

Evaluationsbericht

(gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)



Konsortialführung:	Charité-Universitätsmedizin Berlin
Förderkennzeichen:	01NVF17038
Akronym:	SMARTGEM
Projekttitel:	Smartphone-gestützte Migränetherapie
Autoren:	Ana Sofia Oliveira Gonçalves, MSc Muhammad Barghouth, MSc Tobias Kurth, Prof. Dr. Dr.
Förderzeitraum:	1. Juli 2018 – 30. Juni 2022

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis.....	4
II.	Abbildungsverzeichnis.....	5
III.	Tabellenverzeichnis.....	6
1.	Ziele der Evaluation.....	7
2.	Darstellung des Evaluationsdesigns.....	8
2.1	Einleitung.....	8
2.2	Studiendesign.....	8
2.2.1	Zielgruppe.....	8
2.2.2	Forschungsfragen.....	8
2.2.3	Arbeitshypothesen.....	8
2.2.4	Endpunkte.....	9
2.2.5	Subgruppenanalysen.....	11
2.2.6	Rekrutierung der Patient*innen.....	13
2.2.7	Studienablauf.....	13
2.2.8	Beobachtungszeitraum.....	16
2.2.9	Studienlaufzeit.....	17
2.3	Studienpopulation.....	17
2.3.1	Ein- und Ausschlusskriterien.....	17
2.3.2	Fallzahlschätzung.....	18
2.4	Darstellung der neuen Versorgungsform.....	19
2.4.1	M-sense App.....	19
2.4.2	Patientenforum und Experten-Chat.....	21
2.4.3	KopfschmerzSPEZIAL.....	21
2.5	Datenerfassung.....	22

2.5.1	Primärdaten.....	22
2.5.2	Sekundärdaten.....	26
2.5.3	Erhebungszeitpunkte	27
2.6	Auswertungsstrategie	27
2.7	Statistische Methoden	27
2.7.1	Deskriptive Datenanalyse	27
2.7.2	Inferenzstatistik.....	27
2.7.3	Wirtschaftlichkeitsanalyse	28
2.7.4	Sensitivitätsanalysen.....	29
2.7.5	Auswahl statistischer Software.....	29
2.8	Drop-Out-Rate	30
2.9	Fehlende Werte.....	30
2.10	Maßnahmen zur Qualitätssicherung	30
3.	Ergebnisse der Evaluation	31
3.1	Zusammenfassung.....	31
3.2	Studienpopulation	31
3.2.1	Basis-Charakteristika der Patient*innen	31
3.2.2	Beschreibung der Drop-Out-Gruppe nach 6 Monaten	32
3.3	Primäranalyse	32
3.3.1	Primärer Endpunkt	32
3.4	Sekundäranalyse	32
3.4.1	Sekundäre Endpunkte	33
3.5	Per-Protokoll Analyse.....	35
3.5.1	Basis-Charakteristika der Patient*innen	35
3.5.2	Primär und Sekundäre Endpunkte	35
3.6	Prozessevaluation.....	35
3.7	Explorative Analysen.....	41
3.7.1	Primäre und Sekundäre Endpunkte.....	41
3.7.2	Endpunkte im zeitlichen Verlauf.....	44
3.8	Wirtschaftlichkeitsanalyse	45
3.8.1	Basischarakteristika der Patient*innen, die bei einer der beteiligten gesetzlichen Krankenkasse versichert sind	46
3.8.2	Stationäre Leistungen	46
3.8.3	Rehabilitationsleistungen	46
3.8.4	Ambulante Leistungen	46

3.8.5	Arzneimittelverordnungen.....	46
3.8.6	Heilmittelleistungen.....	47
3.8.7	Hilfsmittelleistungen.....	47
3.8.8	Krankentransportleistungen	47
3.8.9	AU-Tage	47
3.8.10	Gesamtkrankheitskosten	47
3.9	Subgruppenanalyse.....	48
4.	Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators	50
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	50
4.2	Limitationen.....	53
4.3	Gender Aspekte.....	54
4.4	Fazit.....	54
5.	Literaturverzeichnis.....	54
6.	Anhang	56
7.	Anlagen.....	56

I. Abkürzungsverzeichnis

AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AU-Tage	Arbeitsunfähigkeitstage
BM	Brunner-Munzel
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BIG	Bundesinnungskrankenkasse
BKK	Betriebskrankenkasse
CIOMS	Council for International Organization of Medical Sciences
CM	Chronische Migräne
CMMU	Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch
CMOMU	Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch
CONSORT	Consolidated Statement of Reporting Trials
CSV	Comma-Separated-Values
DASS	Depressions-Angst-Stress-Skala
DiGA	Digitale Gesundheitsanwendung
eCRF	Electronic Case Report Form
EM	Episodische Migräne
EQ-5D-5L	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
FU	Follow-Up
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Gute Epidemiologische Praxis
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GPS	Gute Praxis Sekundärdatenanalyse
HIT-6	Headache Impact Test
HEM	Hochfrequente episodische Migräne
ICD	International Classification of Diseases
ICHD	International Classification of Headache Disorders
IG	Interventionsgruppe
IHS	Internationale Kopfschmerzgesellschaft
IKK	Innungskrankenkasse

ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
KS	Kopfschmerz
LR	Lineare Regression
MARS	Medication Adherence Report Scale
MEM	Mittelfrequente episodische Migräne
Max	Maximum
Min	Minimum
MRC	Medical Research Council
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OTC	Over-the-Counter
Q	Quartal
PEP	Primärer Endpunkt
PP	Per-Protokoll
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“
TK	Techniker Krankenkasse
VAS	Visual Analogue Scale
VBU	Verkehrsbau Union
WB	Weiterbehandler
WHO	World Health Organization
YLD	Years Lived with Disability

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Gruppenverteilung der Patient*innen.....	14
Abbildung 2 Ansicht M-sense Aktiv.....	15

Abbildung 3 Studiendesign.....	15
Abbildung 4 Timeline.....	16
Abbildung 5 Ansicht REDCap (pre Screening)	24
Abbildung 6 Ansicht REDCap.....	25
Abbildung 7 Haben Sie den von M-sense erstellten Kopfschmerzreport während des Patient*innenbesuchs benutzt?.....	36
Abbildung 8 Wie hilfreich fanden Sie den Kopfschmerzreport?.....	37
Abbildung 9 Wie zufrieden waren Sie mit dem Kopfschmerzreport?	38
Abbildung 10 Haben Sie anhand der Triggeranalyse von SMARTGEM mit dem Patienten/der Patientin mögliche Auslöser seiner Migräne besprochen?	39
Abbildung 11 Wie zufrieden sind Sie mit SMARTGEM?.....	40
Abbildung 12 Wie schätzen Sie die Wirksamkeit von SMARTGEM hinsichtlich der Verbesserung der Migräne bei Ihrem Patienten/Ihrer Patientin ein?.....	40
Abbildung 13 M-sense Adhärenz über die Zeit und pro Gruppe.....	41

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Überblick über die Prozessevaluation	26
Tabelle 2 Beobachtungszeit für die Routinedaten.....	29

1. Ziele der Evaluation

Migräne ist eine häufige neurologische Erkrankung, von der 10,6% der deutschen Bevölkerung betroffen sind (einjährige Prävalenz) [1]. Die Erkrankung geht mit einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und relevanten Komorbiditäten wie z.B. Depression einher. Laut der „Global Burden of Disease – Studie“, gehören Kopfschmerzstörungen – und insbesondere Migräne – weltweit zu den Hauptursachen für Beeinträchtigungen. Dies gilt insbesondere für Frauen. Besagter Studie zufolge war Migräne im Jahr 2017 für 5,1% der mit Krankheit verbrachten Lebenszeit (Years Lived with Disability – YLD) in Deutschland verantwortlich und nahm Platz zwei aller Krankheitsbilder ein [2].

Außerdem stellt Migräne auch eine wirtschaftliche Belastung für die Gesundheitssysteme dar. Eine europäische Studie zu Kopfschmerzen ergab, dass Migräne unter den diagnostizierten Kopfschmerztypen die meisten Kosten verursacht und bei diesem Krankheitsbild, im Gegensatz zu anderen neurologischen Erkrankungen, indirekte Kosten eine große Rolle spielen (93% der Gesamtkosten, zwei Drittel waren auf eine verminderte Produktivität zurückzuführen) [3].

Hintergrund

Digitale Tools bieten neue Möglichkeiten für die Versorgung von Patient*innen mit Migräne. Dies spiegelt sich auch in einer zunehmenden Vielfalt von Kopfschmerz-Apps wider. Das Spektrum reicht hier von digitalen Kopfschmerzkalendern bis hin zu App-gestützter Kopfschmerzbehandlung. Letztere kann z.B. die Analyse von möglichen verstärkenden Faktoren („triggern“), die Vermittlung verhaltenstherapeutischer Ansätze oder Therapiemodule zur Durchführung von prophylaktischen, nicht-medikamentösen Verfahren mittels Entspannungstherapie oder Ausdauersport umfassen. Einige Studien geben bisher erste Hinweise darauf, dass der Einsatz von Smartphone-Apps und anderen internetbasierten Technologien zu einem besseren Therapieergebnis und vermindertem Schmerzmittelgebrauch bei chronischen Schmerzpatient*innen führen kann. Bevor diese jedoch in die Regelversorgung eingeführt werden können, sind robuste randomisierte kontrollierte Studien zur Evaluierung ihrer Effektivität notwendig [4].

Neben den digitalen Tools werden moderne, ortsunabhängige Kommunikationsmethoden genutzt, z.B. im Rahmen von Online-Sprechstunden, internetbasierten Behandlungen oder computergestützten Eigenbehandlungen. Allerdings existiert bisher keine ausreichende Evidenz hinsichtlich des Nutzens und/oder der Risiken dieser digitalen Anwendungen für die Patient*innen.

Qualitativ hochwertige Studien sind notwendig, um zukünftig evidenzbasierte Empfehlungen aussprechen zu können. Das durch den Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses im Bereich „Neue Versorgungsformen“ geförderte Projekt „SMARTGEM - Smartphone-gestützte Migränetherapie“ soll dazu beitragen, diese Forschungslücke zu schließen. Ziel dieses innovativen Projektes ist die Verbesserung der Versorgung von Patient*innen mit hochfrequenter Migräne durch eine Erweiterung der ambulanten therapeutischen Behandlungsoptionen und eine erhöhte Therapieadhärenz. Darüber hinaus sollte eine Senkung der Migränehäufigkeit und Verhinderung einer Chronifizierung erreicht werden. In Konsequenz sollen die Krankheitskosten gesenkt werden.

2. Darstellung des Evaluationsdesigns

2.1 Einleitung

Es werden zunächst das Studiendesign, die Evaluationsstrategie sowie die statistischen Methoden zur Überprüfung der Arbeitshypothesen des Innovationsfondsprojekts SMARTGEM (Smartphone-gestützte Migränetherapie) beschrieben. Als Daten- bzw. Informationsgrundlage hierfür dient vorrangig das Evaluationskonzept aus dem Antrag.

2.2 Studiendesign

SMARTGEM als neue Versorgungsform ist auf die verbesserte Versorgung von Kopfschmerzpatient*innen ausgerichtet. Um nachzuweisen, dass Patient*innen therapeutisch von der neuen Versorgungsform profitieren, wird eine randomisierte, kontrollierte Studie durchgeführt.

2.2.1 Zielgruppe

Zielgruppe der neuen Versorgungsform waren alle Patient*innen, die sich in der Kopfschmerzambulanz der Charité – Universitätsmedizin Berlin, des Universitätsklinikums Halle oder der Universitätsmedizin Rostock aufgrund einer hochfrequenten Migräne (≥ 5 Migränetage/Monat) vorstellten. Diese Gruppe beinhaltete Patient*innen aus a) dem telefonischen Screening (Anmeldung der Kopfschmerzambulanz oder SMARTGEM-Telefon Screening) und b) dem Screening aus den Sprechstunden der Kopfschmerzambulanz.

2.2.2 Forschungsfragen

Aus dem Versorgungsziel des Programms SMARTGEM ließen sich die folgenden Forschungsfragen ableiten:

- Führt die regelmäßige Anwendung eines App-gestützten nicht-medikamentösen Therapieangebotes in Kombination mit verbesserten sektorübergreifenden Kommunikationsstrukturen bei Patient*innen mit hochfrequenter Migräne – in Ergänzung zur Regelversorgung – zu einer Senkung der Migränefrequenz, verringerter Medikamenteneinnahme und einer Verbesserung der Lebensqualität?
- Werden die Kosten der neuen Versorgungsform durch geringere Krankheitskosten aufgrund verminderter Zahl der Arztkontakte, reduzierter Arbeitsunfähigkeit und geringeren Medikamentenverbrauchs kompensiert?

2.2.3 Arbeitshypothesen

Aus diesen Forschungsfragen wurden die folgenden Haupt-Arbeitshypothesen abgeleitet, die im Rahmen der Evaluation geprüft wurden:

Hypothese 1: Durch die Teilnahme an SMARTGEM reduzieren sich die Migränetage pro 28 Tage bei Patient*innen der IG stärker als bei Patient*innen der KG (primärer Endpunkt, gemessen im Monat 6 nach Erstvorstellung in der Kopfschmerzambulanz im Vergleich zum Ausgangswert).

Hypothese 2: Durch die Teilnahme an SMARTGEM reduzieren sich die Kopfschmerztage pro 28 Tage bei Patient*innen in der IG stärker als bei Patient*innen in der KG (gemessen anhand Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert).

Hypothese 3: SMARTGEM führt bei Patient*innen der IG im Vergleich zu Patient*innen der KG zu einer stärkeren Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität (numerischen Ratingskala (NRS), 1-10; gemessen anhand Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert).

Hypothese 4: Durch die Teilnahme an der Intervention reduzieren sich die Tage mit NRS > 5 bei Patient*innen der IG stärker als bei Patient*innen der KG (gemessen anhand Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert).

Hypothese 5: SMARTGEM führt bei Patient*innen in der IG im Vergleich zu Patient*innen der KG zu einer höheren Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EQ-5D-5L) und in den PROMIS-29 Fragebögen zur Selbsteinschätzung).

Hypothese 6: SMARTGEM hat bei Patient*innen in der IG im Vergleich zur KG einen stärkeren positiven Einfluss auf die ängstliche und depressive Symptomatik der teilnehmenden Patient*innen (gemessen anhand der Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS), vom Ausgangswert zu Monat 6).

Hypothese 7: SMARTGEM führt bei Patient*innen in der IG im Vergleich zur KG zu einer stärkeren Verringerung kopfschmerzbedingter Beeinträchtigungen (gemessen anhand vom Headache Impact Test (HIT-6), vom Ausgangswert zu Monat 6).

Hypothese 8: SMARTGEM führt bei Patient*innen in der IG im Vergleich zur KG zu einer stärkeren Verbesserung der Therapieadhärenz (gemessen anhand vom Medication Adherence Report Scale (MARS)-Fragebogen, vom Ausgangswert zu Monat 6).

Hypothese 9: Durch die Teilnahme an der Intervention verringern sich die Einnahmetage von Kopfschmerzmedikamenten (gemessen anhand Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert).

Hypothese 10: Die Kosten der Behandlung mit SMARTGEM sind 6 Monate nach durchgeführter Intervention niedriger als die Kosten für die Versorgung in der KG.

Hypothese 11: Die Interventionsmaßnahmen werden von Patient*innen/Ärzt*innen akzeptiert und umgesetzt.

2.2.4 Endpunkte

Die beschriebenen Forschungsfragen /-hypothesen wurden mithilfe der folgenden Parameter operationalisiert:

Primärer Endpunkt

Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 6 (nach Erstvorstellung in der Kopfschmerzambulanz (Regelversorgung)) im Vergleich zum Ausgangswert (Tag -28 bis Tag 0) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Sekundäre Endpunkte (Monat 6)

- Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

- Verbesserung der Migräne bezogenen Einschränkung (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung des Gesundheitszustandes (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Änderung der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG
- Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Reduktion der Arbeitsunfähigkeitstage (AU-Tage) im 6-Monats-Zeitraum.

Explorative Endpunkte

- Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Anzahl der Patient*innen mit mindestens 30%-iger Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 6 im Vergleich zur Baseline 6 im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität auf der NRS (1-10) im Monat 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Änderung der Tage mit NRS > 5 im Monat 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 in den Fragebögen zur Selbsteinschätzung: DASS) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung der Migräne bezogenen Einschränkung (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 9 und 12 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung des Gesundheitszustandes (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 9 und 12 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 9 und 12 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Verbesserung der Therapieadhärenz in der IG im Vergleich zur KG anhand MARS-Fragebogen im Monat 3, 6, 9 und 12 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Änderung der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
- Im Rahmen der Prozessevaluation wurde untersucht, inwieweit durch SMARTGEM die Interventionsmaßnahmen akzeptiert und genutzt werden.

