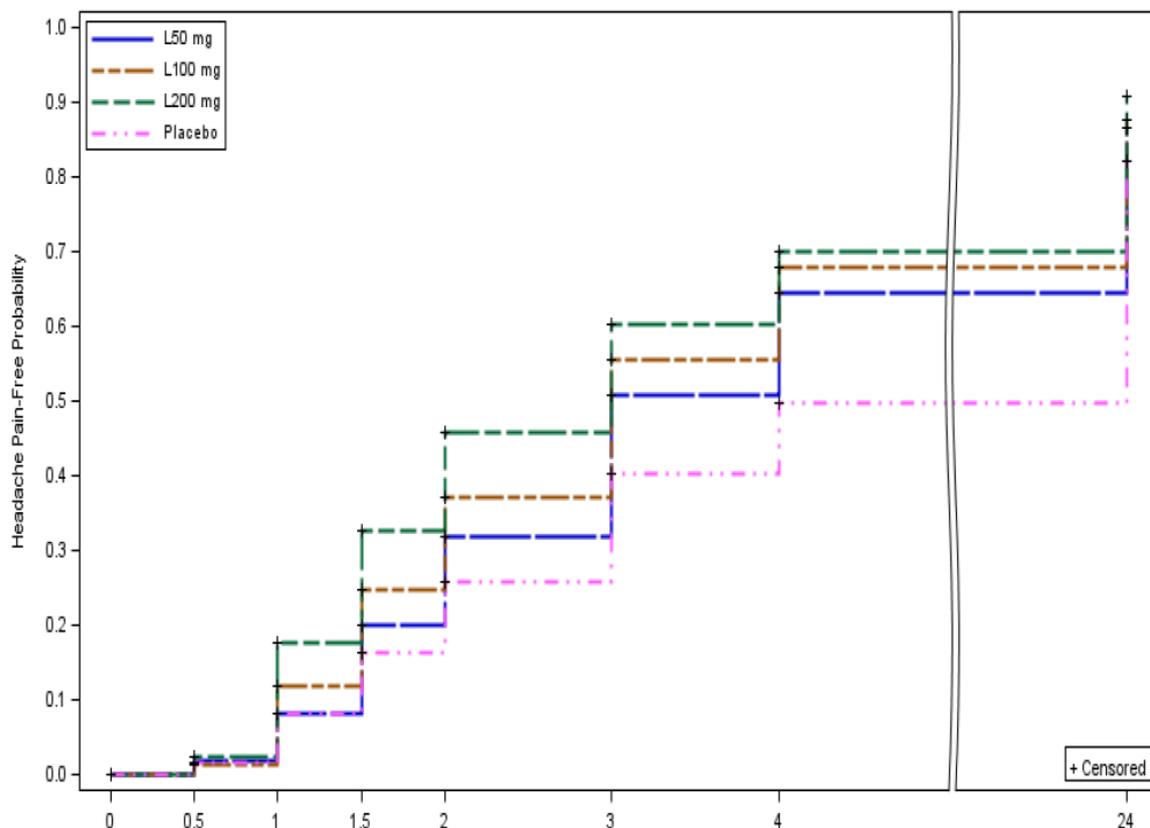


Abbildung 4-9: LAHK – Zeit bis zur Kopfschmerzfreiheit bis zu 24 h nach erster Dosis der Studienmedikation (ITT Population)

L: Lasmiditan.

Lasmiditan zeigte in beiden Studien einen raschen Wirkungseintritt. In der LAHJ und LAHK Studie separierten sich die KM-Kurven der LTN 100 mg- und LTN 200 mg-Arme bereits jeweils nach 1 h von Placebo.

Erhalt der Kopfschmerzfreiheit bis 48 Stunden

In der LAHJ und LAHK Studie blieb in den LTN-Armen jeweils ein höherer Anteil der Patienten bis 48 h frei von Kopfschmerzen als im Placebo-Arm (LAHJ Studie: LTN 200 mg: 16,6%; 100 mg-Arm: 14,9%; Placebo-Arm: 7,6%; LAHK Studie: LTN 200 mg: 20,1%; LTN 100 mg-Arm: 15,4%; LTN 50 mg-Arm: 14,9%; Placebo-Arm: 11,5%).

Beständigkeit des Erreichens der Kopfschmerzfreiheit über mehrere Migräne-Attacken

In der LAIJ Studie erreichte ein statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten in den LTN 100 mg und LTN 200 mg-Armen Kopfschmerzfreiheit nach 2 h bei mind. 2 von 3 Migräne-Attacken als im Placebo-Arm (LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 3,77, 95% KI [2,10; 6,76], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 7,24; 95% KI [4,13; 12,67], $p < 0,001$).

MBS-Freiheit

In den LAHJ und LAHK Studien war unter Lasmiditan der Anteil der Patienten, die nach 2 h eine MBS-Freiheit erreichten, jeweils statistisch signifikant höher als unter Placebo (LAHJ Studie: LTN 100 mg vs. Placebo: OR =1,7; 95% KI [1,3; 2,2], p <0,001; LTN 200 mg vs. Placebo: OR =1,6; 95% KI [1,3; 2,1], p <0,001; LAHK Studie: LTN 50 mg vs. Placebo: OR = 1,4; 95% KI [1,1; 1,8], p = 0,009; LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 1,6; 95% KI [1,2; 2,0], p <0,001; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 1,9; 95% KI [1,4; 2,4], p <0,001).

Auch in der LAIJ Studie zeigte sich ein vergleichbarer statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Erreichens einer MBS-Freiheit nach 2 h für die verschiedenen Lasmiditan-Dosierungen, jeweils im Vergleich zu Placebo.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Behandlungszufriedenheit - Patienten in LAIJ

Die Migräne kann mit einer erheblichen Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergehen. Nicht nur die Schmerzen und die assoziierten Begleitsymptome während der Migräne-Attacke, sondern auch eine erhöhte Komorbidität einschließlich des Auftretens von Angststörungen und Depressionen erzeugen einen hohen Leidensdruck [20].

24-Hour Migraine Quality of Life Questionnaire (MQoLQ)

In der doppelblinden Phase der LAIJ Studie wurde der MQoLQ angewendet, welcher die Lebensqualität von Patienten mit Migräne innerhalb von 24 h nach der Einnahme von Migränemedikamenten misst. Es handelt sich um einen 15 Punkte-umfassenden Fragebogen, der folgende fünf Domänen abdeckt: Arbeitsfunktion, soziale Funktion, Energie und Vitalität, Gefühle/Sorgen sowie Migränesymptome [21; 22].

In der LAIJ Studie wiesen 24 h nach der ersten Migräne-Attacke die Patienten im LTN 100 mg- und LTN 200 mg-Arm statistisch signifikant weniger Beeinträchtigungen in den Domänen Migränesymptome und Gefühle/Sorgen auf als in der Placebogruppe [23].