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag): Änderungen der sekundären Endpunkte

Die sekundären Endpunkte wurden im Vergleich zum Antrag geändert. Es wurde festgestellt, dass zu viele Endpunkte in zu vielen Zeitpunkten analysiert werden sollten, was zu einer multiplen statistischen Testung führen würde. Der Fragebogen MIDAS und der Fragebogen HIT-6 sind beide Fragebögen zur Lebensqualität bei Kopfschmerzen. Daher wurde beschlossen, nur den HIT-6-Fragebogen zu verwenden. Es wurde auch beschlossen, die allgemeine Lebensqualität mit dem EQ-5D-5L anstelle des SF-12 zu messen, da der EQ-5D-5L für die deutsche Bevölkerung ein Gewichtungssystem (preference weights) hat. Außerdem wurde beschlossen, die sekundären Endpunkte nur im Monat 6 (im Vergleich zum Ausgangswert) zu analysieren. Die anderen Zeitpunkte, zu denen Daten über die Patient*innen erhoben werden (Monat 3, 9, 12), werden nur explorativ ausgewertet. Darüber hinaus wurden einige Endpunkte auch in Monat 6 nur explorativ analysiert, wie der MARS-Fragebogen, der DASS-Fragebogen, der Endpunkt 30% Responder, die durchschnittliche Schmerzintensität auf der NRS und die Änderung der Tage mit NRS > 5.

2.2.5 Subgruppenanalysen

Im Rahmen der Evaluation wurden verschiedene explorative Subgruppenanalysen für den primären Endpunkt (Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG) sowie für mehrere sekundäre Endpunkte (siehe unten) durchgeführt. Dadurch konnten Erkenntnisse darüber gewonnen werden, wer hinsichtlich des Chronifizierungsstadiums von SMARTGEM besonders profitierte. Die Subgruppen wurden mithilfe der Baselinedaten der Patient*innen und anhand der Diagnose des Studienarztes/der Studienärztin im Screening erstellt. Darüber hinaus wurden übergeordnete statistische Tests für Interaktion über alle Gruppen gerechnet.

Folgende Subgruppen wurden gebildet:

- Episodische Migräne (mindestens 5 Migränetage pro Monat und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat)
 - Mittelfrequente episodische Migräne (mindestens 5 und maximal 7 Migränetage pro Monat und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat)
 - Hochfrequente episodische Migräne (mindestens 8 Migränetage pro Monat und weniger als 15 Kopfschmerztage pro Monat)
- Chronische Migräne (mindestens 15 Kopfschmerztage pro Monat und mindestens 8 Migränetage)
 - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch (Kopfschmerz an ≥ 15 Tagen / Monat und a) Einnahme von herkömmlichen Analgetika (Nicht-Opioid Analgetika wie Paracetamol oder Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAR)) an mindestens 15 Tagen/Monat oder b) von Triptanen an mindestens 10 Tagen / Monat oder c) von einer Kombinationstherapie (jede Kombination von Triptanen, Ergotaminen und Analgetika) an mindestens 10 Tagen pro Monat. Der Medikamentenübergebrauch wurde anhand der Definition von Tepper et al. (2019) [5] bestimmt.

Um die oben genannten Subgruppen zu identifizieren, wurden die folgenden Daten verwendet:

- Episodische Migräne
 - M-sense Daten
 - Kopfschmerztage
 - Migränetage

- Mittelfrequente episodische Migräne
 - M-sense Daten
 - Kopfschmerztage
 - Migränetage
- Hochfrequente episodische Migräne
 - M-sense Daten
 - Kopfschmerztage
 - Migränetage
- Chronische Migräne
 - M-sense Daten
 - Kopfschmerztage
 - Migränetage

oder

- REDCap Daten
 - Screening Bogen: Diagnose vom Studienarzt/von der Studienärztin bei der Screening Visite
- Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch
 - M-sense Daten
 - Medikamenteneinnahme

oder

- REDCap Daten
 - Screening Bogen: Diagnose vom Studienarzt/von der Studienärztin bei der Screening Visite

In den Subgruppenanalysen sind die Effekte innerhalb der vorbezeichneten Subgruppen analysiert worden. Dies bedeutet, dass in jeder Subgruppe die Wirkung der Intervention nach 6 Monaten bezüglich eines bestimmten Endpunktes (z.B. Anzahl der Tage mit Migräne) analysiert wurde.

Ferner erfolgte eine Gegenüberstellung der Effekte innerhalb der Subgruppen (episodische Migräne vs. chronische Migräne; mittelfrequente episodische Migräne vs. hochfrequente episodische Migräne; chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch vs. chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch). Um für eine statistisch signifikante Heterogenität des Effektes der aktiven Therapie (im Vergleich zur KG) auf die ausgewählten Endpunkte zu testen, ist der p-Wert des Interaktionsterms im Modell herangezogen worden. Hierbei unterschieden wir Interaktionen der Frequenz (episodisch, mittelfrequent, hochfrequent, chronisch) und medikamenteninduzierte Migräne. Da es sich bei diesen Analysen um explorative Analysen handelte, kontrollierten wir nicht für Multiples Testen, sondern wir interpretierten die Daten entsprechend.

Die Mehrzahl der in SMARTGEM rekrutierten Patient*innen war nicht bei einer der beteiligten Krankenkassen versichert. Bezüglich der Subgruppenanalysen, die mittels Routinedaten hätten durchgeführt werden sollen, konnten einige statistische Analysen sowohl innerhalb als auch zwischen der Chronifizierungssubgruppen aufgrund der geringen Anzahl von Patient*innen nicht durchgeführt werden.

Ausgewählte Endpunkte für die Subgruppenanalysen

1. Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
2. Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
3. Verbesserung der Migräne bezogenen Einschränkung (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
4. Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 in dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung: PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.
5. Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Es war geplant, dass die Subgruppen nach 1) krankheitsspezifischen Kosten und, wenn es noch keinen signifikanten Unterschied gab, nach 2) krankheitsspezifischer Inanspruchnahme analysiert werden würden, wenn die Gesamtkosten keine eindeutigen Aussagen lieferten.

- Krankheitsspezifische Kosten
 - Kosten Arzneimittel
 - Kosten ambulant
 - Kosten stationär
- Krankheitsspezifische Inanspruchnahme
 - Anzahl Arztkontakte ambulant
 - Anzahl Rettungsstelle/ Notaufnahme
 - Anzahl stationäre Aufenthalte

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag): Ergänzung von Subgruppenanalysen

Zusammen mit den Mitgliedern der AG-Evaluation wurden Endpunkte ausgewählt, an denen die Subgruppenanalysen durchgeführt werden sollen. Die Konsortialführung trug mit seiner medizinischen Expertise bei. Dadurch sollen Erkenntnisse gewonnen werden, welche Personen hinsichtlich des Chronifizierungsstadiums von SMARTGEM besonders profitieren.

2.2.6 Rekrutierung der Patient*innen

Die Rekrutierung der Teilnehmer*innen erfolgte in der Kopfschmerzambulanz der Charité, des Universitätsklinikums Halle und der Universitätsmedizin Rostock.

2.2.7 Studienablauf

Die Patient*innen wurden nach Anmeldung in der Kopfschmerzambulanz befragt, ob sie an der neuen Versorgungsform teilnehmen wollen würden. Nach einem telefonischen ärztlichen Aufklärungsgespräch über die Studieninhalte (Tag -28) erhielten die Patient*innen einen Zugang zu der Smartphone App "M-sense". Mit dieser wurden zunächst über vier Wochen Daten zur Kopfschmerzfrequenz, -charakteristika und Medikamenteneinnahme dokumentiert (Baseline). Am Tag 0 erfolgte im Rahmen der Vorstellung in der universitären Kopfschmerzambulanz im Arztgespräch die erneute Aufklärung (Tag 0) und Unterzeichnung der Einverständniserklärung mit ausdrücklicher Zustimmung zur Nutzung der in der Baselinephase erhobenen Daten. Sofern der Patient/die Patientin nicht zustimmte, wurden diese gelöscht. Die Behandlung des Patienten/der Patientin in der universitären Kopfschmerzambulanz war dadurch nicht beeinträchtigt. Die Patient*innen, die die

Studieneinschlusskriterien erfüllten, wurden auf Grundlage einer Randomisierungsliste zu IG und KG zugeteilt. Diese wurde für 1350 Patient*innen erstellt (Blocklänge von 50 mit einem Zuteilungsverhältnis von 1:1 pro Block), da die Möglichkeit bestand, dass einige Patient*innen falsch eingeschlossen werden würden. Die Randomisierung erfolgte mithilfe der REDCap Software [6]. Konkret füllte der Studienarzt/die Studienärztin ein Formular in der Screeningphase aus, in dem bestätigt wurde, dass der Patient/die Patientin die Einschlusskriterien erfüllte. Nachdem bestätigt wurde, dass der Patient/die Patientin an der Studie teilnehmen konnte, aktivierte REDCap eine Schaltfläche, die den Patienten/die Patientin automatisch randomisierte (die Randomisierungstabelle wird nach Abschluss im Endbericht geschickt). Durch die hohe Zahl an anvisierten Studienpatient*innen war eine nachträgliche Überprüfung der Einflüsse bestimmter Patientenmerkmale und gegebenenfalls eine Gruppenbildung möglich.

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag): Änderungen der Randomisierung

Im Antrag wurde berichtet, dass die Randomisierung der Patient*innen in die Interventions- und die Kontrollgruppe stratifiziert nach der Teilnahme oder Nichtteilnahme der Patient*innen an dem IV-Vertrag „KopfschmerzSPEZIAL“ erfolgen würde. Da die Patient*innen jedoch nicht während des Screenings entscheiden müssen, ob sie am IV-Vertrag „KopfschmerzSPEZIAL“ teilnehmen wollen, wurde beschlossen, die Patient*innen unabhängig davon zu randomisieren.

Patient*innen, die an der Integrierten Versorgung (IV) „KopfschmerzSPEZIAL“ teilnahmen (Gruppe A und Gruppe B), wurden bevorzugt in das Projekt eingeschlossen. Gruppe C und D setzten sich zusammen aus Patient*innen aus der Regelversorgung. Gruppe A und Gruppe C erhielten für alle weiteren Funktionen von M-sense eine Freischaltung (M-sense Aktiv) und Zugriff auf die gemeinsame Kommunikationsplattform. Gruppe B und Gruppe D verwendeten weiter „M-sense Basis“, die eine reine „Offline“-Dokumentation der Kopfschmerzen und Medikamenteneinnahme (Tagebuchfunktion) ohne zusätzliche Funktionen erlaubte.

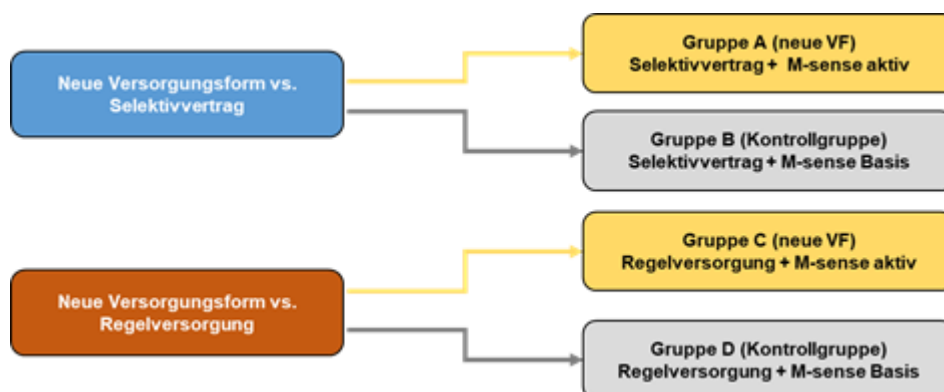


Abbildung 1 Gruppenverteilung der Patient*innen

VF - Versorgungsform

Für die Patient*innen der neuen Versorgungsform stand das Therapieprogramm der App mit den folgenden Funktionen (M-sense Aktiv) zur Verfügung (Abbildung 2): Dokumentation & Analyse, Entspannung, Verhalten und Ausdauer.

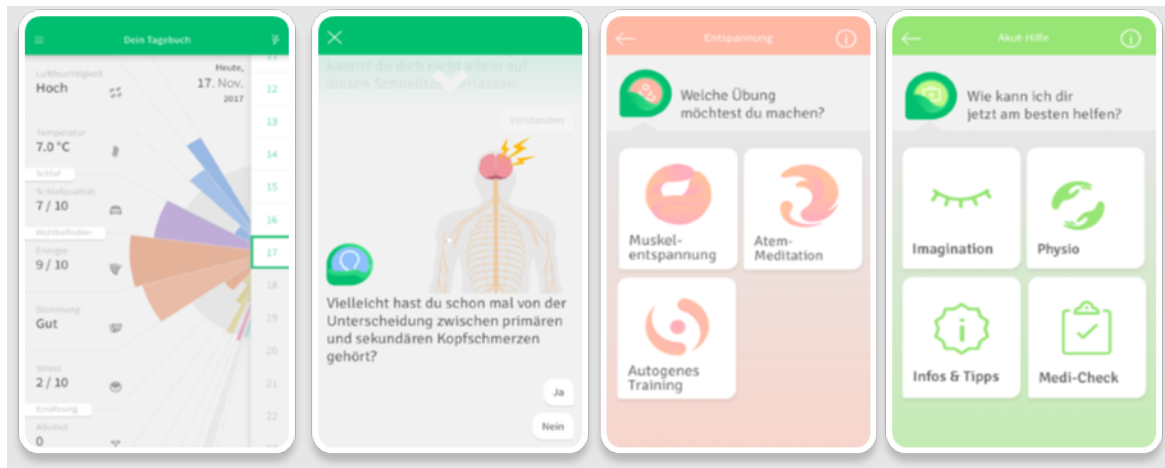


Abbildung 2 Ansicht M-sense Aktiv

Nach 6 Monaten erhielten sie zur Steigerung der Motivation ebenfalls eine kostenfreie Vollversion von SMARTGEM für weitere 6 Monate. Die Evaluation von Migränepatient*innen, die an der neuen Versorgungsform teilnahmen, jedoch im Rahmen der Regelversorgung nicht an der IV KopfschmerzSPEZIAL teilnahmen, erfolgte getrennt, um mögliche Einflussfaktoren zu vermeiden (C = Neue Versorgungsform „M-sense Aktiv“ und D = Regelversorgung „M-sense Basis“).

Das Studiendesign kann der Abbildung 3 entnommen werden:

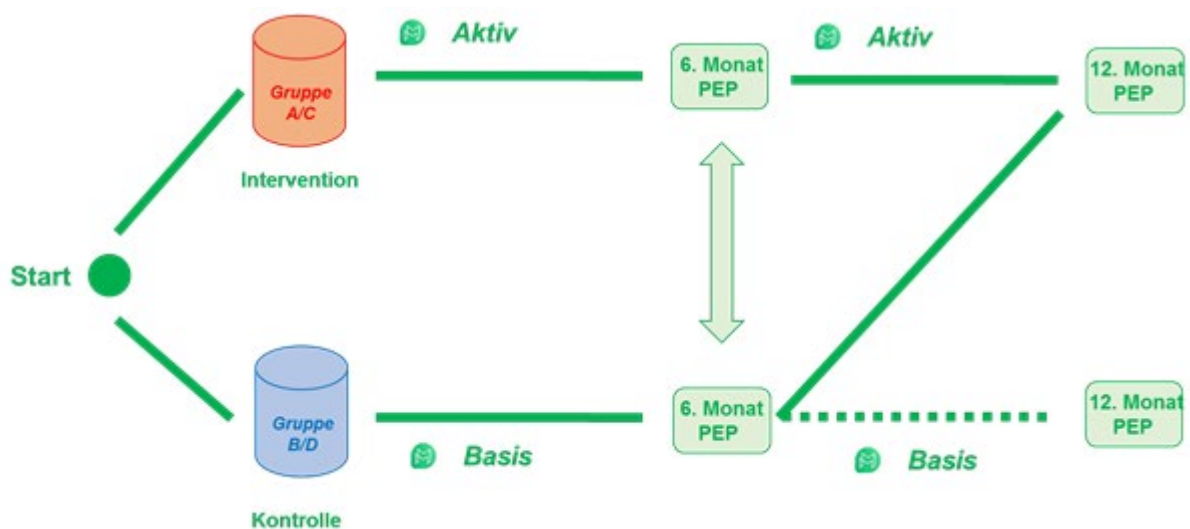


Abbildung 3 Studiendesign

Abkürzung: primärer Endpunkt (PEP)

Gleichzeitig sollte im Zusammenspiel mit der App mit weiteren Internet-basierten Ressourcen (Expertenchat, moderiertes Forum, webbasierte Fallkonferenzen) unter Vermeidung üblicher Schnittstellenprobleme die Kommunikation zwischen Patient*innen, Kopfschmerzambulanz und niedergelassenen Ärzt*innen verbessert werden. Hierdurch sollte u.a. eine kurzfristige Optimierung einer medikamentösen Therapie oder eine rasche Klärung der im Verlauf der Behandlung entstandenen Fragen ermöglicht und die ärztliche Tätigkeit entlastet werden.

Die Evaluierung der Patient*innen erfolgte innerhalb des ersten Monats vor ärztlicher Erstvorstellung (Baseline sowie 3, 6, 9 und 12 Monate später (Abbildung 4)).

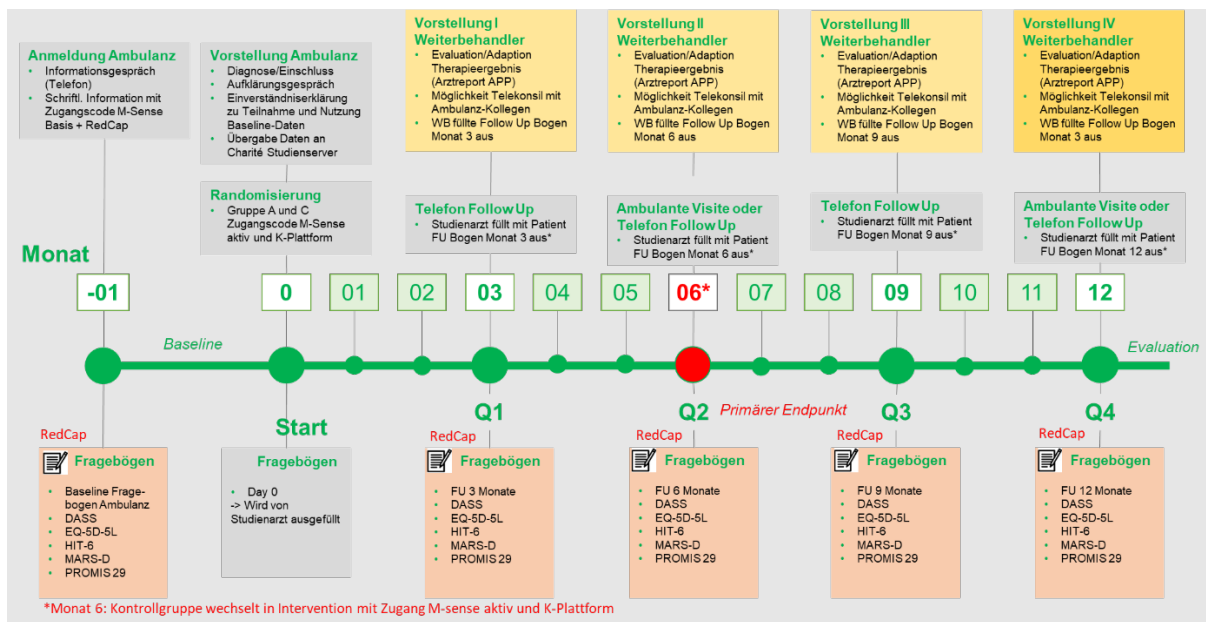


Abbildung 4 Timeline

Abkürzungen: Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS); Follow-Up (FU); Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L); Headache Impact Test (HIT-6); Kopfschmerz (KS); Medication Adherence Report Scale (MARS-D); Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS)

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag):
 Änderungen des Studienablaufs für Kontrollgruppe-Patient*innen

Um die Drop-Out-Rate in der KG so gering wie möglich zu halten, wurde der Studienablauf für diese Gruppe angepasst. Zur nachhaltigen Motivationssteigerung erhielten Patient*innen der KG nach 6 Monaten ebenfalls für weitere 6 Monate das volle Angebot von SMARTGEM. Aus Sicht der Evaluation können mit den Daten der Teilnehmer*innen, die zur Vollversion wechseln, keine neuen Effekte nachgewiesen werden. Die Entwicklung dieser Endpunkte im Laufe der Zeit konnte jedoch analysiert werden, allerdings ohne formale statistische Tests.

2.2.8 Beobachtungszeitraum

Um die Hypothese zu überprüfen, dass Migränepatient*innen mit der neuen Versorgungsform besser versorgt werden als Patient*innen ohne dieses Angebot, erfolgt ein Vergleich der Gruppen A vs. B sowie C vs. D hinsichtlich der Veränderungen der primären und sekundären Zielkriterien im Vergleich zu Baseline nach 3 (t_1), 6 (t_2), 9 (t_3) und 12 (t_4) Monaten. Der primäre Endpunkt war nach 6 Monaten erreicht. Die Internationale Kopfschmerzgesellschaft (IHS) empfiehlt für Studien zur Beurteilung der Effektivität einer prophylaktischen Therapie einen Behandlungszeitraum von mindestens 3 bis zu 6 Monaten [7]. Bei einer längeren Laufzeit bis zur Erreichung des primären Endpunktes erwarteten wir eine höhere Ausfallrate von Patient*innen durch nicht ausreichende Compliance, im Besonderen in den Regelversorgungsarmen. Zur Evaluation von Therapieeffekten über den 6-Monats-Zeitraum hinaus erheben wir jedoch klinische Daten über insgesamt 12 Monate und werten diese aus. Für die Evaluation der Kosteneffekte wurden die Routinedaten der Kostenträger der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK)-Nordost, BKK-VBU, IKK gesund plus, BIG direkt gesund, der Mobil Krankenkasse und der Techniker Krankenkasse genutzt. Da die vollständigen ambulanten Abrechnungsdaten erst 9 Monate nach der Leistungsanspruchnahme von den Krankenkassen zur Verfügung gestellt werden können, konnte die Evaluation der Daten für die Wirtschaftlichkeitsanalyse nur innerhalb eines 6-

monatigen Zeitraums erfolgen, um eine vollständige Auswertung innerhalb der Projektlaufzeit zu gewährleisten.

2.2.9 Studienlaufzeit

Die Gesamtlaufzeit des Projektes beträgt 48 Monate (1. Juli 2018 bis 30. Juni 2022). Gemäß initialem Protokoll sollte die Rekrutierung im September 2018 angefangen haben. Die Umsetzung technischer Änderungen führte zu einer Verlängerung der Vorbereitungsphase des Projektes und in Konsequenz zu einer Verzögerung des Beginns der Rekrutierungsphase. Somit konnte die Rekrutierung der Patient*innen nicht, wie initial vorgesehen, zum 4. Quartal 2018, sondern erst im Januar 2019 beginnen (siehe Statusbericht 1. Quartal 2019). Die Datenerhebung (First Patient In) begann im Januar 2019 und endete im Dezember 2021 (Last Patient Out). Der erste Datenexport von M-sense erfolgte im November 2020, der zweite Datenexport erfolgte im Juli 2021, und der letzte Datenexport ist für April 2022 angesetzt. Der erste Datentransfer von Krankenkassendaten für die Zwischenevaluation erfolgte im Juli 2021. Die zweite und letzte Krankenkassendatenübertragung soll im April 2022 stattfinden. Der abschließende Evaluationsbericht soll bis Juni 2022 abgeschlossen werden.

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag): Änderungen der Rekrutierungsphase/Projektlaufzeit

Potenzielle Teilnehmer*innen wurden über einen Zeitraum von 23 Monaten (Januar 2019 bis Dezember 2020) rekrutiert. In der ursprünglichen Meilensteinplanung vom 28.02.2018 war der Einschluss der ersten Patient*innen im Oktober 2018 geplant. Durch die Komplexität des Aufbauprozesses der technischen Infrastruktur von SMARTGEM kam es zu Verzögerungen von ca. acht Wochen. Die ersten Patient*innen konnten somit erst im Dezember 2018 mit der Erhebung der Baseline-Daten beginnen, und der Einschluss und die Randomisierung des ersten Patienten/der ersten Patientin erfolgte am 4. Januar 2019 (First Patient In). Der Rekrutierungszeitraum sollte ursprünglich im September 2020 enden. Aufgrund der negativen Auswirkungen der COVID-19 Pandemie auf die Rekrutierung wurde der Zeitraum jedoch um 3 Monate bis Dezember 2020 verlängert. Die Verlängerung des Rekrutierungszeitraumes sowie die Wartezeit auf die ambulanten Sekundärdaten (neun Monate) bedingten außerdem eine kostenneutrale Verlängerung der Gesamtprojektlaufzeit. Insgesamt dauerte das Projekt 48 Monate (01.07.2018 bis 30.06.2022).

2.3 Studienpopulation

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden die folgenden Einschlusskriterien definiert:

- Fähigkeit und Bereitschaft, eine schriftliche Einverständniserklärung abzugeben
- Versicherung bei einer gesetzlichen Krankenkasse
- Diagnose einer episodischen Migräne mit mindestens 5 Migränetagen/Monat oder einer chronischen Migräne jeweils mit oder ohne Aura nach den ICHD-3 Effektschätzung Kriterien [8]
- Beginn der Migräne vor dem 50. Lebensjahr und Bestehen seit mindestens einem Jahr
- Maximal drei Vorstellungen an der Kopfschmerzambulanz der Charité, der Universitätsmedizin Rostock oder Universitätsklinikum Halle vor Studieneinschluss
- Besitz eines Android oder iOS fähigen Smartphones mit mobilem Internetzugang und grundlegendem Verständnis in der Anwendung von Apps

- Der M-sense Kalender wurde mit einer Compliance Rate von mindestens 80% in den letzten 28 Tagen vor dem Vorstellungstermin ausgefüllt
- Der Proband/die Probandin hat in der Baselinephase mit M-sense in einem Zeitraum von 28 Tagen mindestens 5 Migränetage dokumentiert

Als Ausschlusskriterien wurden die folgenden festgelegt:

- Vorherige Anwendung der M-sense Aktiv App von mehr als 14 Tagen
- Außer der Migräne bestehen keine anderen Kopfschmerzerkrankungen. Alle sekundären Kopfschmerzen sowie die primären Kopfschmerzen der ICHD-3 Gruppe 3 und 4. Kopfschmerzen vom Spannungstyp (ICHD-3 Gruppe 2 waren erlaubt, sofern sie nicht mehr als 50% der Kopfschmerztage/Monat ausmachten)
- Vorgehender oder derzeitiger Drogen- oder Alkoholabusus innerhalb eines Jahres vor Visite (übermäßiger oder zwanghafter Gebrauch nach Urteil des Studienarztes/der Studienärztin)
- Derzeitiger Gebrauch von Medikamenten, der nach Urteil des Studienarztes/der Studienärztin Hinweise auf Abusus oder Abhängigkeit zeigte (Ausnahme Analgetika- oder Triptanübergebrauch)
- Einnahme von mehr als 3 Dosen/Monat von Opioiden oder Barbituraten

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag):
Änderungen der Einschlusskriterien

In Absprache mit der Konsortialführung wurden die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst. Es konnten hierdurch nicht nur Patient*innen in SMARTGEM eingeschlossen werden, die sich zum ersten Mal in einer der Kopfschmerzambulanzen vorgestellt haben, sondern auch Patient*innen mit maximal drei vorherigen Vorstellungen. Weiterhin wurde das Ausschlusskriterium „andere Schmerzerkrankungen“ zu „andere Kopfschmerzerkrankungen“ geändert. Außerdem war eine M-Sense-Compliance-Rate von mindestens 80 % bei Baseline nicht im Antrag enthalten und wurde später hinzugefügt. Es wurde auch als Einschlusskriterium hinzugefügt, dass potenzielle Teilnehmer*innen bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sein mussten. Außerdem wurden Ausschlusskriterien hinzugefügt. Dazu gehörten der Ausschluss von potenziellen Teilnehmer*innen, die die App M-sense Aktiv zuvor länger als 14 Tage genutzt hatten sowie Kriterien im Zusammenhang mit Substanzmissbrauch. Hierdurch konnte die Zahl der Screen Failures vermindert werden. Nachteilige Auswirkungen auf das Evaluationsergebnis waren nicht zu erwarten.

2.3.2 Fallzahlschätzung

Die Fallzahlschätzung basierte auf dem primären, patientenrelevanten Endpunkt, den Migränetagen und deren Entwicklung über den Evaluationszeitraum und zwischen der IG und der KG. Um einen Clustereffekt bei der Berechnung der Fallzahlkalkulation zu berücksichtigen, haben wir eine Simulation mit 150 Simulationsläufen durchgeführt. Die Fallzahlkalkulation wurde derart berechnet, um die Heterogenität der beteiligten Zentren abzubilden.

Die Annahmen unserer Simulation lauteten:

- N=500 Teilnehmer*innen
- Regionen/Clusters: 3
- Durchschnittliche Migränetage zu Studienbeginn: 8
- Standardabweichung der Migränetage zu Studienbeginn: 3
- Verteilung der Patient*innen pro Region: 50% Berlin, 28% Rostock, 22% Halle
- Koeffizient der durchschnittlichen Reduktion der Migränetage nach 6 Monaten: -1,63
- Reduktion der Migränetage nach 6 Monaten (Standardabweichung): - 1,0

- Koeffizient der Standardabweichung zwischen Regionen: 0,5
- Achsenabschnitt für die Regionen: 0,3
- Achsenabschnitt der Standardabweichung zwischen Regionen: 0,5
- Korrelation zwischen Migränetagen und Zeit (Baseline und nach 6 Monaten): -0,04

Anschließend wurde einen Datensatz mit 500 Teilnehmer*innen, aufgeteilt auf zwei Gruppen und drei Regionen, mit normalverteilten Migränetagen zu Studienbeginn (Durchschnitt und Standardabweichung) erstellt. Es wurde für jede Region sowohl einen Achsenabschnitt als auch einen Koeffizienten generiert, um deren Heterogenität zu berücksichtigen. Die Anzahl der Migränetage nach 6 Monaten wurde dann als die Summe der Abschnitte und Koeffizienten der einzelnen Regionen berechnet. Es wurde eine Mixed-Effects lineare Regression durchgeführt, wobei die abhängige Variable die Anzahl der Migränetage zu Studienbeginn ist und die unabhängigen Variablen die Behandlungsgruppe und die Migränetage nach 6 Monaten sind. Darüber hinaus haben wir einen zufälligen Achsenabschnitt für die Behandlung (IG oder KG) und einen random Koeffizienten für die Region aufgenommen. Die Power wurde als Prozentsatz berechnet, in dem der p-Wert in den 150 Simulationsläufen unter 0,05 lag. Mit den oben aufgeführten Annahmen erreichten wir mit 500 Patient*innen eine Power von 80%.

Unter der Annahme einer Drop-Out Rate von 13% mussten mindestens 576 Patient*innen eingeschlossen werden, um diese Power zu erreichen. Der Projektträger bat das Evaluationsteam auf, die Drop-Out Rate bei der Berechnung des Stichprobenumfangs entsprechend der "tatsächlichen" Drop-Out Rate der Studie zum Zeitpunkt der Anfrage (25. September 2020) zu aktualisieren.

Die Fallzahlplanung erfolgte mit der Software R Version 3.6.3.

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag):
Änderungen der Fallzahlberechnung

Die initiale Fallzahlplanung (im Antrag) mit 1.200 Patient*innen erfolgte nicht auf Grundlage einer Power-Analyse, sondern auf Grundlage der angenommenen maximal möglichen Einschlüsse von Neuvorstellungen innerhalb eines 2-jährigen Rekrutierungszeitraums. In der endgültigen Fassung der Fallzahlberechnung war die Rekrutierung von mindestens 576 Patient*innen vorgesehen (siehe Evaluationskonzept). Die Rekrutierung für SMARTGEM wurde zum 31. Dezember 2020 erfolgreich abgeschlossen. Bis zum Ende der Rekrutierung wurden schlussendlich 650 Patient*innen rekrutiert (ausschließlich Screen Failures).

2.4 Darstellung der neuen Versorgungsform

Die neue Versorgungsform SMARTGEM besteht im Wesentlichen aus drei Bausteinen: der M-sense App für Patient*innen, einer internetgestützten Kommunikationsplattform zwischen Patient*innen und der Kopfschmerzambulanz und einer Online-Schnittstelle für Leistungserbringer*innen. Die einzelnen Angebote sollen im Folgenden detailliert vorgestellt werden.

2.4.1 M-sense App

Der Anwendungsbereich der Smartphone-basierten App „M-sense“ geht über eine reine Dokumentation der Kopfschmerzen (Tagebuchfunktion) hinaus. So kann sie unter anderem mittels unterschiedlicher Module zwischen Spannungskopfschmerz und Migräne differenzieren. Daneben ermöglicht sie die erleichterte Identifizierung von Kopfschmerztriggern und nutzt einen virtuellen Assistenten für die weitere Therapiebegleitung. Dieser "Assistent" erfragt über einen Frage-Antwort-Dialog von den

Nutzer*innen relevante Daten und erstellt auf Basis der gegebenen Antworten ein individuelles Programm mit Entspannungsverfahren, regelmäßigem Ausdauersport und verhaltenstherapeutisch-kognitiven Übungen. Gehen Fragen der Nutzer*innen über die implementierten Frage-Antwort-Tabellen hinaus, verweist der Assistent auf die Expertenchats mit einem Arzt/einer Ärztin auf der Kommunikationsplattform. Für den Arztbesuch erstellt die App einen Report, der dem behandelnden Arzt/der behandelnden Ärztin mithilfe einer grafischen Übersicht der Kopfschmerztage und des Schmerzmittelverbrauchs eine rasche Beurteilung der aktuellen Therapie ermöglicht.