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

In der offenen Verlängerungsphase der LAIJ Studie wurde der MSQ angewendet. Der indikationsspezifische Patientenfragebogen MSQ ist ein in klinischen Studien standardmäßig eingesetztes, verlässliches und validiertes Instrument zur Bestimmung der Lebensqualität von Migräne-Patienten. Der MSQ verfügt über 14 Items und bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität mehrdimensional auf drei verschiedenen Domänen ab - Role Function-Restrictive Domain (7 Items), Role Function-Preventive Domain (4 Items) und Emotional Function Domain (3 Items). Durch die drei Domänen des MSQ werden physische, psychische und soziale Aspekte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfragt. Die Domain Scores werden durch Transformation auf eine 0-100 Punkte-Skala gebildet, dabei zeigt ein höherer Score jeweils eine bessere Lebensqualität des Patienten an.

Von Baseline der offenen Verlängerungsphase bis Studienende zeigte sich ein statistisch signifikanter Anstieg des MSQ Total Scores um 11,3 Punkte, indikativ für eine Verbesserung

der Lebensqualität. Die mittlere Veränderung des MSQ Role Function-Restrictive Domain Scores betrug 12,7 Punkte, des MSQ Role Function-Preventive Domain Scores 9,6 Punkte und des MSQ Emotional Function Domain Scores 9,8 Punkte (Daten nicht gezeigt) [15].

Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit

In der offenen Verlängerungsphase wurden die Patienten gebeten, die Zufriedenheit mit der Behandlung mit Lasmiditan einzuschätzen (von extrem unzufrieden bis extrem zufrieden), sowie ihre Bereitschaft, Lasmiditan wieder einzunehmen und anderen Patienten zu empfehlen (jeweils überhaupt keine Zustimmung bis volle Zustimmung). Zum Studienende gaben 70,5% der Patienten an, zufrieden mit der Behandlung zu sein (von zufrieden bis extrem zufrieden). Knapp zwei Drittel der Patienten würden Lasmiditan weiterempfehlen (Zustimmung und starke Zustimmung) (Daten nicht gezeigt) [15].

Sicherheit –UE bei Patienten in LAHJ, LAHK und LAIJ

Die nachfolgende Tabelle 4-34 fasst die Inzidenz für Patienten mit jeglichen UE in den LAHJ, LAHK und LAIJ Studien zusammen.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT LAHJ, LAHK und LAIJ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt Merkmal	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)
LAHJ				
Sicherheit – nach der ersten Dosis Prüfmedikation				
Jegliche UE ^a	101/617 (16,4)	n.a.	229/630 (36,3)	260/609 (42,7)
Jegliche SUE ^a	1/617 (0,2)	n.a.	0	2/609 (0,3)
Abbruch der Studie wegen UE ^a	0	n.a.	0	0
UE mit Todesfolge ^a	0	n.a.	0	0
LAHK				
Sicherheit – nach der ersten oder zweiten Dosis Prüfmedikation				
Jegliche UE ^a	75/645 (11,6)	167/654 (25,5)	230/635 (36,2)	253/649 (39,0)
Jegliche SUE ^a	1/645 (0,2)	1/654 (0,2)	1/635 (0,2)	2/649 (0,3)
Abbruch der Studie wegen UE ^a	0	0	0	1/649 (0,2)

Studie	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg
Zielgröße	Pat. mit	Pat. mit	Pat. mit	Pat. mit
Endpunkt	Ereignis	Ereignis	Ereignis	Ereignis
Merkmal	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
UE mit Todesfolge ^a	0	0	0	0
LAIJ				
Sicherheit – in der doppelblinden Behandlungsperiode (bis zu 4 Migräne-Attacken)				
Jegliche UE ^a	184/500 (36,8)	n.a.	328/485 (67,6)	352/486 (72,4)
Jegliche SUE	7/500 (1,4)	n.a.	7/485 (1,4)	8/486 (1,6)
Abbruch der Behandlung wegen UE ^a	6/500 (1,2)	n.a.	36/485 (7,4)	37/486 (7,6)
Abbruch der Studie wegen UE ^a	6/500 (1,2)		36/485 (7,4)	38/486 (7,8)
UE mit Todesfolge ^a	0	n.a.	0	0
<p>LTN: Lasmiditan; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n.a.: nicht auswertbar; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; (S)UE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a. Bei den UE und SUE handelt es sich um die Ereignisse, die während der Behandlung auftraten.</p> <p>Auswertung jeweils in der entsprechenden Safety Population, welche alle Patienten beinhaltet, die mindestens 1 Dosis des Prüfmedikaments erhalten haben.</p>				

Während der jeweiligen doppelblinden Behandlungsperioden traten in den drei Phase 3 RCTs keine Todesfälle auf. SUE waren selten, Behandlungsarmunterschiede zeigten sich bzgl. SUE keine.

Am häufigsten waren unter Lasmiditan neurologische UE leichter und mittelschwerer Ausprägung zu beobachten. Hierzu gehören Schwindel, Somnolenz, Parästhesie, Müdigkeit, Übelkeit, und Muskelschwäche. Die UE waren meist nur von kurzer Dauer und selbstlimitierend [24].

Auch für die wiederholte Anwendung von Lasmiditan über 12 Monate in der offenen Verlängerungsphase der LAIJ Studie zeigten sich keine neuen Sicherheitssignale [15].

4.4.2.2.1 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patienten mit Triptanversagen (TIR Population) aus der Phase 3 RCT LAIJ

Für Patienten mit Triptanversagen besteht ein hoher ungedeckter Bedarf, da es vor Einführung von Lasmiditan für diese Patientengruppe nur stark limitierte medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieoptionen gab. Es gibt keine Standard-Definition für das Triptanversagen. In vorherigen, anderen Migräne-Studien umfasste die Definition des Triptanversagens sowohl eine unzureichende Wirksamkeit als auch Unverträglichkeit, wobei sich die meisten Studien auf Selbstberichte der Patienten stützten, im Gegensatz zu einer prospektiven Identifizierung der Patienten.

In der Vergangenheit wurde für die Definition eines Triptanversagens im Zusammenhang mit der Wirksamkeit das Nicht-Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit und Kopfschmerzlinderung – jeweils nach 2 h – als Kriterium herangezogen; auch die Beständigkeit der Wirksamkeit bei mindestens 2 von 3 Migräne-Attacken wurde in den Migräne-Studien berücksichtigt. Das Absetzen eines Triptans wegen unzureichender Wirksamkeit oder Unverträglichkeit wurde ebenfalls in einigen Studien als Kriterium verwendet.

Auf der Grundlage einer Literaturlauswertung und der Beiträge eines Expertengremiums für Migräne hat der pU eine zusammengesetzte Definition für das Triptanversagen entwickelt, in die sowohl eine unzureichende Wirksamkeit, Unverträglichkeit als auch Triptan-Kontraindikation einfließt. Entsprechend wurden in der LAIJ Studie Patienten a priori als Triptanversager eingestuft, wenn sie mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllten:

- Aktuelle Einnahme eines Triptans und ein Wert von ≤ 5 ausgehend von 4 Fragen des „migraine Treatment Optimization Questionnaire“ mTOQ-6, der Patienten mit schlechtem oder sehr schlechtem Ansprechen auf ihre derzeitige Behandlung anzeigt [25]. Der mTOQ wurde kürzlich von der American Headache Society als Instrument zur Identifizierung von Patienten empfohlen, die Kontraindikationen für den Einsatz von Triptanen aufweisen oder die auf Triptane nicht ansprechen oder diese nicht vertragen [26].
- Kopfschmerzfrei nach 2 h in keiner oder nur einer von 3 Migräne-Attacken unter Behandlung mit dem aktuellen Triptan.
- Aktuell keine Triptan-Einnahme und Absetzen des letzten Triptans wegen unzureichender Wirksamkeit, Unverträglichkeit oder Kontraindikationen ggü. vorherigen Triptan.