In dem Projekt dokumentieren alle Patient*innen durchgehend und unabhängig von ärztlichen Therapieentscheidungen ihre Kopfschmerzen und die Schmerzmitteleinnahme mittels der App. Nach der ärztlichen Vorstellung in der Kopfschmerzambulanz werden die Patient*innen im Rahmen der Studienevaluation in einem Verhältnis von 1:1 in zwei Gruppen randomisiert. Die Kontrollgruppe (KG), die im Rahmen der konventionellen Versorgung (Regelversorgung oder Selektivvertrag) behandelt wird, benutzt weiter „M-sense Basis“ mit einem reduzierten Funktionsumfang (reine Kopfschmerz-Kalenderfunktion). Nach 6 Monaten erhält diese Gruppe zur Motivationssteigerung ebenfalls die Vollversion von SMARTGEM für weitere 6 Monate kostenlos. Für die Teilnehmer*innen der neuen Versorgungsform (Interventionsgruppe (IG)) beginnt das Therapieprogramm der App mit den folgenden sechs Funktionen („M-sense Aktiv“):

- **Dokumentation & Analyse:** Die M-sense Aktiv App sammelt nun Informationen über mögliche Faktoren, die die Kopfschmerzhäufigkeit beeinflussen und Triggerfaktoren sein können (Schlaf, Umweltfaktoren, Wetterdetails, Wohlbefinden, Ernährung, Lifestyle, körperliche Aktivität). Wiederkehrende Schmerzen werden konform zur International Classification of Headache Disorders-3 (ICHD-3) Effektschätzung Klassifikation [8] dokumentiert und anhand eines Algorithmus entweder einer Migräne oder einem Spannungskopfschmerz zugeordnet. Die App erstellt bei Bedarf jederzeit einen visualisierten Report (Statistiken über den zeitlichen Kopfschmerzverlauf, Kopfschmerztage und Schmerzintensität). Die gewonnenen Daten werden außerdem mit dem Ziel analysiert, Kopfschmerztrigger frühzeitig zu erkennen und diese über einen virtuellen Assistenten den Patient*innen zu kommunizieren. Die von der App erfolgte Zuordnung verschiedener Kopfschmerzentitäten wird vom behandelnden Arzt/von der behandelnden Ärztin überprüft, und es wird anhand der Daten eine individualisierte Therapie erarbeitet, die über den virtuellen Assistenten wieder den Patient*innen mittels eines Frage-Antwort-Dialogs übermittelt wird.
- **Aufklärung/Weiterbildung der Patient*innen:** Die App M-sense vermittelt Kenntnisse zu Kopfschmerzen, Kopfschmerztherapie und Triggerfaktoren.
- **Entspannung:** Zusätzlich werden (ab Tag 1) die Therapiemodule freigeschaltet. Der virtuelle Assistent leitet die Patient*innen zur progressiven Muskelentspannung nach Jakobson an. Des Weiteren wird ein individueller Behandlungsplan bzgl. der Frequenz und Dauer der Anwendung vorgeschlagen und kontinuierlich überprüft.
- **Verhalten:** Kognitiv-verhaltenstherapeutische Aspekte werden über den virtuellen Assistenten vermittelt. Neben der individuellen Triggeridentifizierung und Bewertung soll über den virtuellen Assistenten eine Änderung von Verhaltensweisen bzw. eine Lebensstiladaptation erreicht werden (Schlaf-Wach-Rhythmus, Ernährung, Stressoren). Grundlage für diese Analyse ist das biopsychosoziale Modell. Über den virtuellen Assistenten können dabei positive Erfahrungen zur Selbstwirksamkeit verstärkt werden.
- **Ausdauer:** Mittels einer verknüpften Fitness-App (Google fit, Apple Health) werden die Patient*innen über den virtuellen Assistenten zum regelmäßigen aeroben Ausdauersport aufgefordert (Frequenz 3x/Woche), angeleitet und der Trainingsfortschritt dokumentiert.

- **Akute Hilfe Modul:** Informationen zur Medikamenteneinnahme und zur nicht-pharmazeutischen Akuttherapie werden bereitgestellt (z.B. Imaginationstherapie und physikalische Behandlung).

Die SMARTGEM zugrundeliegende App M-sense wurde vom BfArM am 11.12.2020 als erste Migräne-App als digitale Gesundheitsanwendung (DiGA) zugelassen [9].

2.4.2 Patientenforum und Experten-Chat

Die Patient*innen haben Zugang zu einer webbasierten Kommunikationsplattform. Über diese Plattform können sie sich über einen Expertenchat mit den Ärzt*innen der teilnehmenden Kopfschmerzzentren austauschen. Jedes Zentrum stellt mehrere Zeitfenster pro Woche für die synchrone Kommunikation zur Verfügung. Die Patient*innen können ihre Fragen auch außerhalb dieser Zeitfenster stellen und erhalten innerhalb der folgenden 24 Stunden eine Antwort. Daneben gibt es ein Patientenforum, das von den Ärzt*innen der teilnehmenden Kopfschmerzzentren moderiert wird.

2.4.3 KopfschmerzSPEZIAL

Im Rahmen dieses Konzeptes wird der Patient/die Patientin neurologisch, psychologisch und physiotherapeutisch evaluiert und ein Behandlungsplan erstellt (Modul 1). Schwer betroffene Patient*innen durchlaufen zusätzlich ein multimodales, fünftägiges, intensiviertes, ambulantes Therapieprogramm mit ärztlichen Patient*innenschulungen, neurologischen Therapiegesprächen, psychotherapeutischen Gruppensitzungen und Einzelgesprächen, Anleitung zum Ausdauersport und individuellen physiotherapeutischen Schulungen (Modul 2).

Patient*innen mit diagnostizierter schwerer Depression, Medikamentenabhängigkeit, erfolglosem ambulanten Entzug oder schwerer Betroffenheit von Komorbiditäten, die mit einem erhöhten Risiko für eine Neueinstellung der Akuttherapie oder der Prophylaxe einhergehen, wird ein erweitertes Leistungsspektrum zu Teil. Hierzu zählen unter anderem eine Entzugsbehandlung im Falle von Schmerzmittelabusus, Attacken-Therapie, Migräneprophylaxe, Arzneimitteltherapie sowie bei gegebener Indikation die Durchführung invasiver Verfahren bei therapierefraktärem chronischen Kopfschmerz. Zudem sind psycho- und physiotherapeutische Maßnahmen neben den ärztlichen Therapiegesprächen vorgesehen (Modul 3: vollstationäre Versorgung).

Patient*innen, bei denen eine medikamentöse Prophylaxe erforderlich ist und die zuvor in einem der Module 0 bis 3 behandelt wurden, können eine ambulante Nachbetreuung durch Kooperationspartner*innen erfahren (Modul 4). Neben der leitliniengerechten Weiterbehandlung unter Berücksichtigung der patientenindividuellen Therapieempfehlungen, werden Patient*innen, falls notwendig, zur Wiedervorstellung im Rahmen der Module 1 oder 2 durch den Kooperationspartner/die Kooperationspartnerin rücküberwiesen.

Optional und zusätzlich zu Modul 0, 1 und 2 kann eine Versorgung durch den Arzt/die Ärztin der universitären Kopfschmerzambulanz über SMARTGEM erfolgen (Modul 5). Im Leistungsumfang dieses Moduls sind zusätzlich zu den in Modul 0, 1 und 2 bereitgestellten Leistungen folgende Leistungen enthalten: Eignungsprüfung, mündliche und schriftliche Aufklärung und Gruppenzuordnung zu entweder Gruppe A oder Gruppe B.

- Gruppe A: Patient*innen, die Gruppe A zugeordnet worden sind, erhalten einen individuellen, pseudonymisierten Zugang zur App "M-sense Aktiv" (die Premium-Version der App) mit einer Lizenz für 12 Monate und erfahren eine Aufklärung zu der

Applikation. Zudem haben Patient*innen über diesen Zeitraum unter anderem Zugriff auf eine internetbasierte Kommunikationsplattform, die Expertenchats mit Ärzt*innen der universitären Kopfschmerzambulanz über ein Patientenforum erlaubt, sowie einen patientenindividuellen Kopfschmerzreport. Die über die Applikation erhobenen Daten werden, sofern möglich, in den Behandlungsprozess eingebunden. Zusätzlich besteht die Möglichkeit für Telekonsile der weiterbehandelnden Ärzt*innen mit Kopfschmerzambulanz-Expert*innen im Prozess der Nachbetreuung.

- Gruppe B: Patient*innen in Gruppe B erhalten einen pseudonymisierten Zugang zur "M-sense Basis" App mit einer Lizenz für Monat 1 bis 6. Der Zugang zur Premium-Version wird diesen Patient*innen erst in Monat 7 bis 12 zu Teil. Eine entsprechende Aufklärung zur Applikation wird Gruppe B gleichermaßen zu Teil. Mit Zugang zur Premium Version der App kann auch diese Gruppe die inkludierten Vorteile des erweiterten Leistungspaketes nutzen.

Eine ambulante Nachbetreuung durch einen Weiterbehandler/eine Weiterbehandlerin (Modul 6) ist für Versicherte möglich, die zeitgleich im Modul 5 SMARTGEM partizipieren. Zusätzlich zu den bereits in Modul 4 abgebildeten Leistungen, sind folgende Leistungen im Leistungsumfang des Moduls 6 enthalten: in die Nachbetreuung involvierte Ärzt*innen können je nach Bedarf Telekonsile mit Ärzt*innen der universitären Kopfschmerzambulanz durchführen (Gruppe A: Monat 1 bis 12 und Gruppe B: Monat 7 bis 12 nach Erstvorstellung in der universitären Kopfschmerzambulanz). Datengrundlage bildet die Applikation "M-sense". Hierbei ist erneut zwischen Gruppe A und B im Leistungsspektrum zu unterscheiden: Gruppe A hat über die Premium-Version der App (M-sense Aktiv) über den 12-monatigen Zeitraum Zugriff auf das gesamte Leistungsspektrum, während Gruppe B dies erst ab Monat 7 möglich ist (siehe hierzu Modul 5).

Eine anschließende dauerhafte Betreuung der Patient*innen in der universitären Kopfschmerzambulanz durch hochspezialisierte Ärzt*innen und Psycholog*innen ist durch dieses Programm nicht vorgesehen. Die Patient*innen werden aus der spezialärztlichen Versorgung mit einem leitlinienorientierten Behandlungsplan in die weitere Betreuung durch niedergelassene, an dem Selektivvertrag teilnehmende, Fachärzt*innen (Neurolog*innen, Schmerztherapeut*innen, Hausärzt*innen) entlassen.

2.5 Datenerfassung

Für die Evaluation wurden sowohl Primär- als auch Sekundärdaten verarbeitet.

2.5.1 Primärdaten

Primärdaten wurden sowohl in der IG als auch in der KG zur Testung der Hypothesen zur Patientensicht an sechs unterschiedlichen Zeitpunkten durch Fragebögen im Projekt erhoben.

Für die Evaluation wurden Ergebnisse aus selbstentwickelten Fragebögen sowie aus validierten Fragebögen herangezogen.

Um die Lebensqualität zu bewerten, wurden die Fragebögen PROMIS-29 und EQ-5D-5L verwendet. Beim EQ-5D-5L handelt es sich um ein Messinstrument zur vergleichbaren Quantifizierung körperlicher und seelischer Aspekte der Lebensqualität von Patient*innen. Der PROMIS-29 umfasst Aspekte der körperlichen, geistigen und sozialen Gesundheit, um ein allgemeines Maß für den Gesundheitszustand zu erhalten [10].

Die DASS ermöglicht das Screening von depressiven und ängstlichen Störungen. Im Verfahren enthalten sind 21 Fragen. Mit jeweils 7 Fragen werden Depressivität und Angst sowie

Akronym: SMARTGEM

Förderkennzeichen: 01NVF17038

zusätzlich mit einer dritten, ebenfalls aus sieben Fragen bestehenden Skala, die individuelle Stressbelastung erfasst.

Weiterhin wurde der HIT-6 Fragebogen verwendet [11]. Dieser bewertet durch Kopfschmerzen entstandene Beeinträchtigungen des täglichen Lebens.

Die Mehrheit der Patient*innen, die unter chronischer Migräne leiden, brechen die medikamentöse Migräneprophylaxe ab [12]. Die MARS misst die Häufigkeit von nicht-adhärentem Verhalten auf einer 5-Item Likert Skala [13].

Zusätzlich zu diesen validierten Fragebögen wurden noch zusätzliche Daten erhoben. Neben Angaben zu soziodemographischen Merkmalen wurden Daten über Kopfschmerztherapie, Arbeitsunfähigkeit und Begleitmedikation erhoben (Abbildung 5 und Abbildung 6).

Alle Fragebögen wurden von den Patient*innen über die Software REDCap beantwortet. Informationen, die von den Studienärzt*innen während der Screening- und Follow-up-Phasen erfasst wurden, wurden ebenfalls über diese Software gespeichert (Abbildung 5 und Abbildung 6).

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag):
Änderungen in der Erhebung von Patient Reported Outcomes

In der Vorbereitungsphase des Projektes ist die Studiendatenbank aufgebaut worden. Dabei hat sich schnell gezeigt, dass die ursprüngliche Planung, die Patient Reported Outcomes-Fragebögen in die App M-sense zu integrieren, mit den zur Verfügung stehenden zeitlichen, personellen wie auch finanziellen Ressourcen nicht umsetzbar war. Da die Charité seit 2014 Mitglied des REDCap-Konsortiums ist und eine eigene REDCap-Instanz betreibt, konnte schnell eine Lösung dieses Problems gefunden werden. Daher wurden mittels des REDCap Fragebogens standardisierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung, sogenannte Patient Reported Outcomes (PRO) verwendet.

Akronym: SMARTGEM

Förderkennzeichen: 01NVF17038

Data Collection Instrument	Pre-Baseline (1)	Baseline (2)
Datum (survey)	↓	↓
Demographie Pre (survey)	↓	
Screening	✓	
Einwilligungserklärung (survey)		↓
Demographie (survey)		↓
Hit 6 (survey)		↓
Germany German Eq5d5l Redcap Self Complete (survey)		↓
Promis Profile (survey)		↓
Dass (survey)		↓
Mars D (survey)		↓
Ks Anamnese (survey)		↓
Lebensqualität (Beeinträchtigung) (survey)		↓
Allgemeine Anamnese (survey)		↓
Sozialanamnese (survey)		↓
Berufsanamnese (survey)		↓
Akutmedikation Aktuell (survey)		↓
Akutmedikation Früher (survey)		↓
Prophylaxemedikation Aktuell (survey)		↓
Prophylaxemedikation Früher (survey)		↓
Nicht Medikamentös Aktuell (survey)		↓
Nicht Medikamentös Früher (survey)		↓

Abbildung 5 Ansicht REDCap (pre Screening)

Abkürzungen: Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS); Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L); Headache Impact Test (HIT-6); Kopfschmerz (KS); Medication Adherence Report Scale (MARS); Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS)

Pfeile entsprechen den von den Teilnehmer*innen ausgefüllten Fragebögen.
Hacken entsprechen den von Ärzt*innen ausgefüllten Formularen.

Akronym SMARTGEM

Förderkennzeichen: 01NVF17038

Data Collection Instrument	Screening (1)	V2a Follow Up - Telefon Q1 (2)	V2b Follow Up - PRO Q1 (3)	V2c Follow Up - WB Q1 (4)	V3a Follow Up - Telefon Q2 (5)	V3b Follow Up - PRO Q2 (6)	V3c Follow - Up WB Q2 (7)	V4a Follow Up - Telefon Q3 (8)	V4b Follow Up - PRO Q3 (9)	V4c Follow Up - WB Q3 (10)	V5a Follow Up - Telefon Q4 (11)	V5b Follow Up - PRO Q4 (12)	V5c Follow Up - WB Q4 (13)	Log (14)
Datum (survey)		↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	
Patient ID	✓													
Follow up Telefon		✓			✓			✓			✓			
Akutmedikation Aktuell (survey)		↓			↓			↓			↓			
Prophylaxemedikation Aktuell (survey)		↓			↓			↓			↓			
Nicht Medikamentös Aktuell (survey)		↓			↓			↓			↓			
Screening	✓													
Screening - Prophylaxemedikation Aktuell	✓													
Screening - Prophylaxemedikation Früher	✓													
Screening - Medical History	✓													
Follow Up Weiterbehandler				✓			✓			✓			✓	
Begleitmedikation														✓
Begleit Nicht Medikation														✓
Adverse Event														✓
SMARTGEM Evaluation (survey)			↓			↓			↓			↓		
Hit 6 (survey)			↓			↓			↓			↓		
SF12														
Germany German Eq5d5l Redcap Self Complete (survey)			↓			↓			↓			↓		
Dass (survey)			↓			↓			↓			↓		
Midas														
Mars D (survey)			↓			↓			↓					
Promis Profile (survey)			✓			✓			✓			✓		
End of Study														✓

Abbildung 6 Ansicht REDCap.

Abkürzungen: Depressions-Angst-Stress-Skala (DASS); Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D-5L); Headache Impact Test (HIT-6); Kopfschmerz (KS); Medication Adherence Report Scale (MARS); Patient Reported Outcome (PRO); Patient Reported Outcome Measurement Information System (PROMIS); Weiterbehandler (WB)

Pfeile entsprechen den von den Teilnehmer*innen ausgefüllten Fragebögen.

Hacken entsprechen den von Ärzt*innen ausgefüllten Formularen bzw. dem Ende einer Reihe von Fragebögen, die von den Teilnehmer*innen ausgefüllt wurden.

M-sense erhebt Daten zu Kopfschmerzen/Migränen sowie mögliche Faktoren, die die Kopfschmerzhäufigkeit beeinflussten und Triggerfaktoren gewesen sein könnten (Schlaf, Umweltfaktoren, Wetter, Wohlbefinden, Ernährung, Lifestyle, körperliche Aktivität).

Die Prozessevaluation soll Erkenntnisse über die Umsetzung des Programms ermöglichen. Das RE-AIM Framework analysiert eine Intervention anhand ihrer Fähigkeiten: die Zielgruppen zu erreichen (Reach), wirksam zu sein (Efficacy/Effectiveness), von relevanten Organisationen übernommen zu werden (Adoption), wie geplant umgesetzt zu werden (Implementation) und die Interventionseffekte bei Teilnehmer*innen und Umfeld über einen gewissen Zeitraum beizubehalten (Maintenance). Für die verschiedenen RE-AIM Dimensionen werden Primärdatenerhebungen durchgeführt [14] (Tabelle 1).

Tabelle 1 Überblick über die Prozessevaluation

Zielsetzung	Datenquelle	Untersuchungseinheit
Reach	Soll/Ist Fallzahlplanung	Patient*innen
Effectiveness oder Efficacy	Primärer Endpunkt und Sekundäre Endpunkte nach 6 Monate	Patient*innen
Adoption	Selbstentwickelter Fragebogen (4-mal ausgefüllt, in Q1, Q2, Q3 und Q4)	Ärzt*innen
Implementation	M-Sense Adhärenz Daten	Patient*innen
Maintenance	Primärer Endpunkt und Sekundäre Endpunkte nach 9 Monaten	Patient*innen

Abweichungen vom ursprünglich geplanten Vorgehen (Innovationsfonds-Antrag): Änderungen mit der Strategie mit Weiterbehandler*innen

Die niedergelassenen Ärzt*innen haben gezeigt, dass nur ein eingeschränktes Interesse an einer Teilnahme an SMARTGEM als Kooperationspartner*innen bestand. Hauptgrund war die Sorge vor zusätzlichem Arbeitsaufwand. Eine zusätzliche Motivation durch die Zahlung einer Aufwandsentschädigung ließ sich nicht ableiten. Obwohl die niedergelassenen Ärzt*innen geringes Interesse an einer Kooperationspartnerschaft hatten, waren sie durchaus gewillt, geeignete Patient*innen an die Studienzentren zu verweisen. Sie sahen grundsätzlich in SMARTGEM ein sehr sinnvolles Angebot für ihre Patient*innen. Deshalb wurde im Konsortium beschlossen, die Strategie bei der weiterbehandelnden Ärzt*innen-Rekrutierung anzupassen: es wurde explizit darauf hingewiesen, dass niedergelassene Ärzt*innen an dem Projekt interessierte Patient*innen auch an die Studienzentren überweisen können, ohne Kooperationspartner*innen zu werden. Da sich in der Evaluation die Befragung der weiterbehandelnden Ärzt*innen auf Endpunkte für die Prozessevaluation bezieht, wird die Gesamtevaluation des Projekts dadurch nicht gefährdet. Vielmehr ist die Tatsache, dass sich die weiterbehandelnden Ärzt*innen nicht als Kooperationspartner*innen an SMARTGEM beteiligen wollten, per se ein Ergebnis, das diskutiert werden soll.

2.5.2 Sekundärdaten

Routinedaten (Krankenkassenabrechnungsdaten) wurden von der AOK Nordost, BKK VBU, IKK gesund plus, BIG direkt gesund, der Mobil Krankenkasse und TK zur Verfügung gestellt.

Zur Adressierung der Fragestellung, ob die Kosten im Zusammenhang der neuen Versorgungsform durch geringere Krankheitskosten aufgrund 1. verminderter Anzahl an Arztkontakten, 2. reduzierten Arbeitsunfähigkeitstagen und 3. geringerem Medikamentenverbrauch kompensiert wurden, wurden Daten zu den Kosten für die ambulante und stationäre Behandlung, Sachleistungen, Arzneimittel und Arbeitsunfähigkeit von den beteiligten Kassen bereitgestellt.

2.5.3 Erhebungszeitpunkte

Die Daten werden zu folgenden Zeitpunkten erhoben:

- 28 Tage vor der Teilnahme (t_{-1})¹
- Beginn der Intervention (t_0)
- 3 Monaten nach Baseline (t_1)
- 6 Monaten nach Baseline (t_2)
- 9 Monaten nach Baseline (t_3)
- Am Ende der Teilnahme 12 Monate nach Baseline (t_4)

2.6 Auswertungsstrategie

Die bis hierher erhobenen Daten (t_2) wurden nach dem Intention-to-Treat-Prinzip (ITT) ausgewertet. Für die Evaluation wurden sowohl Primär- als auch Sekundärdaten verarbeitet. Als sekundäre Analyse wurde eine Per-Protokoll Analyse durchgeführt, die die tatsächliche Nutzung der Patient*innen berücksichtigt.

Die Auswertung der Hypothesen erfolgte in dieser randomisierten Studie ohne Adjustierung von Kovariablen. Für den primären Endpunkt berechneten wir einen zweiseitigen P-Wert mit einem Signifikanzniveau von 0,05. Für die sekundären Endpunkte berechneten wir zweiseitige P-Werte mit Bonferroni-Adjustierung. Die genauen statistischen Tests sind im Kapitel 3.6.2. aufgeführt.

2.7 Statistische Methoden

2.7.1 Deskriptive Datenanalyse

Die validierten Fragebögen wurden zunächst entsprechend der Anweisungen und deren Anleitungen ausgewertet.

Ferner wurden alle Endpunkte sowohl zwischen KG und IG als auch im Zeitverlauf (Längsschnittuntersuchung) analysiert. Die gewonnenen Daten wurden zunächst deskriptiv analysiert. Hierzu gehörten in erster Linie absolute und relative Häufigkeitsverteilungen. Im Zuge der Analyse von metrischen Variablen – dies betraf in erster Linie den monetär und nichtmonetär bewerteten Ressourcenverbrauch – kamen Lage- (arithmetisches Mittel, Median) und Streuungsmaße (Varianz, Standardabweichung) zum Einsatz.

2.7.2 Inferenzstatistik

In Abhängigkeit der betrachteten Variablen wurden zur Überprüfung der Hypothesen im Rahmen der Inferenzstatistik verschiedene statistische Testverfahren und ggf. multivariate Verfahren durchgeführt. Im Allgemeinen konzentrierten sich die schließenden Datenanalysen

¹ Für Routedaten: 2 Quartale vor der Teilnahme an der Studie

auf Unterschiede zwischen IG und KG sowie die Unterschiede zwischen Baseline und den weiteren Befragungszeitpunkten.

Der primäre Endpunkt wurde mittels einer Mixed-Effects linearen Regression analysiert, wie in der Fallzahlkalkulation erläutert.

Für die sekundären Endpunkte gingen wir je nach Typ vom Endpunkt (Vergleich von Mittelwerten, Kategorien oder Score) wie folgt vor:

- Vergleich von Mittelwerten: T-Test unter der Annahme einer Normalverteilung. Wenn die Daten nicht normalverteilt waren, wurden die Gruppen mittels eines Brunner-Munzel Tests analysiert [15]. Für den Fall, dass eine Adjustierung der Werte bei Einschluss notwendig gewesen ist, wurde eine lineare Regression mit entsprechender Adjustierung durchgeführt.
- Für den Vergleich von kategorischen Endpunkten wurden der Chi-Quadrat Test bzw. der Brunner-Munzel Test angewendet.

Um die Endpunkte im zeitlichen Verlauf in zusätzlichen Analysen zu beurteilen (t_0, t_1, t_2, t_3, t_4), führten wir multivariate Analysen durch. Hierfür verwenden wir ein Mixed-Effects Model. Diese Modelle dienen auch zur Modellierung möglicher Effekte durch Kovariablen (z.B. soziodemographische Merkmale) auf die Endpunkte.

2.7.3 Wirtschaftlichkeitsanalyse

Um den Effekt von SMARTGEM auf die Inanspruchnahme von Leistungen und auf die Leistungsausgaben zu analysieren, erfolgte im Rahmen einer Wirtschaftlichkeitsanalyse eine Untersuchung der Kosten von SMARTGEM.

Hierfür wurde die Perspektive der Versichertengemeinschaft der GKV eingenommen.

Für die Evaluation der Kosten wurden Routinedaten der beteiligten gesetzlichen Krankenversicherungen AOK-Nordost, BKK-VBU, IKK gesund plus, BIG direkt gesund und der Mobil Krankenkasse genutzt. Darüber hinaus hat die Techniker Krankenkasse, die keine beteiligte Krankenkasse ist, auch die Routinedaten ihrer an SMARTGEM teilnehmenden Versicherten geliefert. Da die vollständigen ambulanten Abrechnungsdaten erst 9 Monate nach dem Leistungsanspruch von den Krankenkassen zur Verfügung gestellt werden können, erfolgte die Evaluation der Kosten nur innerhalb des 6-Monats-Zeitraumes, um eine vollständige Auswertung innerhalb der Projektlaufzeit zu gewährleisten.

Eine Diskontierung der Kosten wurde nicht vorgesehen.

In der Analyse wurde der Ressourcenverbrauch ermittelt, welcher durch Diagnosen für Kopfschmerzen sowie durch alle weiteren Diagnosen verursacht wurde. Die Kosten wurden ermittelt, die innerhalb eines 4-Quartals-Zeitraums (2 Quartale vor der Teilnahme und 2 Quartale nach der Teilnahme) verursacht worden sind. Auf dieser Grundlage erfolgte eine Längsschnittanalyse der Kosten. Zur Berechnung der Kosten wurden die Abrechnungsdaten für die jeweiligen Gesundheitsleistungen summiert und hieraus der Mittelwert, die Standardabweichung oder der Interquartilsabstand und die Gesamtkosten für das jeweilige Quartal herangezogen.

Die Kosten folgender Leistungen wurden betrachtet:

- Ambulante Behandlungen
- Stationäre Aufenthalte

Akronym: SMARTGEM
Förderkennzeichen: 01NVF17038

- Arzneimittel (Hinweis: die Kosten für rezeptfreie Arzneimittel konnten nicht erfasst werden)
- Heil- und Hilfsmittel
- Rehabilitation (soweit von der Krankenkasse getragen)

Darüber hinaus wurden die Arbeitsunfähigkeitstage analysiert.

Der Vorbeobachtungszeitraum betrug patientenindividualisiert 2 Quartale (6 Monate) bis zum Einschreibequartal.

Die Nachbeobachtung erfolgte an zwei Zeitpunkten:

- t_1 – 3 Monate ab Einschreibequartal
- t_2 – 6 Monate ab Einschreibequartal

Tabelle 2 Beobachtungszeit für die Routinedaten

Einschreibequartal	Vorbetrachtungszeitraum	Beobachtungszeitraum
Q1/2019	[Q3/2018-Q4/2018]	[Q2/2019-Q3/2019]
Q2/2019	[Q4/2018-Q1/2019]	[Q3/2019-Q4/2019]
Q3/2019	[Q1/2019-Q2/2019]	[Q4/2019-Q1/2020]
Q4/2019	[Q2/2019-Q3/2019]	[Q1/2020-Q2/2020]
Q1/2020	[Q3/2019-Q4/2019]	[Q2/2020-Q3/2020]
Q2/2020	[Q4/2019-Q1/2020]	[Q3/2020-Q4/2020]
Q3/2020	[Q1/2020-Q2/2020]	[Q4/2020-Q1/2021]
Q4/2020	[Q2/2020-Q3/2020]	[Q1/2021-Q2/2021]

2.7.4 Sensitivitätsanalysen

Um die statistische Robustheit der Studienergebnisse zu überprüfen, war eine Sensitivitätsanalyse eingeplant. Eine PP-Analyse mit Patient*innen, die mindestens sechs Monate lang den M-sense Kalender mit einer Compliance Rate von mindestens 80% ausfüllten, war anvisiert. Die PP-Analyse wurde mit einem multivariablen Modell, adjustiert für a priori selektierte Prä-Randomisierungs-Variablen, die zu einem möglichen Confounding beitragen und die für die Adhärenz wichtig waren, gerechnet. Dies vermied Mängel einer naiven (unadjustierten) PP-Analyse, ohne nicht notwendige Komplexität einzuführen.

Es wurden Mixed-Effects Regressionen angewandt, die die Kovariablen Geschlecht, Alter, Migränedauer oder Kopfschmerzdauer (in Tagen), Migränehäufigkeit oder Kopfschmerzhäufigkeit (in Tagen) und Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation enthalten. Für den Endpunkt "Responder" wurde anstelle einer linearen Regression mit Mixed-Effects eine logistische Regression verwendet, bei der die Kovariablen Alter und Geschlecht hinzugefügt wurden. Für die Endpunkte mit Routinedaten wurden lineare Regressionen mit Kosten/Krankentagen in den 6 Monaten vor Studienteilnahme und mit den Kovariablen Kosten/Krankentage in den 6 Monaten vor Studienteilnahme, Geschlecht und Alter verwendet.

2.7.5 Auswahl statistischer Software

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit R, Version 4.1.3 und R Studio, Version 1.2.5042.

2.8 Drop-Out-Rate

Unter „Drop-Outs“ (bzw. „Loss to Follow-Up“) versteht man Studienaussteiger*innen, die aus unterschiedlichen Gründen eine Studie nicht beenden. Gründe hierfür können z. B. der Verlust an Motivation zur Teilnahme an der Studie oder ein Wechsel zu einer anderen Krankenkasse sein. Ein systematischer Drop-Out von spezifischen Patientenpopulationen kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen.

Damit diese Einflussfaktoren auf die Drop-Out-Rate so gering wie möglich gehalten werden, wurde die Art der Datenerhebung entsprechend konzipiert. Zur nachhaltigen Motivationssteigerung erhielten Patient*innen der KG nach 6 Monaten ebenfalls für weitere 6 Monate die kostenlose Vollversion der M-sense App. Außerdem konnten auch die Kontrollpatient*innen die Trigger-Dokumentation nutzen, und nach 6 Monaten konnte auf der Grundlage der gesammelten Daten dann auch eine Trigger-Analyse durch die App erfolgen.

Sämtliche Drop-Outs wurden dokumentiert.

2.9 Fehlende Werte

Die Hauptanalyse schloss alle Fälle, in denen der primäre Endpunkt fehlte, fallweise („complete case analysis“) aus. Aufgrund der geringen fehlenden Daten, schloss die Hauptanalyse alle Fälle ein, die Daten für den jeweiligen sekundären Endpunkt aufwiesen ("complete case analysis").

2.10 Maßnahmen zur Qualitätssicherung

Das Projekt SMARTGEM wird unter Berücksichtigung der ethischen und wissenschaftlichen Prinzipien konzipiert und durchgeführt, die vom G-BA für die Erstellung von Anträgen benannt sind:

- Deklaration von Helsinki;
- ICH-Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis (GCP), für Deutschland verbindlich umgesetzt durch die GCP-Verordnung, 2004;
- Memorandum zur Sicherung der guten wissenschaftlichen Praxis;
- Richtlinien des CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences) in Zusammenarbeit mit der WHO (World Health Organization): "International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects";
- CONSORT Statement (Consolidated Statement of Reporting Trials);
- Leitfaden des Medical Research Council (MRC): „Developing and evaluating complex interventions“;
- „Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance“;
- Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen;
- Memorandum III „Methoden für die Versorgungsforschung“ des Deutschen Netzwerkes Versorgungsforschung e.V.;
- Leitlinien und Empfehlungen zur Sicherung von Guter Epidemiologischer Praxis (GEP);
- Standards der Deutschen Gesellschaft für Evaluation e.V. (Gesellschaft für Evaluation (2008), Rechtliche Rahmenbedingungen für die Verarbeitung personenbezogener Patientendaten, die sich insbesondere aus den Vorschriften des Bundesdatenschutzgesetzes (BDSG), des SGB V und SGB X ergeben.

3. Ergebnisse der Evaluation

3.1 Zusammenfassung

Ziel des Projekts war es zu untersuchen, ob die Bereitstellung einer neuen digitalen Versorgungform, bestehend aus der App M-sense in Kombination mit einer Kommunikationsplattform (Online-Sprechstunde, ärztlich moderiertes Patientenforum), bei Migränepatient*innen zu einer Reduktion der Kopfschmerzfrequenz, Besserung der Lebensqualität und zu einer Senkung der Krankheitskosten führt.

Zusammenfassend hat sich gezeigt, dass es keine Belege für einen Unterschied in der Reduzierung der Migränetage/28 Tage nach 6 Monaten zwischen der IG und der KG gibt.

3.2 Studienpopulation

Insgesamt wurden 1351 Patient*innen für die Teilnahme an der SMARTGEM Studie gescreent. Von diesen konnten 701 nicht eingeschlossen werden, weil sie den M-sense Link nicht genutzt haben (46), kein Interesse an einer Teilnahme an der Studie hatten (143), es technische Probleme gab (39), zum Termin nicht erschienen sind oder abgesagt haben (146), die Einschlusskriterien nicht erfüllten (293) oder wegen sonstiger Gründe (83).

Zu Studienbeginn wurden 650 Patient*innen randomisiert: in der IG nahmen 330 Patient*innen teil und in der KG befanden sich 320 Patient*innen. Ein randomisierter Patient/eine randomisierte Patientin wurde in die KG eingeteilt, erhielt aber aufgrund eines technischen Fehlers die Interventionsbehandlung. Ein anderer Patient/eine andere Patientin wurde in die IG eingeteilt, erhielt aber aufgrund eines technischen Fehlers die Regelversorgung.