Die Population der auf diese Weise identifizierten Patienten mit Triptanversagen wird fortan als TIR Population (Triptan Insufficient Responder) bezeichnet. Sie ist die bestmögliche Annäherung an Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen, welche laut AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe für Lasmiditan ist. Da die NSAR laut AWMF-Leitlinie in der vorherigen Stufe zu den Triptanen empfohlen werden, ist davon auszugehen, dass der überwiegende Großteil der Patienten in der TIR Population der LAIJ Studie – unter der

Annahme einer leitliniengerechten Versorgung – bereits NSARs angewendet haben, bevor sie Triptane eingenommen haben.

Insgesamt 66,7% der Patienten in der ITT Population, die Triptan-erfahren waren, erfüllten die zusammengesetzte Definition eines unzureichenden Ansprechens auf Triptane (TIR Population).

In der LAIJ Studie waren 947 (64,4%) Patienten Triptan-erfahren (bezogen auf die Safety Population). Davon erfüllten 66,8% der Patienten die zusammengesetzte Definition eines unzureichenden Ansprechens auf Triptane, resultierend in 633 Patienten in der TIR Safety Population.

Abbildung 4-10 fasst die Art der Triptan-Erfahrung in der TIR Safety Population zusammen.

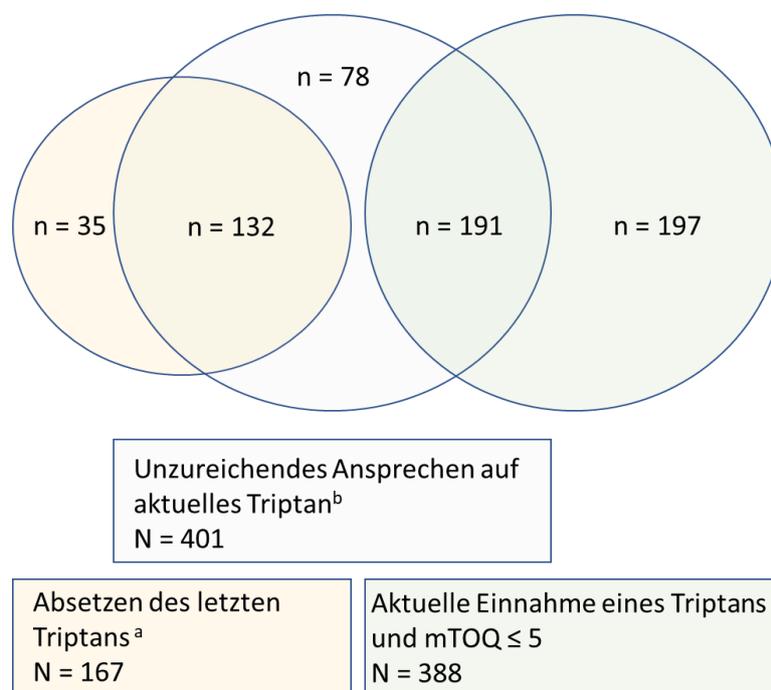


Abbildung 4-10: LAIJ – Art der Triptan-Erfahrung bei Patienten in der TIR Safety Population

a. Grund für Absetzen: unzureichende Wirksamkeit (n = 127), Unverträglichkeit (n = 39), Kontraindikationen (n = 2).

b. Niemals Kopfschmerzfrei nach 2 h über 3 Migräne-Attacken (n = 151), Kopfschmerzfrei nach 2 h während nur einer von 3 Migräne-Attacken (n = 250).

Quelle : modifiziert nach [27]

In der TIR Safety Population hatten 167 Patienten ihr letztes Triptan abgesetzt – aufgrund unzureichender Wirksamkeit (n = 127), Unverträglichkeit (n = 39) oder Kontraindikationen (n = 2).

Gemäß Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit nach 2 h zeigten 401 Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf das aktuelle Triptan, und gemäß $mTOQ \leq 5$ hatten 388 Patienten ein unzureichendes Ansprechen auf das aktuelle Triptan [27].

Demographische und Krankheitscharakteristika zu Baseline von Patienten mit Triptanversagen in LAIJ

Tabelle 4-35 fasst die demografischen und Krankheitscharakteristika in der TIR Population zusammen.

Tabelle 4-35: Charakterisierung der Patienten mit Triptanversagen in RCT LAIJ (TIR Safety Population)

Studie	LAIJ N = 633
Alter (Jahre), MW (SD)	42,1 (12,0)
Geschlecht, n (%)	
Weiblich	557 (88,0)
Männlich	76 (12,0)
Dauer der Migräneerkrankung (Jahre), MW (SD)	19,0 (13,1)
Migränevorgeschichte mit oder ohne Aura, n (%)	
Ohne Aura	362 (57,2)
Mit Aura	160 (25,3)
Mit und ohne Aura	111 (17,5)
Anzahl der monatlichen Migräne-Attacken in den letzten 3 Monaten, MW (SD)	5,0 (1,6)
Anwendung von Migräne-Prophylaktika, n (%)	229 (36,2)
MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Merkmal; SD: Standardabweichung; TIR: Triptan Insufficient Responder. Angaben basierend auf der Safety Population. Safety Population beinhaltet alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfmedikation eingenommen haben. Patienten wurden nach dem von ihnen eingenommenen Arzneimittel bewertet, nicht nach dem Arzneimittel, auf das sie randomisiert wurden.	

Vergleichbar mit der Safety Population waren die Patienten in der TIR Safety Population großteils weiblich (88,0%); das mittlere (Standardabweichung, SD) Alter betrug 42,1 (12,0) Jahre. Die durchschnittliche (SD) Dauer der Migräneerkrankung war 19,0 (13,1) Jahre, wobei die durchschnittliche Anzahl der Migräne-Attacken in den vergangenen 3 Monaten bei 5,0 lag. Über ein Drittel der Patienten wendeten Migräne-Prophylaktika an.