Die ITT-Population bestand aus 650 Patient*innen.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 1 entnommen werden.

3.2.1 Basis-Charakteristika der Patient*innen

Insgesamt wurden 580 Frauen (89,2%) und 70 Männer (10,8%) in die Studie eingeschlossen. Die Altersspanne der Gesamtstudienpopulation betrug 19 bis 80 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Gesamtstudienpopulation lag bei 41,3 Jahren (SD = 11,8 Jahre).

Zum Familienstand wurden folgende Angaben gemacht: 45,8% der Gesamtstudienpopulation waren ledig, 38,0% waren verheiratet und lebten mit ihrem Ehepartner/ihrer Ehepartnerin zusammen, 6,0% waren geschieden, 2,5% waren verheiratet und getrennt lebend und 1,1% waren verwitwet. Bezüglich des Bildungsstatus ist festzuhalten, dass 10,6% der Patient*innen/Teilnehmer*innen angaben, über keinen Berufsabschluss zu verfügen. Hingegen gaben 12,2% an, einen Fachhochschulabschluss zu haben. Des Weiteren gaben 38,2% und 27,5% der Befragten an, eine Lehre bzw. einen Hochschul-/Universitäts-Abschluss zu haben. Die Frage haben 6,9% der Befragten nicht beantwortet.

Mehr als die Hälfte der Gesamtstichprobe (52,6%) gab an, an anderen Erkrankungen zu leiden. Insbesondere litten sie an Zähneknirschen (14,3%), Depression (13,7%) und Schlafstörungen (12,5%). Hinsichtlich der Angabe von Erkrankungen war eine Mehrfachantwort möglich, da die Befragten plausiblerweise durchaus an mehreren Krankheiten gleichzeitig leiden können. Für 44 Patient*innen gab es keine Angaben zu Erkrankungen. Bei der Mehrheit der

Patient*innen wurde bei der Screening Visite eine episodische Migräne diagnostiziert: 68,5% in der IG und 65,6% in der KG.

Insgesamt nahmen 31,8% der Patient*innen bereits vor der Teilnahme an der Studie eine medikamentöse Migräneprophylaxe ein. Während der Erstvorstellung wurden 61,2% der Patient*innen eine neue medikamentöse Migräneprophylaxe empfohlen. Fast alle Patient*innen bekamen ein neues nicht-medikamentöses Verfahren zur Migräne-Vorbeugung empfohlen (91,5%). Nahezu die Hälfte der Patient*innen befand sich bereits vor der Teilnahme an der Studie in einem solchen Verfahren (48,3%). Die Rekrutierung der Patient*innen wurde über drei verschiedene Zentren vorgenommen – Berlin, Halle, Rostock. Das Zentrum in Berlin rekrutierte etwa die Hälfte aller Patient*innen (51,8%), gefolgt von dem Zentrum in Rostock (26,8%) und dem Zentrum in Halle (21,4%). Es gab zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine bedeutsamen Unterschiede zur Baseline.

3.2.2 Beschreibung der Drop-Out-Gruppe nach 6 Monaten

Die Patient*innen, die die Studie abbrachen, waren im Durchschnitt etwas älter als das Mittel der Studienpopulation - 41,8 versus 36,6 Jahre. Dieser Unterschied bestand auch beim medianen Alter. Abgesehen von den Altersunterschieden gab es zwischen Studienabbrecher*innen und der Studienpopulation keine großen Unterschiede.

Die Drop-Out-Rate nach 6 Monaten betrug 9,4% (61/650). Das ist niedriger als die in der Fallzahlkalkulation berücksichtigte Rate von 13%. Für die Drop-Out Patient*innen in der IG wurde am häufigsten die Begründung „Wunsch der Patient*innen“ aufgeführt (60,7%), und für die Patient*innen in der KG wurde am häufigsten die Ursache „Lost to follow-up“ (69,7%) angegeben.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 1 entnommen werden.

3.3 Primäranalyse

3.3.1 Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war die „Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 6 (nach Erstvorstellung in der Kopfschmerzambulanz (Regelversorgung)) im Vergleich zum Ausgangswert sowie zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG“. Die mittleren Migränetage/28 Tage zur Baseline betrugen 11,1 Tage (SD = 5,24) in der IG und 11,3 Tage (SD = 5,22) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten ging die Anzahl der Migränetage in beiden Gruppen zurück. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Patient*innen in der IG eine höhere Reduktion der Migränetage aufwiesen als jene in der KG. Die Reduktion der Anzahl der Migränetage/28 Tage zwischen der KG und der IG betrug -0,01 Tage und war statistisch nicht signifikant.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 2 entnommen werden.

3.4 Sekundäranalyse

Detaillierte Ergebnisse der Primär- und der Sekundäranalyse sind im Anhang 2 aufgeführt.

3.4.1 Sekundäre Endpunkte

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Anteil der Responders (50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert) zur Baseline war in der KG etwas höher als in der IG: 32,75% (94/287) vs. 31,79% (96/302). Der Chi-Quadrat Test Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IG und KG) betrug 0,03 und war statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen ohne IV-Vertrag war auch der Anteil der Responders in der KG etwas höher als der in der IG sowie bei Patient*innen mit IV-Vertrag: 33,32% (85/263) vs. 31,48% (85/270) bzw. 37,50% (9/24) vs. 34,38% (11/32). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IG und KG) war statistisch nicht signifikant, weder wenn nur Patient*innen mit IV-Vertrag noch wenn nur Patient*innen ohne IV-Vertrag betrachtet werden.

Reduktion der Kopfschmerztage/28 Tage im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die mittleren Kopfschmerztage/28 Tage zur Baseline betragen 12,2 Tage (SD = 5,45) in der IG und 12,9 Tage (SD = 5,84) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Kopfschmerztage in beiden Gruppen zurück. Das Ergebnis des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der Kopfschmerztage aufwies als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,52 betrug. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IG und KG) war jedoch statistisch nicht signifikant. Bei den Patient*innen mit IV-Vertrag betragen die mittleren Kopfschmerztage/28 Tage zur Baseline 13,4 Tage (SD = 5,53) in der IG und 16,3 Tage (SD = 7,78) in der KG. Dahingegen betragen die mittleren Kopfschmerztage/28 Tage bei Patient*innen ohne IV-Vertrag 12,1 Tage (SD = 5,43) in der IG und 12,6 Tage (SD = 5,54) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Kopfschmerztage in der KG und der IG in Patient*innen sowohl mit als auch ohne IV-Vertrag zurück. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war innerhalb Patient*innen mit IV-Vertrag und auch innerhalb Patient*innen ohne IV-Vertrag statistisch nicht signifikant.

Änderung der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die durchschnittlichen Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation zur Baseline betragen 7,00 Tage (SD = 4,62) in der IG und 7,28 Tage (SD = 4,32) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Einnahmetage in beiden Gruppen leicht zurück. Das Ergebnis des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der Einnahmetage angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,54 betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant. Bei Patient*innen mit IV-Vertrag betrug die Zahl der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation zur Baseline 7,78 Tage (SD = 5,31) in der IG und 8,33 Tage (SD = 6,24) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Einnahmetage in beiden Gruppen zurück, aber die Patient*innen in der KG wiesen eine höhere Reduktion auf als die Patient*innen in der IG. Bei Patient*innen ohne IV-Vertrag betragen die Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation 6,91 Tage (SD = 4,54) in der IG und 7,18 Tage (SD = 4,11) in der KG und gingen innerhalb von 6 Monaten in beiden Gruppen zurück. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IG und KG) war sowohl bei Patient*innen mit einem IV-Vertrag als auch bei Patient*innen ohne IV-Vertrag statistisch nicht signifikant.

Verbesserung der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der HIT-6-Wert kann Werte zwischen 36 und 78 annehmen, wobei ein höherer Wert auf eine stärkere Auswirkung der Kopfschmerzen auf das tägliche Leben des/der Befragten hinweist [11].

Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, bezogen auf die vergangenen 6 Monate, verringerte sich in der IG von 64,50 (SD = 3,93) auf 62,55 (SD = 5,71) und in der KG von 64,76 (SD = 4,51) auf 62,21 (SD = 5,67). Das Ergebnis des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,54 betrug. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IG und KG) war statistisch nicht signifikant. In Patient*innen mit IV-Vertrag verringerte sie sich in der IG von 64,62 (SD = 3,47) auf 62,12 (SD = 5,50) und in der KG von 64,86 (SD = 3,14) auf 62,81 (SD = 4,16). In Patient*innen ohne IV-Vertrag verringerte sie sich in der IG von 64,49 (SD = 3,98) auf 62,59 (SD = 5,74) und in der KG von 64,76 (SD = 4,62) auf 62,61 (SD = 5,79). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (IG und KG) war sowohl bei Patient*innen mit einem IV-Vertrag als auch bei Patient*innen ohne IV-Vertrag statistisch nicht signifikant.

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der mit deutschen Gewichten berechnete EQ-5D-5L-Score kann zwischen -0.661 und 1 liegen, wobei ein höherer Wert eine höhere Lebensqualität anzeigt [16].

Die allgemeine Lebensqualität, die mit dem EQ-5D-Fragebogen gemessen wurde, stieg in beiden Gruppen nach 6 Monaten geringfügig an. Das Ergebnis des Brunner-Munzel-Tests betrug 0,50 Punkte. Das bedeutet, dass die Veränderung des EQ-5D-Scores bei den Patient*innen beider Gruppen in der Regel gleich groß war. Bei Patient*innen ohne IV-Vertrag stieg sie ebenfalls in beiden Gruppen nach 6 Monaten geringfügig an. Dahingegen stieg sie in der KG in Patient*innen mit IV-Vertrag nach 6 Monaten geringfügig an, aber der Wert ist in der IG leicht gesunken und der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Es wurden keine signifikanten Verbesserungen in einer der 8 PROMIS-29-Domänen (Körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Schlafbeeinträchtigung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten und Schmerzintensität) festgestellt.

Die körperliche Funktionsfähigkeit der Patient*innen verbesserte sich in beiden Gruppen, wenn man den Ausgangswert mit Monat 6 vergleicht. Bei negativ formulierten Konzepten (Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen) gab es in beiden Gruppen in allen Bereichen eine Verbesserung. Die Ausnahme war die Schlafbeeinträchtigung, die sich bei den Patient*innen der KG in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert leicht verschlechterte. Bei Patient*innen sowohl mit als auch ohne IV-Vertrag wurden keine signifikanten Verbesserungen vom Ausgangswert zu Monat 6 und zwischen der IG und der KG in einer der 8 PROMIS-29-Domänen gefunden.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 2 entnommen werden.

3.5 Per-Protokoll Analyse

3.5.1 Basis-Charakteristika der Patient*innen

Für die Per-Protokoll Analyse konnten 170 Patient*innen der IG und 150 der KG berücksichtigt werden, welche komplette Daten zur Baseline und Monat 6 vorweisen. Das bedeutet, dass 269 Patient*innen (von 589 ITT Patient*innen, die die kompletten Daten zur Baseline und Monat 6 hatten) den M-sense-Kalender nicht 6 Monate lang mit einer Compliance-Rate von mindestens 80% ausfüllten und/oder nicht die Behandlung erhielten, zu der sie randomisiert worden waren, und/oder in der Zeit zwischen Baseline und sechs Monaten in der Kopfschmerzambulanz behandelt wurden und/oder verspäteten Zugang zur webbasierten Kommunikationsplattform hatten.

3.5.2 Primär und Sekundäre Endpunkte

Die Effektgrößen zwischen den Gruppen nach Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert für die meisten sekundären Endpunkte waren gering. Daneben scheinen die Verbesserungen bei einigen sekundären Endpunkten vom Ausgangswert bis zum sechsten Monat bei den Patient*innen der KG größer gewesen zu sein als bei den Patient*innen der IG (z.B. im Fall von Migränetage/28 Tage und Kopfschmerztage/28 Tage). Allerdings waren die Effektgrößen statistisch nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl von Beobachtungen war es nicht möglich, statistische Tests für Endpunkte unter Verwendung der PP-Population mit IV-Vertrag durchzuführen.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 3 entnommen werden.

3.6 Prozessevaluation

Die Prozessevaluation soll Erkenntnisse über die Umsetzung des Programms ermöglichen. Sie ist Teil der explorativen Endpunkte und wird im Folgenden entlang des RE-AIM Ansatzes dargelegt. Die Patientenpopulation entsprach der ITT Population (siehe 3.2). Es wurden alle niedergelassenen Ärzt*innen die an der Weiterbehandlung beteiligt waren angeschrieben. Geantwortet haben jedoch nur wenige. Weitere Charakteristika der Weiterbehandler*innen wurden nicht erhoben. Detaillierte Ergebnisse der Prozessevaluation sind im Anhang 4 zu finden.

Reach

Im Zuge der klinischen Studie SMARTGEM konnten 650 Patient*innen rekrutiert werden und somit die Anzahl der Patient*innen erreicht werden, die für die Berechnung der Fallzahlplanung vorgesehen war.

Adoption

Leider haben sich nicht viele niedergelassene Ärzt*innen ("Weiterbehandler*innen") als Kooperationspartner*innen an SMARTGEM beteiligt. Allgemein bestand die Sorge bei den niedergelassenen Ärzt*innen, durch weitere Aufgaben zusätzlich belastet zu werden (siehe Statusbericht 4. Quartal 2019). Eine Auswertung der Kontakte der Arztberater*innen der AOK Nordost mit niedergelassenen Ärzt*innen hat gezeigt, dass sie ein großes Interesse daran

haben, geeignete Patienten*innen an die Studienzentren zu überweisen. Sie sehen grundsätzlich in SMARTGEM ein sehr sinnvolles Angebot für ihre Patient*innen. Auf der Grundlage dieser Erfahrungen wurde im Konsortium beschlossen, in einem erneuten Anschreiben an die Arztpraxen explizit darauf hinzuweisen, dass niedergelassene Ärzt*innen an dem Projekt interessierte Patient*innen auch an die Studienzentren überweisen können, ohne Kooperationspartner*innen zu werden. Obwohl dies das Potenzial hatte, die Anzahl an Überweisungen zu erhöhen, füllten die Ärzt*innen die für sie entwickelten Fragebögen nicht aus.

Die Mehrheit der niedergelassene Ärzt*innen nutzte den von M-sense erstellten Kopfschmerzreport während des Patientenbesuchs (Abbildung 7).

**Haben Sie den von M-sense erstellten
 Kopfschmerzreport während des Patientenbesuchs Benutzt?**

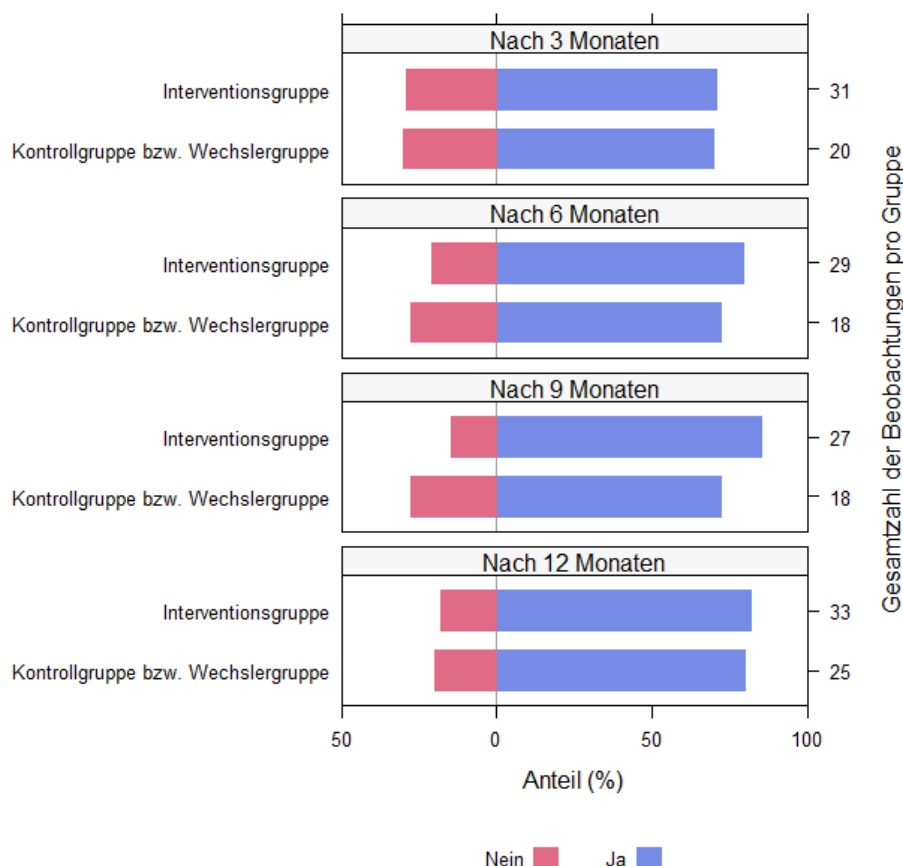


Abbildung 7 Haben Sie den von M-sense erstellten Kopfschmerzreport während des Patient*innenbesuchs benutzt?

Die Mehrheit der Ärzt*innen empfanden den Kopfschmerzreport als sehr hilfreich oder eher hilfreich und war damit sehr zufrieden (Abbildung 8 und Abbildung 9).

Wie hilfreich empfanden Sie den Kopfschmerzreport?