Morbidität – Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit bei Patienten mit Triptanversagen in LAIJ

Tabelle 4-36: Ergebnisse für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit und MBS-Freiheit nach 2 Stunden in RCT LAIJ mit dem zu bewertenden Arzneimittel (TIR ITT [Consistency] Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Placebo	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	Pat. mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert
LAIJ					
Morbidität – erste Migräne-Attacke					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h ^a	15/182 (8,2)	37/169 (21,9)	49/198 (24,7)	3,15 [1,65; 5,98] <0,001	3,67 [1,97; 6,81] <0,001
Morbidität – bis zu 4 Migräne-Attacken					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h bei mind. 2 von 3 Attacken ^b	7/161 (4,3)	17/154 (11,0)	31/154 (20,1)	2,73 [1,10; 6,78] 0,031	5,64 [2,40; 13,25] <0,001
Morbidität – bis zu 4 Migräne-Attacken					
Erreichen von Kopfschmerz- freiheit nach 2 h bei mind. 3 von 4 Attacken ^b	4/163 (2,5)	9/150 (6,0)	13/148 (8,8)	2,37 [0,76; 7,42] 0,138	3,62 [1,22; 10,74] 0,021
<p>h: Stunde; LTN: Lasmiditan; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; TIR: Triptan Insufficient Responder.</p> <p>a. Auswertung in der TIR mITT Population.</p> <p>b. Auswertung in der TIR ITT Consistency Population.</p> <p>mITT Population: alle Patienten in der ITT Population, die eine Migräne-Attacke innerhalb von 4 h nach Beginn der Migräne-Attacke behandelt haben.</p> <p>ITT Consistency Population: alle randomisierten Patienten, die eine ausreichende Anzahl von Ereignissen (Ansprechen oder Nicht-Ansprechen) für auswertbare Migräne-Attacken nach ITT aufwiesen.</p> <p>Patienten, die innerhalb von 2 h nach Einnahme der ersten Dosis eine Rescue-Therapie anwendeten und eine Kopfschmerzfreiheit nach 2 h erreichten, wurden in der Auswertung nicht als kopfschmerzfrei gezählt.</p> <p>Zeitangaben sind bezogen auf die Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>p-Wert, Odds Ratio und KI stammen aus einem 2-seitigen Test eines logistischen Regressionsmodells mit Behandlungsgruppe und Region als Kovariaten.</p>					

Während der 1. Migräne-Attacke erreichte in beiden LTN-Armen ein jeweils statistisch signifikant höherer Anteil der Patienten eine Kopfschmerzfreiheit 2 h nach Prüfmedikationseinnahme als unter Placebo (LTN 100 mg vs. Placebo: OR = 3,15; 95% KI [1,65; 5,98], $p < 0,001$; LTN 200 mg vs. Placebo: OR = 3,67; 95% KI [1,97; 6,81], $p < 0,001$).

Der Effekt war über die folgenden, bis zu 3 Migräne-Attacken beständig.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Patienten mit Triptanversagen in LAIJ

24-Hour Migraine Quality of Life Questionnaire (MQoLQ)

Im LTN 200 mg-Arm bestanden statistisch signifikant weniger Beeinträchtigungen bzgl. der Migränesymptomatik nach der ersten Migräne-Attacke fort als im Placebo-Arm (gemessen mit dem 24-Stunden-MQoLQ). Die Größenordnung des Unterschieds betrug etwa 1 Punkt. Auch im LTN 100 mg-Arm zeigte sich ein numerischer Vorteil zugunsten von Lasmiditan ggü. Placebo, der aber keine statistische Signifikanz erreichte [23].

Sicherheit – UE bei Patienten mit Triptanversagen in LAIJ (TIR Safety Population)

Es traten keine Todesfälle auf. SUE traten bei jeweils einem Patient im Placebo und den beiden LTN-Armen unter Therapie auf (Placebo-Arm: Suizidgedanken, LTN 100 mg-Arm: Asthma; LTN 200 mg-Arm: Serotoninsyndrom).

Es wurden keine kardiovaskulären Ereignisse beobachtet, die auf eine Vasokonstriktion hinweisen.

Die häufigsten UE nach bevorzugten Begriff ($\geq 10\%$ in jeglichem Arm) waren in den beiden LTN-Armen (100 mg und 200 mg Lasmiditan) Schwindel (23,4% bzw. 28,0%), Parästhesie (10,7% bzw. 17,0%), Ermüdung (9,3% bzw. 9,2%) und Übelkeit (6,8% bzw. 10,1%) [27].

4.4.2.2 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen aus den Phase 3 RCT LAHJ und LAHK

Ergänzend zu den Analysen der Wirksamkeit und Sicherheit von Lasmiditan in der a priori definierten Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen aus der Phase 3 RCT LAIJ (TIR Population, siehe oberer Abschnitt) soll im folgenden Abschnitt die Fragestellung beantwortet werden, ob spezifisch das Vorliegen von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen die Effekte von Lasmiditan potentiell modifiziert.

Zur Beantwortung dieser Frage wird eine Subgruppenanalyse herangezogen (Patienten mit vs. ohne kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikationen), welche auf einer metaanalytischen Auswertung patientenindividueller Daten aus den Phase 3 RCT LAHJ und LAHK basiert [28]. Die quantitative Zusammenfassung der Ergebnisse anhand einer Metaanalyse ist geeignet, da beide Studien als Schwesterstudien mit derselben Fragestellung und nahezu identischem Studiendesign konzipiert wurden. Auf die Metaanalyse wird zurückgegriffen, da sie die

Fallzahl für Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen (geringfügig) erhöht.

Für die Identifizierung und Zuordnung von Patienten in die Subgruppen der Patienten mit oder ohne kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikationen wurden die in den Produktinformationen für die Triptane beschriebenen kardiovaskulär-bedingten Kontraindikationen berücksichtigt. Diese umfassen:

Angina pectoris, instabile Angina pectoris, Myokardinfarkt, akuter Myokardinfarkt, stiller Myokardinfarkt, myokardiale Ischämie, Erkrankung der Herzkranzgefäße, mikrovaskuläre koronare Herzerkrankung, Arteriosklerose der Herzkranzgefäße, Wolff-Parkinson-White Syndrom, Arrhythmie, Apoplexie, embolischer Schlaganfall, ischämischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, periphere Durchblutungsstörungen, Raynaud Syndrom, Syndrom der Arteria mesenterica superior und schlecht kontrollierte Hypertonie.

In der ITT Population (LAHJ und LAHK Pooled) hatten 90 Patienten eine kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikation; 3891 Patienten wiesen keine derartige Kontraindikation auf. Da die Anzahl der Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation sehr klein ist, müssen die Resultate aus der Subgruppenanalyse mit Vorsicht interpretiert werden.

Demographische und Krankheitscharakteristika zu Baseline von Patienten mit Migräne-Attacken und kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen in LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse)

Tabelle 4-37 zeigt die wesentlichsten Unterschiede in den demographischen und Krankheitscharakteristika zu Baseline von Patienten mit und ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen.

Tabelle 4-37: Unterschiede in demographischen und Krankheitscharakteristika zu Baseline von Patienten mit und ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen in LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - ITT Population)

Studien	LAHJ / LAHK IPD-Meta-Analyse	
	Kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikationen	
Subgruppen-Merkmal	Ja N = 90	Nein N = 3891
Alter (Jahre), MW	53,8	41,9
Dauer der Migräneerkrankung (Jahre), MW	25,2	18,5
Anzahl kardiovaskulärer Risikofaktoren (%)		
0	6,7	22,0
1	23,3	38,2
2	34,4	25,9
3	25,6	10,6
4	8,9	2,9
≥ 5	1,1	0,4

IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse.

In der Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation waren die Patienten im Durchschnitt ca. 10 Jahre älter mit einer längeren Vorgeschichte der Migräneerkrankung als in der Subgruppe der Patienten ohne kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikation. Erwartungsgemäß traten in der Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation mehr kardiovaskuläre Risikofaktoren auf.

Morbidität – Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit bei Patienten mit oder ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen in LAHJ und LAHK (IPD-Metaanalyse - Subgruppenanalyse)

Tabelle 4-38 fasst die Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden in RCT LAHJ und LAHK zusammen.

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

Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für das Erreichen einer Kopfschmerzfreiheit nach 2 Stunden in RCT LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - mITT Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Placebo	LTN 50 mg	LTN 100 mg	LTN 200 mg	LTN 50 mg vs. Placebo	LTN 100 mg vs. Placebo	LTN 200 mg vs. Placebo
	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	Pat. Mit Ereignis n/N (%)	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI] p-Wert
LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse							
Morbidität – Erreichen von Kopfschmerzfreiheit nach 2 h							
Mit kardiovaskulär- bedingten Triptan-Kontra- indikationen	11/27 (40,7)	9/19 (47,4)	7/20 (35,0)	11/18 (61,1)	1,1 [0,3; 3,7] 0,904	0,8 [0,2; 2,8] 0,767	2,3 [0,7; 8,2] 0,191
Ohne kardiovaskulär- bedingten Triptan-Kontra- indikationen	184/1036 (17,8)	150/537 (27,9)	302/1015 (29,8)	361/1028 (35,1)	1,5 [1,1; 2,0] 0,004	2,0 [1,6; 2,4] <0,001	2,5 [2,0; 3,1] <0,001
Interaktions-p- Wert					0,864	0,145	0,609
<p>h: Stunde; IPD: Individual Patient Data (Individualdaten); KI: Konfidenzintervall; LTN: Lasmiditan; N: Anzahl der Patienten in der Analyse mit leichten, mittelschweren oder schweren Kopfschmerzen zum Zeitpunkt der ersten Dosis; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio.</p> <p>mITT Population: alle Patienten in der ITT Population, die eine Migräne-Attacke innerhalb von 4 h nach Beginn der Migräne-Attacke behandelt haben.</p> <p>Patienten, die innerhalb von 2 h nach Einnahme der ersten Dosis eine Rescue-Therapie anwendeten und eine Kopfschmerzfreiheit nach 2 h erreichten, wurden in der Auswertung nicht als kopfschmerzfrei gezählt.</p> <p>Zeitangaben sind bezogen auf die Anwendung der ersten Dosis der Studienmedikation.</p> <p>p-Wert, Odds Ratio und KI aus Mantel-Haenszel-Test stratifiziert nach Studie.</p> <p>Interaktions-p-Wert wurde mittels logistischer Regression berechnet mit Interaktion von Subgruppe mit Behandlung, und Termen für Studie, Behandlungsarm und Subgruppe.</p>							

Für das Merkmal des Vorliegens von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen zeigte sich in der LAHJ/LAHK IPD-Meta-Analyse keine Interaktion in jeglichen der Lasmiditan-Arme (Interaktions-p-Werte > 0,05).

Die Effekte zugunsten von 50 mg und 200 mg Lasmiditan in der äußerst kleinen Subgruppe der Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen waren gleichgerichtet zur Hauptanalyse, mit Ausnahme des LTN 100 mg-Arms.

In der großen Subgruppe der Patienten ohne kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikationen waren die Effekte zugunsten aller Lasmiditan-Arme gleichgerichtet zur Hauptanalyse.

Sicherheit – UE bei Patienten mit oder ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen in LAHJ und LAHK (IPD-Metaanalyse - Subgruppenanalyse)

Tabelle 4-39 fasst jegliche UE und Tabelle 4-40 UE nach bevorzugtem Begriff in der Subgruppe nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen zusammen. Aufgrund der geringen Größe der Subgruppe von Patienten mit kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen ist in dieser Subgruppe mit einer höheren Varianz zu rechnen.

Tabelle 4-39: Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für den Anteil der Patienten mit jeglichen UE in RCT LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikation			
	Ja		Nein	
	Placebo N = 35	Alle LTN N = 65	Placebo N = 1227	Alle LTN N = 3112
LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse				
Sicherheit – Anteil der Patienten mit jeglichen UE (%)				
Jegliche UE ^a	17,1	33,8	13,7	35,7
Jegliche SUE ^a	2,9	1,5	0,2	0,2
Abbruch der Studie wegen UE ^a	0,0	0,0	0,0	0,0
UE mit Todesfolge ^a	0,0	0,0	0,0	0,0
LTN: Lasmiditan; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; (S)UE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis. a. Bei den UE und SUE handelt es sich um die Ereignisse, die während der Behandlung auftraten. Alle LTN: Zusammenfassung der Ergebnisse aus allen Lasmiditan-Armen.				

Die Anteile der Patienten mit jeglichen (S)UE im Placebo-Arm bzw. den gepoolten LTN-Armen waren jeweils vergleichbar zwischen den Subgruppen mit oder ohne kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation.

Es ergaben sich jeweils keine Effektmodifikationen durch das Merkmal kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikation hinsichtlich jeglicher UE [28].

Tabelle 4-40: Subgruppenergebnisse nach kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikation für den Anteil der Patienten mit UE nach bevorzugtem Begriff in RCT LAHJ und LAHK (LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse - Safety Population)

Studie Zielgröße Endpunkt	Kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikation			
	Ja		Nein	
	Placebo N = 35	Alle LTN N = 65	Placebo N = 1227	Alle LTN N = 3112
LAHJ/LAHK IPD-Metaanalyse				
Sicherheit – Anteil der Patienten mit häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff (%)				
Schwindel	2,9	9,2	2,9	14,8
Parästhesie	0,0	1,5	1,5	5,8
Somnolenz	0,0	10,8	2,2	5,4
Ermüdung	2,9	4,6	0,6	3,8
Übelkeit	2,9	6,2	1,5	3,3
Muskuläre Schwäche	0,0	1,5	0,0	1,3
Hypoästhesie	0,0	1,5	0,2	1,2
Alle LTN-Arme: Lasmiditan; N: Anzahl der Patienten in der Analyse. Darstellung der UE nach bevorzugtem Begriff in absteigender Reihenfolge ihrer Häufigkeit in der Gesamtpopulation in Alle LTN-Armen (Daten nicht gezeigt).				

Auch hinsichtlich der häufigsten UE nach bevorzugtem Begriff zeigten sich jeweils keine Effektmodifikationen durch das Merkmal kardiovaskulär-bedingte Triptan-Kontraindikation [28].

4.4.2.3 Diskussion

Patienten mit Migräne leiden unter teils häufigen, mittelstarken bis starken Migräne-Attacken, die zu erheblichen körperlichen sowie psychischen Beeinträchtigungen führen können.

Vor der Einführung von Lasmiditan standen den Patienten zur Behandlung der Migräne-Attacken im Wesentlichen nur Analgetika/NSARs und Triptane zur Verfügung. Allerdings weist ein signifikanter Anteil der Patienten Kontraindikation gegen Triptane oder Unwirksamkeit von NSARs/Triptanen auf. Da weitere Therapieoptionen über NSAR/Triptane hinaus äußerst limitiert sind, besteht insbesondere für diese Patientenpopulation ein sehr hoher ungedeckter Bedarf.