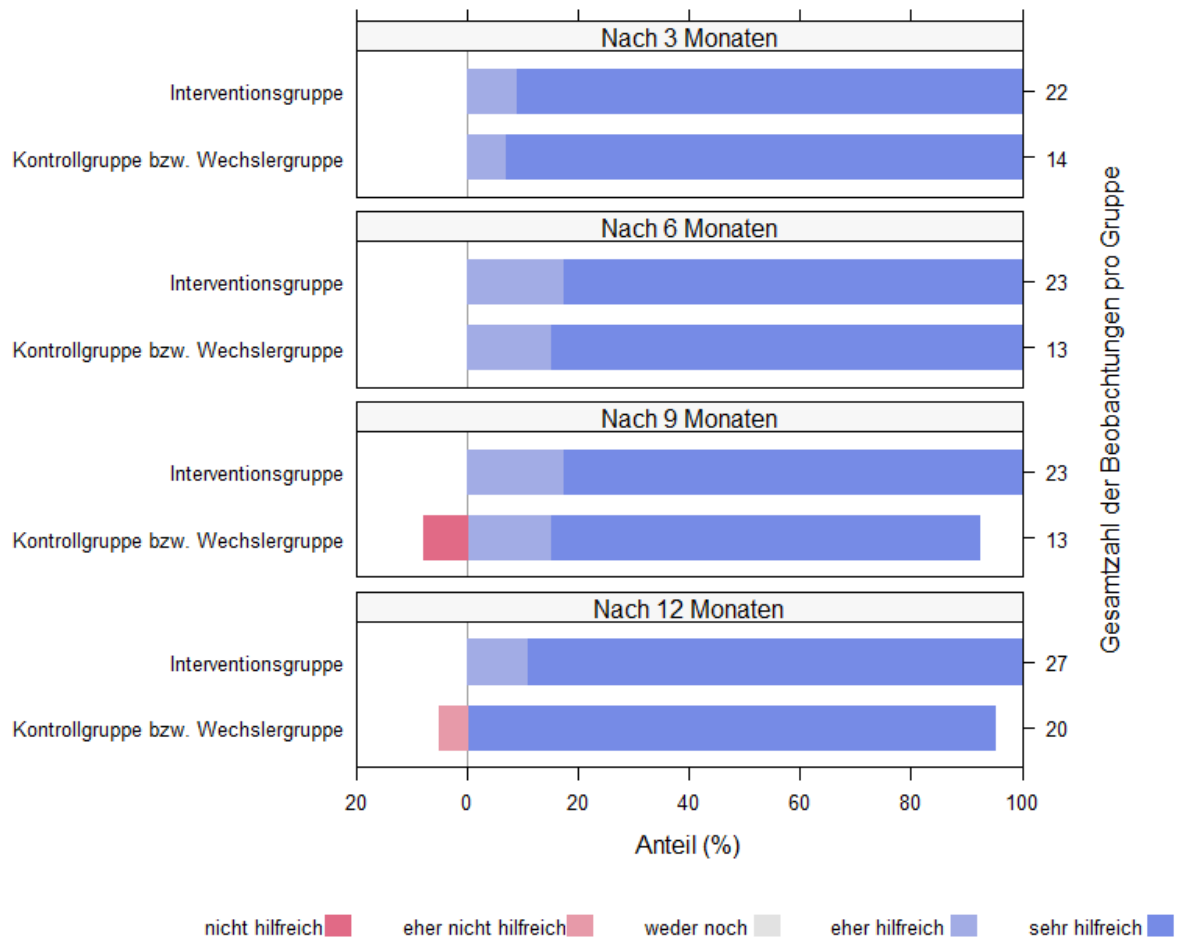


Abbildung 8 Wie hilfreich fanden Sie den Kopfschmerzreport?

Wie zufrieden waren Sie mit dem Kopfschmerzreport?

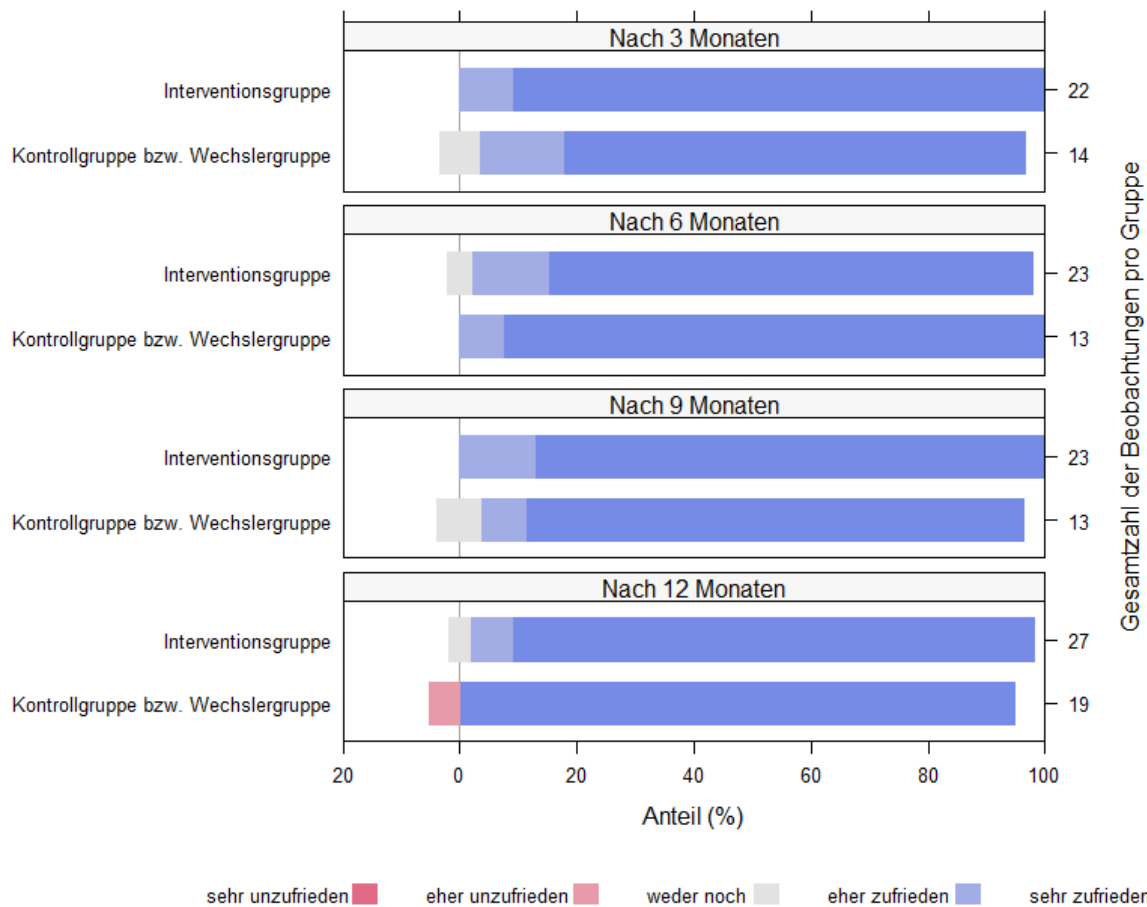


Abbildung 9 Wie zufrieden waren Sie mit dem Kopfschmerzreport?

Was die Triggeranalyse betrifft, so hat die Mehrheit der Weiterbehandler*innen den potenziellen Migräneauslöser nicht mit ihren Patient*innen besprochen (Abbildung 10). Die Stichprobengröße der Antworten ist sehr klein, aber es scheint, dass es weder einen Konsens unter den Ärzt*innen über die Nützlichkeit der Triggeranalyse gibt, noch über ihre Zufriedenheit mit der Triggeranalyse.

Haben Sie anhand der Triggeranalyse von SMARTGEM mit dem Patienten/der Patientin mögliche Auslöser seiner/ihrer Migräne besprochen?

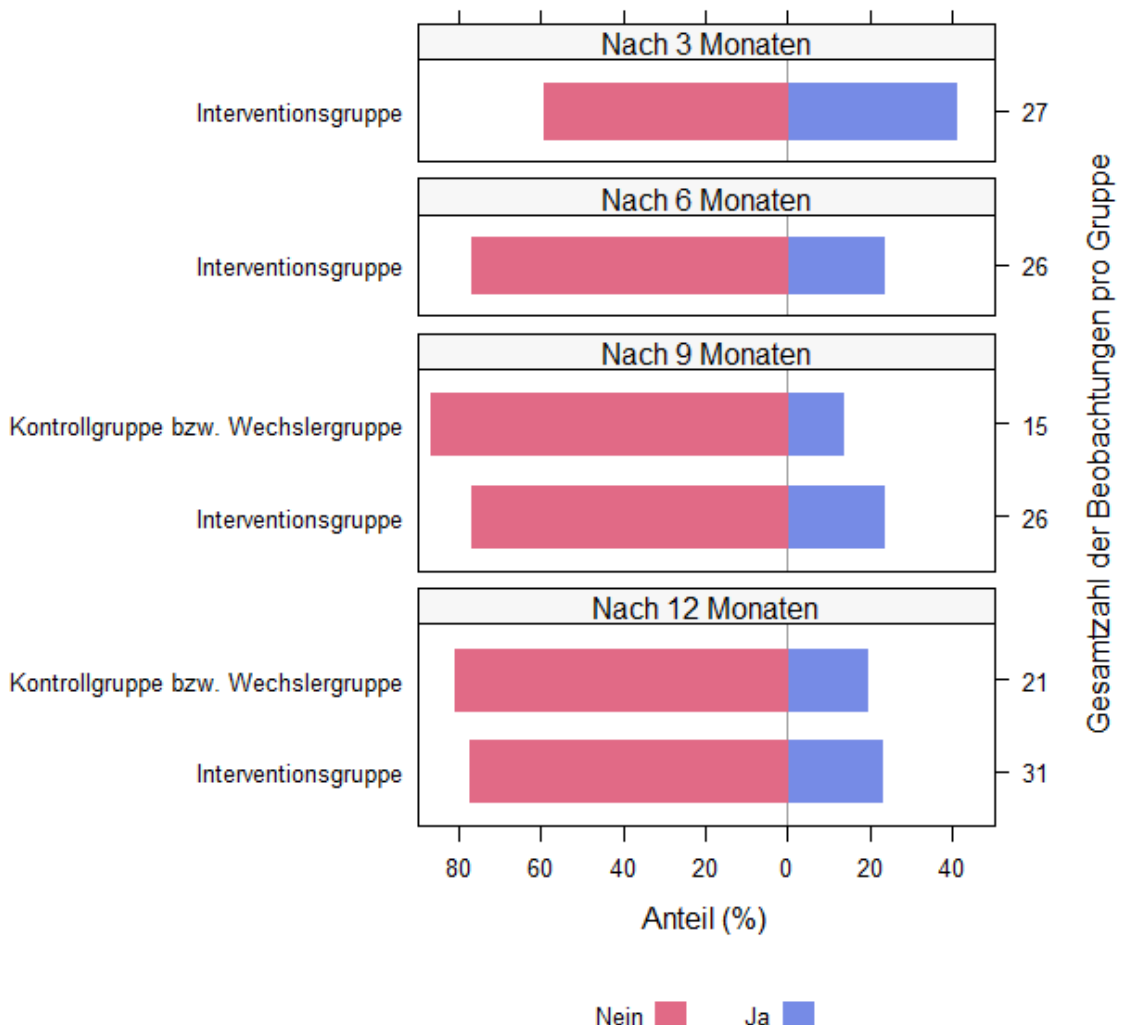


Abbildung 10 Haben Sie anhand der Triggeranalyse von SMARTGEM mit dem Patienten/der Patientin mögliche Auslöser seiner Migräne besprochen?

Ein Telekonsil wurde für einen Patienten/eine Patientin nach Monat 3 der Studie, ein für einen Patienten/eine Patientin nach Monat 6 der Studie, zwei für Patient*innen nach Monat 9 der Studie und ein weiteres für einen Patienten/eine Patientin nach Monat 12 der Studie durchgeführt. Leider haben die weiterbehandelnden Personen, die das Telekonsil in Anspruch genommen haben, nicht bewertet, wie hilfreich die Telekonsile aus ihrer Sicht waren und wie zufrieden sie mit diesen waren (siehe Anhang 4 Tabelle A-8 und A-9).

Was die Wahrnehmung von SMARTGEM durch die niedergelassene Ärzt*innen anbelangt, so war die Mehrheit mit der Studie zufrieden – dies galt sowohl für Ärzt*innen mit Patient*innen in der IG als auch in der KG und zu allen untersuchten Zeitpunkten.

Wie zufrieden sind Sie mit SMARTGEM?

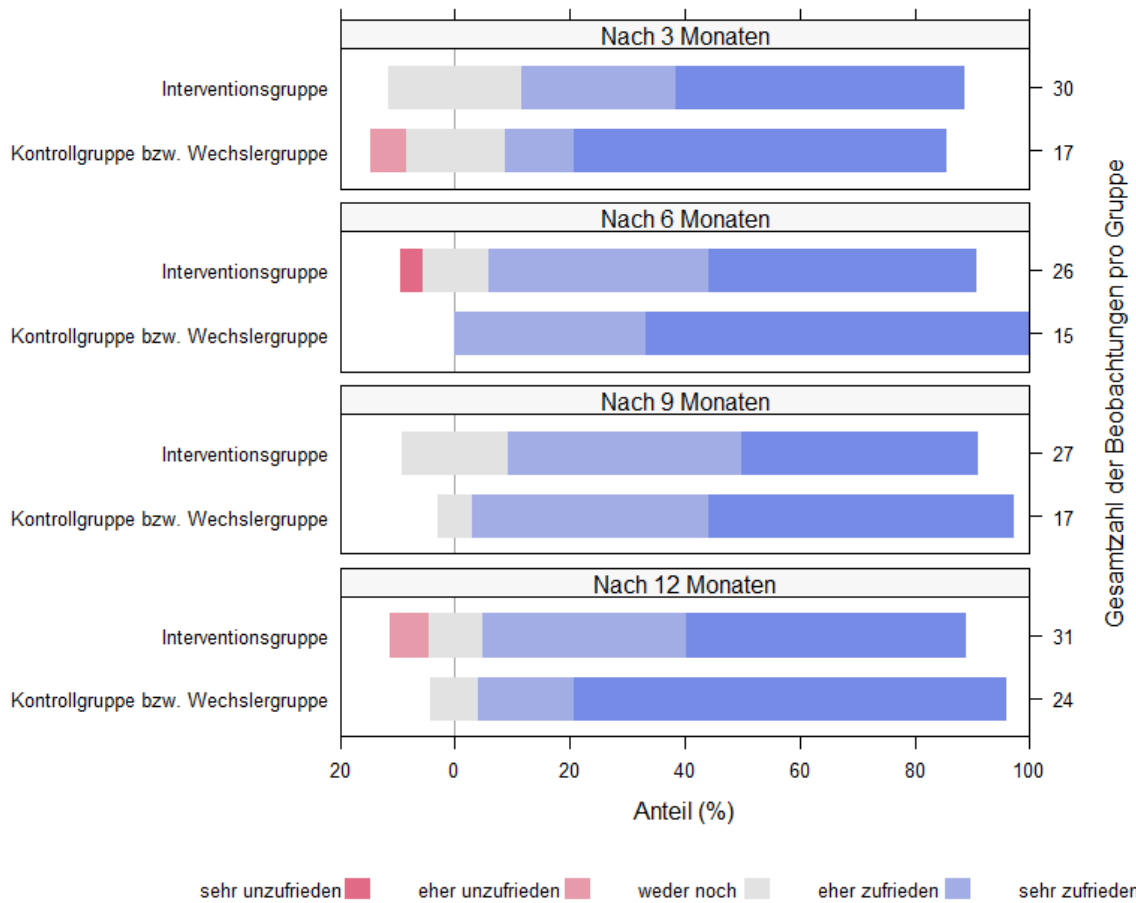


Abbildung 11 Wie zufrieden sind Sie mit SMARTGEM?

Allerdings war ihre Wahrnehmung der Wirksamkeit von SMARTGEM in Bezug auf Verbesserungen der Migräne bei ihren Patient*innen gemischt. Wie in Abbildung 12 zu sehen ist, gab es insgesamt mehr positive Wahrnehmungen (*gute Wirkung* und *sehr gute Wirkung*), aber es gab auch viele negative und neutrale Antworten.

Wie schätzen Sie die Wirksamkeit von SMARTGEM hinsichtlich der Verbesserung der Migräne bei Ihrem Patienten ein?