Lasmiditan wurde in einem umfangreichen Phase-3-Entwicklungsprogramm mit 3 RCT untersucht:

Lasmiditan erwies sich für Patienten mit beeinträchtigender Migräne als sehr wirksam: fast ein Drittel aller Patienten über die 3 RCT waren 2 h nach Einnahme von Lasmiditan kopfschmerzfrei, knapp die Hälfte der Patienten waren von ihren am meisten belastenden Begleitsymptomen befreit. Die Effekte traten dabei rasch innerhalb von einer Stunde ein. Die Beständigkeit der Effekte bestätigte sich bei wiederholter Anwendung über mehrere Migräne-Attacken. Langfristig wurde eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beobachtet.

In einer Subpopulation von Patienten mit Triptanversagen wurde eine zur Gesamtpopulation konsistente Wirksamkeit von Lasmiditan beobachtet. Des Weiteren ergab eine Subgruppenanalyse, die spezifisch den Einfluss von kardiovaskulär-bedingten Triptan-Kontraindikationen untersuchte, keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch dieses Merkmal. Die Wirksamkeit von Lasmiditan ist also unabhängig vom Vorliegen kardiovaskulärer Erkrankungen und/oder kardiovaskulären Risikofaktoren sowie vom vorherigen unzureichendem Ansprechen auf Triptane.

Darüber hinaus weist Lasmiditan ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf; bei Patienten, die Lasmiditan einnahmen, war die Zahl der Abbrüche aufgrund von behandlungsbedingten UEs gering. Am häufigsten waren unter Lasmiditan neurologische UEs leichter und mittelschwerer Ausprägung zu beobachten. Hierzu gehören Schwindel, Somnolenz, Parästhesie, Müdigkeit, Übelkeit, und Muskelschwäche. Die UEs waren meist nur von kurzer Dauer und selbst-limitierend [24].

Es sind keine Kontraindikationen ggü. Lasmiditan bekannt, mit Ausnahme einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einer der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels [24].

Nach §35a lässt sich zwar formal kein Zusatznutzen ableiten, da im vorliegenden Dossier die ZVT nicht erfüllt wird. Aus medizinischer Sicht jedoch, unter Berücksichtigung des aktuellen Versorgungsalltags, besteht ein erheblicher medizinischer Mehrwert insbesondere für die Patienten, die bereits NSAR/Triptane ausgeschöpft haben.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
<p>Erwachsene mit Migräne mit oder ohne Aura, die einer Akutbehandlung bedürfen</p> <p><i>Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen^a</i></p>	Zusatznutzen nicht belegt ^b
<p>a. Untergruppe der Zielpopulation, welche gemäß AWMF-Leitlinie die empfohlene Zielgruppe von Lasmiditan darstellt.</p> <p>b. Für die gemäß AWMF-Leitlinie empfohlene Lasmiditan-Zielgruppe von Patienten mit Kontraindikationen gegen Triptane und/oder Unwirksamkeit/Unverträglichkeit von NSARs/Triptanen (eine Untergruppe der Zielpopulation) ist Lasmiditan eine neue, wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption, und zwar in einer therapeutischen Situation mit stark begrenzten medikamentösen und nicht-medikamentösen Alternativen. Auch wenn sich aus einer nach § 35a Nutzenbewertung formal kein Zusatznutzen ggü. der ZVT belegen lässt, so stellt Lasmiditan einen signifikanten medizinischen Mehrwert für die Patienten dar, die bereits NSARs/Triptane ausgeschöpft haben. Lasmiditan ist außerdem der einzige zugelassene Wirkstoff aus der ATC-Gruppe N02CC08, der auch bei Patienten mit gewissen kardiovaskulären Komorbiditäten angewendet werden darf.</p>	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Eli Lilly Nederland, B. V. 2022. Fachinformation Lasmiditan (RAYVOW®). Stand: August 2022.
2. Diener H. C., F. S., Kropp P. et al., 2022. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. *Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.). www.dgn.org/leitlinien.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2022-B-305: Lasmiditan.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

4. Diener, H. C., Dodick, D., Evers, S., Holle, D., Jensen, R. H., Lipton, R. B., Porreca, F., Silberstein, S. & Schwedt, T. 2019. Pathophysiology, prevention, and treatment of medication overuse headache. *The Lancet. Neurology*, 18, 891-902.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses - Stand: 04. Februar 2023.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022. Allgemeine Methoden Version 6.1.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2018. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2018-8-067 - Lasmiditan zur Behandlung der Migräne.
8. Kuca, B., Silberstein, S. D., Wietecha, L., Berg, P. H., Dozier, G. & Lipton, R. B. 2018. Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. *Neurology*, 91, e2222-e32.
9. Goadsby, P. J., Wietecha, L. A., Dennehy, E. B., Kuca, B., Case, M. G., Aurora, S. K. & Gaul, C. 2019. Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. *Brain : a journal of neurology*, 142, 1894-904.
10. Ashina, M., Reuter, U., Smith, T., Krikke-Workel, J., Klise, S. R., Bragg, S., Doty, E. G., Dowsett, S. A., Lin, Q. & Krege, J. H. 2021. Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 41, 294-304.
11. Brandes, J. L., Klise, S., Krege, J. H., Case, M., Khanna, R., Vasudeva, R., Raskin, J. & Kudrow, D. 2020. Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: final results of the GLADIATOR study. *Cephalalgia Reports*, 3, 2515816320958176.
12. Diener, H. C., Tassorelli, C., Dodick, D. W., Silberstein, S. D., Lipton, R. B., Ashina, M., Becker, W. J., Ferrari, M. D., Goadsby, P. J., Pozo-Rosich, P., Wang, S. J. & Mandrekar, J. 2019. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 39, 687-710.
13. European Medicines Agency (EMA) 2007. Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine.
14. Food and Drug Administration (FDA) 2018. Migraine: developing drugs for acute treatment, Guidance for industry.
15. Ashina, M., Roos, C., Li, L. Q., Komori, M., Ayer, D., Ruff, D. & Krege, J. H. 2023. Long-term treatment with lasmiditan in patients with migraine: Results from the open-label extension of the CENTURION randomized trial. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 43, 3331024231161745.

16. Woldeamanuel, Y. W. & Cowan, R. P. 2017. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *Journal of the neurological sciences*, 372, 307-15.
17. Blumenfeld, A. M., Bloudek, L. M., Becker, W. J., Buse, D. C., Varon, S. F., Maglante, G. A., Wilcox, T. K., Kawata, A. K. & Lipton, R. B. 2013. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*, 53, 644-55.
18. Diamond, S., Bigal, M. E., Silberstein, S., Loder, E., Reed, M. & Lipton, R. B. 2007. Patterns of diagnosis and acute and preventive treatment for migraine in the United States: results from the American Migraine Prevalence and Prevention study. *Headache*, 47, 355-63.
19. Diener, H. C., Ashina, M., Durand-Zaleski, I., Kurth, T., Lantéri-Minet, M., Lipton, R. B., Ollendorf, D. A., Pozo-Rosich, P., Tassorelli, C. & Terwindt, G. 2021. Health technology assessment for the acute and preventive treatment of migraine: A position statement of the International Headache Society. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 41, 279-93.
20. Lampl, C., Thomas, H., Tassorelli, C., Katsarava, Z., Láinez, J. M., Lantéri-Minet, M., Rastenyte, D., Ruiz de la Torre, E., Stovner, L. J., Andrée, C. & Steiner, T. J. 2016. Headache, depression and anxiety: associations in the Eurolight project. *The journal of headache and pain*, 17, 59.
21. Hartmaier, S. L., Santanello, N. C., Epstein, R. S. & Silberstein, S. D. 1995. Development of a brief 24-hour migraine-specific quality of life questionnaire. *Headache*, 35, 320-9.
22. Santanello, N. C., Hartmaier, S. L., Epstein, R. S. & Silberstein, S. D. 1995. Validation of a new quality of life questionnaire for acute migraine headache. *Headache*, 35, 330-7.
23. Eli Lilly and Company 2020. Clinical Study Report: Randomized Controlled Trial of Lasmiditan Over Four Migraine Attacks (CENTURION).
24. Krege, J. H., Rizzoli, P. B., Liffick, E., Doty, E. G., Dowsett, S. A., Wang, J. & Buchanan, A. S. 2019. Safety findings from Phase 3 lasmiditan studies for acute treatment of migraine: Results from SAMURAI and SPARTAN. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 39, 957-66.
25. Lipton, R. B., Fanning, K. M., Serrano, D., Reed, M. L., Cady, R. & Buse, D. C. 2015. Ineffective acute treatment of episodic migraine is associated with new-onset chronic migraine. *Neurology*, 84, 688-95.
26. American Headache Society 2019. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*, 59, 1-18.

27. Reuter, U., Krege, J. H., Lombard, L., Gomez Valderas, E., Krikke-Workel, J., Dell-Agnello, G., Dowsett, S. A. & Buse, D. C. 2022. Lasmiditan efficacy in the acute treatment of migraine was independent of prior response to triptans: Findings from the CENTURION study. *Cephalalgia : an international journal of headache*, 42, 20-30.
28. Eli Lilly and Company 2019. Assessment of Clinical Efficacy and Safety for Lasmiditan - Pooled Phase 3, Placebo-Controlled Studies (Studies 301/LAHJ and 302/LAHK).

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	14.02.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Cochrane Handbook PubMed RCT-Filter sen/pre-max.	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"Migraine Disorders"[Mesh]	31255
#2	Migrain*[tiab]	41629
#3	#1 OR #2	45821
#4	"Iasmiditan" [Supplementary Concept]	92
#5	Iasmiditan OR "COL-144" OR COL144 OR "COL 144" OR rayvow OR ly573144	172
#6	#4 OR #5	172
#7	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1396523
#8	#3 AND #6 AND #7	85

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	14.02.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur Treffer aus der Kategorie "Trials"	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	3387
#2	Migrain*:ti,ab,kw	9317
#3	#1 OR #2	9317
#4	Iasmiditan OR "COL-144" OR COL144 OR "COL 144" OR rayvow OR ly573144	155
#5	#3 AND #4	140

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	140
Editorials	0
Special collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	EMBASE	
Datum der Suche	14.02.2023	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter for RCT according to Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	'migraine'/exp	78433
#2	migraine:ti,ab,kw	64041
#3	#1 OR #2	85957
#4	'lasmiditan'/exp	413
#5	lasmiditan OR "COL-144" OR COL144 OR "COL 144" OR rayvow OR ly573144	430
#6	#4 OR #5	430
#7	random*:ab,ti OR placebo*:de,ab,ti OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti)	2171080
#8	#3 AND #6 AND #7	211

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	14.02.2023
Suchstrategie	Condition: migraine Study type: Interventional Studies (Clinical Trials) Intervention: lasmiditan OR "COL-144" OR COL144 OR "COL 144" OR rayvow OR ly573144
Treffer	17

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	14.02.2023
Suchstrategie	(lasmiditan OR "COL-144" OR COL144 OR "COL 144" OR rayvow OR ly573144) AND migraine
Treffer	8

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	14.02.2023
Suchstrategie	(lasmiditan OR "COL-144" OR COL144 OR "COL 144" OR rayvow OR ly573144) AND migraine
Treffer	55 Einträge für 20 Studien

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Zitat	Ausschlussgrund
1	Kuca, B., et al., Lasmiditan is an effective acute treatment for migraine: A phase 3 randomized study. <i>Neurology</i> , 2018. 91(24): p. e2222-e2232.	A3
2	Goadsby, P.J., et al., Phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind study of lasmiditan for acute treatment of migraine. <i>Brain</i> , 2019. 142(7): p. 1894-1904.	A3
3	Ashina, M., et al., Randomized, controlled trial of lasmiditan over four migraine attacks: Findings from the CENTURION study. <i>Cephalalgia</i> , 2021. 41(3): p. 294-304.	A3
4	Sakai, F., et al., Phase 2 randomized placebo-controlled study of lasmiditan for the acute treatment of migraine in Japanese patients. <i>Headache</i> , 2021. 61(5): p. 755-765.	A3
5	Brandes, J.L., et al., Long-term safety and efficacy of lasmiditan for acute treatment of migraine: final results of the GLADIATOR study. <i>Cephalalgia reports</i> , 2020. 3.	A3
6	Färkkilä, M., et al., Efficacy and tolerability of lasmiditan, an oral 5-HT _{1F} receptor agonist, for the acute treatment of migraine: a phase 2 randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-ranging study. <i>Lancet Neurol</i> , 2012. 11(5): p. 405-13.	A3
7	Ferrari, M.D., et al., Acute treatment of migraine with the selective 5-HT _{1F} receptor agonist lasmiditan--a randomised proof-of-concept trial. <i>Cephalalgia</i> , 2010. 30(10): p. 1170-8.	A3

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT03247790	Lilly, E. & Company 2017. A Study of Lasmiditan in Participants With Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03247790	A5
2	NCT03670810	Lilly, E. & Company 2019. A Study of Lasmiditan (LY573144) Over Four Migraine Attacks https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03670810	A3
3	NCT03988088	Lilly, E. & Company 2019. A Study of Lasmiditan (LY573144) in Children Aged 6 to 17 With Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03988088	A5
4	NCT03962738	Lilly, E. & Company 2019. A Study of Lasmiditan (LY573144) in a Single Migraine Attack in Japanese Participants With Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03962738	A3
5	NCT04396574	Lilly, E. & Company 2020. A 12-Month Study of Lasmiditan (LY573144) Treatment in Children Aged 6 to 17 With Migraine	A8

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396574	
6	NCT04396236	Lilly, E. & Company 2020. A Study of Lasmiditan (LY573144) Treatment in Children Aged 6 to 17 With Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04396236	A8
7	NCT04881747	Lilly, E. & Company 2021. A Study to Compare Two Different Formulations of Lasmiditan in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04881747	A1
8	NCT03012334	Lilly, E., Company, Inc, A. P., Corporation, C. R. & Pharmaceuticals, C. 2017. The Effects of Lasmiditan on Simulated Driving Performance - Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03012334	A1
9	NCT03040479	Lilly, E., Company, Inc, A. P. & Pharmaceuticals, C. 2017. Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Lasmiditan in Participants With Normal and Impaired Hepatic Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03040479	A5
10	NCT00384774	Lilly, E., Company & Pharmaceuticals, C. 2006. A Placebo-Controlled Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 in the Acute Treatment of Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00384774	A3
11	NCT00883051	Lilly, E., Company & Pharmaceuticals, C. 2009. Dose-ranging Study of Oral COL-144 in Acute Migraine Treatment https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00883051	A3

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
12	NCT02565186	Lilly, E., Company & Pharmaceuticals, C. 2015. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02565186	A3
13	NCT02439320	Lilly, E., Company & Pharmaceuticals, C. 2015. Lasmiditan Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02439320	A3
14	NCT02605174	Lilly, E., Company & Pharmaceuticals, C. 2016. Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02605174	A3
15	NCT03009162	Lilly, E., Company & Pharmaceuticals, C. 2017. Study of Oral Lasmiditan in Participants With Normal and Impaired Renal Function https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009162	A5
16	NCT03076970	Lilly, E., Company, SNBL Clinical Pharmacology Center, I. & Pharmaceuticals, C. 2017. Effect of Single Oral Doses of Lasmiditan When Coadministered With Single Oral Doses of Sumatriptan in Healthy Participants https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03076970	A1
17	NCT04218162	Ltd, I. P. C. 2020. Lasmiditan Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine in Korean https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04218162	A3

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
EU-CTR			
1	2006-003903-38	CoLucid Pharmaceuticals, I. 2006. A Placebo-Controlled Group Sequential Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 (LY573144) in the Acute Treatment of Migraine https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003903-38	A3
2	2008-005010-43	CoLucid Pharmaceuticals, I. 2009. A Double Blind Randomized Placebo-Controlled Parallel Group Dose-Ranging Study of Oral COL-144 in the Acute Treatment of Migraine https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005010-43	A3
3	2015-005689-40	CoLucid Pharmaceuticals, I. 2016. A Study of Three Doses of Lasmiditan (50 mg, 100 mg and 200 mg) Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel group study (SPARTAN) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005689-40	A3
4	2019-004378-24	Eli, L. & Company Pediatric Options for Migraine Relief: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of lasmiditan for acute treatment of migraine https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004378-24	A3
5	2019-004379-38	Eli, L. & Company A Phase 3, 12-Month, Open-Label Study of Lasmiditan in Pediatric Patients with Migraine	A8

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004379-38	
6	2015-005674-37	Eli, L. & Company 2016. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan (100 mg and 200 mg) in the Acute Treatment Of Migraine (GLADIATOR) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005674-37	A3
7	2018-001661-17	Eli, L. & Company 2019. Randomized Controlled Trial of Lasmiditan Over Four Migraine Attacks https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-001661-17	A3
8	2019-002603-17	Eli, L. & Company 2020. A Phase 1, Open-Label, Single-Dose Pharmacokinetic Study of Lasmiditan in Pediatric Patients With Migraine https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002603-17	A3
ICTRP			
1	EUCTR2006-003903-38-DE	CoLucid Pharmaceuticals, I. 2006. A Placebo-Controlled Group Sequential Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 (LY573144) in the Acute Treatment of Migraine. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003903-38 .	A2
2	NCT00384774	Company, E. L. a. 2006. A Placebo-Controlled Adaptive Treatment Assignment Study of Intravenous COL-144 in the Acute Treatment of Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT00384774	A3

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
3	NCT00883051	Company, E. L. a. 2009. Dose-ranging Study of Oral COL-144 in Acute Migraine Treatment https://clinicaltrials.gov/show/NCT00883051	A3
4	NCT02565186	Company, E. L. a. 2015. An Open-label, Long-term, Safety Study of Lasmiditan for the Acute Treatment of Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT02565186	A3
5	NCT02439320	Company, E. L. a. 2015. Lasmiditan Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT02439320	A3
6	NCT03009162	Company, E. L. a. 2016. Study of Oral Lasmiditan in Participants With Normal and Impaired Renal Function https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009162	A5
7	NCT03012334	Company, E. L. a. 2016. The Effects of Lasmiditan on Simulated Driving Performance - Healthy Participants https://clinicaltrials.gov/show/NCT03012334	A1
8	NCT03247790	Company, E. L. a. 2017. A Study of Lasmiditan in Participants With Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT03247790	A5
9	NCT03076970	Company, E. L. a. 2017. Effect of Single Oral Doses of Lasmiditan When Coadministered With Single Oral Doses of Sumatriptan in Healthy Participants https://clinicaltrials.gov/show/NCT03076970	A1
10	NCT03040479	Company, E. L. a. 2017. Pharmacokinetic Single Dose Study of Oral Lasmiditan in	A5

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
		Participants with Normal and Impaired Hepatic Function https://clinicaltrials.gov/show/NCT03040479	
11	NCT03988088	Company, E. L. a. 2019. A Study of Lasmiditan (LY573144) in Children Aged 6 to 17 With Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT03988088	A5
12	NCT03962738	Company, E. L. a. 2019. A Study Lasmiditan (LY573144) in a Single Migraine Attack in Japanese Participants With Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT03962738	A3
13	NCT04396574	Company, E. L. a. 2020. A 12-Month Study of Lasmiditan (LY573144) Treatment in Children Aged 6 to 17 With Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT04396574	A8
14	NCT04396236	Company, E. L. a. 2020. A Study of Lasmiditan (LY573144) Treatment in Children Aged 6 to 17 With Migraine https://clinicaltrials.gov/show/NCT04396236	A8
15	NCT04881747	Company, E. L. a. 2021. A Study to Compare Two Different Formulations of Lasmiditan in Healthy Participants https://clinicaltrials.gov/show/NCT04881747	A1
16	CTRI/2019/05/019167	Ltd, E. L. a. C. I. P. 2019. Lasmiditan study on patients Over Four Migraine Attacks http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=33020	A3

#	Studiennummer	Quelle	Ausschlussgrund
17	CTRI/2020/12/02 9700	Ltd, E. L. a. C. I. P. 2020. Treatment of migraine in children aged 6 to 17 http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46455	A1
18	CTRI/2020/11/02 9312	Ltd, E. L. a. C. I. P. 2020. Treatment in Children Aged 6 to 17 With Migraine http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=46330	A1
19	NCT04218162	Ltd, I. P. C. 2020. Lasmiditan Compared to Placebo in the Acute Treatment of Migraine in Korean https://clinicaltrials.gov/show/NCT04218162	A3
20	CTRI/2023/01/04 8905	Limited, P. A. C. H. P. 2023. A clinical study to assess the Efficacy and Safety of Lasmiditan Tablets compared to Placebo in Acute Treatment of Migraine with or Without Aura in Adult Patients. Ctri/2023/01/048905. http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=78186 .	A3

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-42 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-42 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie <Studienbezeichnung>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	
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	
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	
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	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	
a: nach CONSORT 2010.		

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

Nicht zutreffend.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-43 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