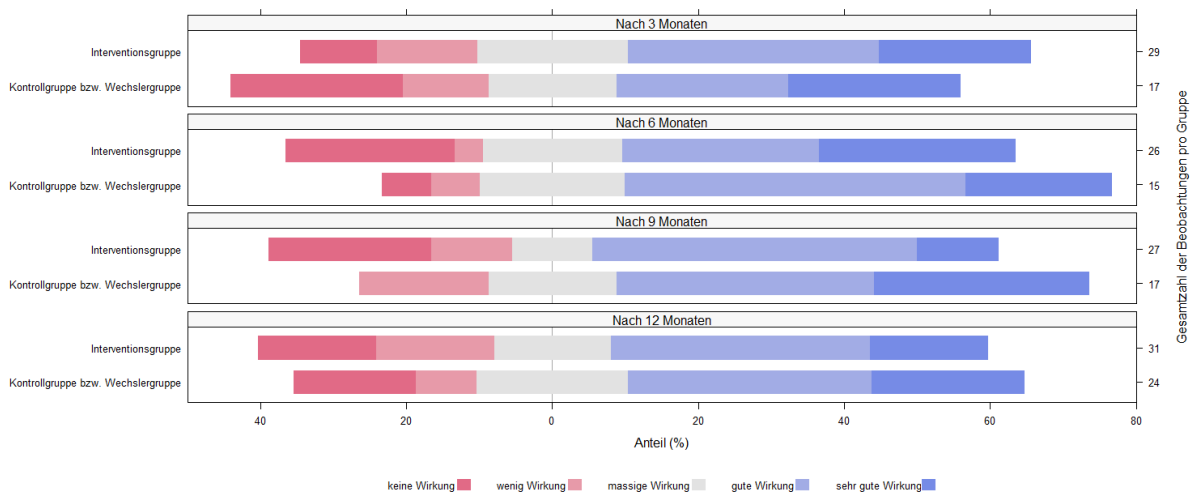


Abbildung 12 Wie schätzen Sie die Wirksamkeit von SMARTGEM hinsichtlich der Verbesserung der Migräne bei Ihrem Patienten/Ihrer Patientin ein?

Implementation

Um für die Studie rekrutiert zu werden, mussten die Patient*innen eine M-sense Adhärenz von mindestens 80% aufweisen können. Obwohl die Adhärenz in den Monaten nach der Rekrutierung abnahm, blieb sie sehr hoch und lag nie unter der 80 %-Schwelle (Ausnahme: Patient*innen mit IV-Vertrag im Monat 6, siehe Anhang 4 Tabelle A-12). Die Patient*innen in der IG wiesen im Monat 6 eine etwas höhere Adhärenz auf als die Patient*innen in der KG. Im Monat 12 ist die Adhärenz in der Kontroll- bzw. Wechslergruppe höher. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass diese Patient*innen nun Zugang zu App-Funktionen haben, die ihnen bis Monat 6 nicht zur Verfügung standen und deswegen motivierter waren.

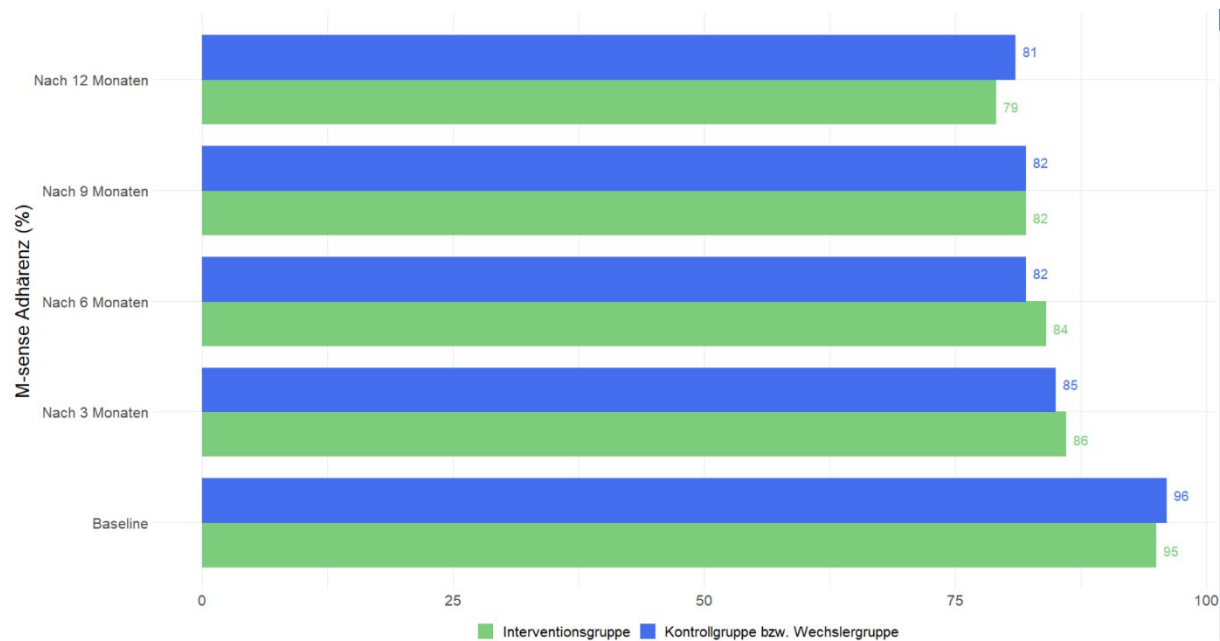


Abbildung 13 M-sense Adhärenz über die Zeit und pro Gruppe

Maintenance

Wie aus dem CONSORT-Flussdiagramm hervorgeht, blieb die große Mehrheit der Patient*innen 12 Monate in der Studie. Die Analysen der Endpunkte im Zeitverlauf zeigten, dass es keinen erkennbaren Trend bei den Veränderungen der Endpunkte bei Studienbeginn im Vergleich zu Monat 9 gibt. Alle Endpunkte, die mit Informationen aus der M-sense-App erfasst wurden, wiesen eine höhere Verbesserung im Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patient*innen der IG als bei den Patient*innen der KG auf.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 4 entnommen werden.

3.7 Explorative Analysen²

Im Folgenden werden die Ergebnisse der rein explorativen Analysen zu den sekundären Endpunkten beschrieben. Die vollständige Analyse kann dem Anhang 5 entnommen werden.

3.7.1 Primäre und Sekundäre Endpunkte

Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

² Es handelt sich bei diesem Abschnitt um aggregierte Ergebnisse mit einer Sperrfrist bis zum 31.12.2023

In der IG nahmen die Migränetage über den gesamten Zeitraum von 12 Monaten ab. Der stärkste Rückgang war zwischen dem Ausgangswert und Monat 3 zu verzeichnen. In der KG war der Rückgang der Migränetage/28 Tage ebenfalls zwischen dem Ausgangswert und Monat 3 am stärksten. Die Migränetage/28 Tage nahmen von Monat 3 bis Monat 6 weiter ab, stiegen dann aber von Monat 6 bis Monat 9 leicht an und gingen dann von Monat 9 bis Monat 12 wieder leicht zurück.

Reduktion der Kopfschmerztag/Monat im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Analog zu den Migränetagen/28 Tage zeigten die Patient*innen in beiden Gruppen die stärkste Verringerung ihrer Kopfschmerztag/28 Tage zwischen Baseline und Monat 3.

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 30%-iger Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zur Baseline und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

In der IG nahm der Anteil der Responder während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit stetig zu. So wurde im Monat 12 der höchste Anteil an Respondern (53,3%) verzeichnet. In der KG war der Anteil der Responder in Monat 9 am höchsten, wobei 49,8% aller Patient*innen eine 30%-ige Reduktion ihrer Migränetage/28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen. In Monat 12 sank dieser Anteil um zwei Prozentpunkte auf 49,0%.

Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität auf der NRS (1-10) im Monat 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Anzahl der Patient*innen pro Zeitpunkt/Gruppe unterscheidet sich von anderen Endpunkten, denn wenn z.B. ein Patient/eine Patientin keine Kopfschmerztag in einem Monat angibt, ist der NRS ein fehlender Wert. In diesem Fall kann diese Variable nicht einfach auf 0 gesetzt werden, da dies ein gültiger Durchschnittswert ist (Menschen können Migräne ohne Kopfschmerzen haben, d.h. nur Migräne mit Aura-Symptomen).

In der IG nahm die Schmerzintensität vom Ausgangswert bis zum 3. Monat ab, stieg jedoch vom 3. bis zum 6. Monat und vom 6. bis zum 9. Monat leicht an. Von Monat 9 bis Monat 12 nahm die Schmerzintensität wieder ab, sodass der Wert weiterhin unter dem Ausgangswert lag. In der KG nahm die Schmerzintensität bis Monat 9 kontinuierlich ab, stieg dann aber von Monat 9 bis Monat 12 leicht an.

Änderung der Tage mit NRS > 5 im Monat 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Bei den Patient*innen in der IG nahm die Anzahl der Tage mit einer Schmerzintensität > 5 vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab, stieg jedoch von Monat 3 bis zum Monat 6 leicht an. Die Anzahl der Tage nahm anschließend von Monat 6 auf Monat 9 und von Monat 9 auf Monat 12 ab. Bei den Patient*innen in der KG verringerte sich die Anzahl der Tage mit einer Schmerzintensität von > 5 über die 12 Monaten.

Verbesserung der ängstlichen und depressiven Symptomatik gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 (mittels DASS) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Patient*innen der IG wiesen eine Verbesserung ihrer depressiven Symptomatik vom Ausgangswert bis Monat 3 auf, dann folgte aber eine Zunahme von Monat 3 bis Monat 6, wo sie fast relevante depressive Symptome zeigten (Cut-off-Wert von 10³). Die depressiven Symptome nahmen von Monat 6 bis Monat 9 und von Monat 9 bis Monat 12 ab. Der Ausgangswert für depressive Symptome bei Patient*innen der KG wies fast auf relevante depressive Symptome hin.

In beiden Gruppen nahm das Angstniveau vom Ausgangswert bis zum 3. Monat ab, stieg jedoch vom 3. bis zum 6. Monat leicht an und ging anschließend von Monat 6 bis Monat 9 und von Monat 9 bis Monat 12 zurück. Der Wert im Monat 12 (für beide Gruppen) lag weiterhin unter dem Ausgangswert. In allen fünf untersuchten Zeitpunkten wiesen die Patient*innen aus beiden Gruppen hohe Angstwerte auf (über dem Grenzwert von 6).

In allen fünf untersuchten Zeitpunkten wiesen die Patient*innen aus beiden Gruppen hohe Stresswerte auf (über dem Grenzwert von 10).

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 9 und 12 gemessen anhand EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der EQ-5D-Wert wies bei den Patient*innen der IG über die 12 Monate Follow-Up hinweg keine großen Schwankungen auf. Er stieg vom Ausgangswert bis Monat 3 an und blieb dann bis Monat 9 konstant. Von Monat 9 bis Monat 12 gab es eine weitere kleine Verbesserung. In der KG gab es eine Verbesserung von der Baseline bis zum Monat 3, gefolgt von einer Verschlechterung von Monat 3 bis Monat 6. Von Monat 6 bis Monat 9 blieb die Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D-5L dieser Patient*innen unverändert. Von Monat 9 bis Monat 12 nahm sie dann leicht ab.

Der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS) Score kann zwischen 0 und 100 liegen, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand anzeigt.

Wie bei anderen explorativen Endpunkten zeigte sich bei den Patient*innen der IG eine Verbesserung des Gesundheitszustands vom Ausgangswert bis Monat 3, gefolgt von einer Verschlechterung von Monat 3 bis Monat 6. Der Wert nahm anschließend von Monat 6 auf Monat 9 und von Monat 9 auf Monat 12 zu. In der KG zeigten die Patient*innen eine Verbesserung von Baseline bis Monat 3 und von Monat 3 bis Monat 6. Von Monat 6 bis Monat 9 kam es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, der sich dann in Monat 12 wieder verbesserte.

Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 ermittelt anhand von HIT-6 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Bei den Patient*innen in der IG nahm die kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung, gemessen mit dem HIT-6, vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab, stieg jedoch von Monat 3 bis zum Monat 6 leicht an. Die Anzahl der Tage nahm anschließend von Monat 6 auf Monat 9 und von Monat 9 auf Monat 12 ab. Bei den Patient*innen in der KG verringerte sich die kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung über die 12 Monate.

³ Gemäß den Anweisungen des Fragebogens DASS, "Ab einem Cut-off-Wert von 10 für die Skalen Depression und Stress bzw. einem Wert von 6 für die Skala Angst kann eine erhöhte Ausprägung dieser Merkmale angenommen werden".

Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 ermittelt anhand PROMIS-29 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

In beiden Gruppen stieg die körperliche Funktionsfähigkeit vom Ausgangswert bis Monat 3, sank dann aber von Monat 3 bis zum Monat 6. Die körperliche Funktionsfähigkeit nahm dann von Monat 6 auf Monat 9 zu und nahm von Monat 9 auf Monat 12 ab.

Bei den Patient*innen in der IG verringerten sich die Angstgefühle über die 12 Monate. In der KG verringerten sich die Angstgefühle vom Ausgangswert bis zum Monat 3, von Monat 3 bis Monat 6 und nahmen dann von Monat 6 bis Monat 9 und von Monat 9 bis Monat 12 leicht zu.

In der IG nahmen die depressiven Gefühle vom Ausgangswert bis Monat 3 ab, stiegen von Monat 3 bis Monat 6 und von Monat 6 bis Monat 9 leicht an und stiegen dann von Monat 9 bis Monat 12 wieder leicht an. Der Wert in Monat 12 war niedriger als zu Beginn der Studie. In der KG nahmen die depressiven Gefühle vom Ausgangswert bis zum Monat 3 und von Monat 3 bis Monat 6 ab.

In der IG nahm die Erschöpfung vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab, stieg dann aber von Monat 3 bis zum Monat 6 und von Monat 6 zum Monat 9 leicht an. Der Wert in Monat 12 war niedriger als zu Beginn der Studie. In der KG nahm die Erschöpfung sowohl vom Ausgangswert bis zum Monat 3 als auch von Monat 3 bis Monat 6 ab. Die Erschöpfung stieg dann aber von Monat 6 bis zum Monat 9 leicht an.

Die Schlafbeeinträchtigung blieb für beide Gruppen und für alle untersuchten Zeitpunkte relativ stabil. In beiden Gruppen nahm sie vom Ausgangswert bis Monat 3 leicht ab und stieg dann von Monat 3 bis Monat 6 leicht an. In der IG liegt der Wert in Monat 6 unter dem Ausgangswert, während der Wert in der Kontrollgruppe in Monat 6 leicht über dem Ausgangswert liegt.

In beiden Gruppen nahm die Beeinträchtigung durch Schmerzen vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab und nahm von Monat 3 bis Monat 6 zu, blieb jedoch unter dem Ausgangswert.

In beiden Gruppen stieg die Teilhabe an sozialen Rollen vom Ausgangswert bis zum Monat 3 an und nahm von Monat 3 bis Monat 6 ab, blieb dabei jedoch über dem Ausgangswert.

Verbesserung der Therapieadhärenz anhand MARS-Fragebogen im Monat 3, 6, 9 und 12 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

In der IG nahm die Therapieadhärenz vom Ausgangswert bis zum dritten Monat zu, ging jedoch vom dritten bis zum sechsten Monat leicht zurück, wobei sie immer noch leicht über dem Ausgangswert lag. In der KG nahm die Therapieadhärenz vom Ausgangswert bis zum dritten Monat leicht ab, stieg jedoch vom dritten bis zum sechsten Monat leicht an und lag damit höher als der Ausgangswert.

3.7.2 Endpunkte im zeitlichen Verlauf

Um die Endpunkte im zeitlichen Verlauf zu beurteilen (t_0 , t_1 , t_2 , t_3 , t_4), wurden multivariate Analysen durchgeführt. Alle Regressionen wurden für Alter und Geschlecht adjustiert. Nach dem 6. Monat erhalten auch die Patient*innen der KG Zugang zur Vollversion der M-sense App. Bezüglich der Evaluation können mit den Patient*innen, die zur Vollversion

wechseln, keine neuen Effekte nachgewiesen werden. Daher wurde der zeitliche Verlauf der verschiedenen Endpunkte beschrieben ohne p-Werte zu berichten.

Wir können jedoch einige Trends in Bezug auf die zeitlichen Veränderungen dieser Endpunkte beschreiben. Bei mehreren Endpunkten (Migränetage/28 Tage, Kopfschmerztage/28 Tage, HIT-6 und mehrere PROMIS-29-Domäne) gab es im Monat 3 bei den Patient*innen der IG größere Verbesserungen als bei den Patient*innen der KG, aber im Monat 6 kehrte sich dieses Verhältnis um, und im Durchschnitt waren die Verbesserungen bei den Patient*innen der KG größer. Bei anderen Endpunkten (EQ-5D und mehrere PROMIS-29-Domäne) waren die Verbesserungen bei den Patient*innen der IG sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 größer (im Vergleich zum Ausgangswert). Es gibt keinen erkennbaren Trend bei den Veränderungen der Endpunkte bei Studienbeginn im Vergleich zu Monat 9. Alle Endpunkte, die mit Informationen aus der M-sense-App erfasst wurden, wiesen eine höhere Verbesserung im Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patient*innen der IG gegenüber den Patient*innen der KG auf.

Bei fast allen Endpunkten kamen die Veränderungen bei Studienbeginn im Vergleich zu den verschiedenen Follow-Up Zeitpunkten im Laufe der Zeit nicht immer derselben Gruppe zugute. So scheint die *Erschöpfung* bei den Patient*innen der KG (im Gegensatz zu den Patient*innen der IG) in Monat 3 im Vergleich zum Ausgangswert und in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert stärker zurückgegangen zu sein. Bei den Patient*innen der IG (im Gegensatz zu den Patient*innen der KG) scheint sich die *Erschöpfung* jedoch in Monat 9 im Vergleich zum Ausgangswert und in Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert stärker verringert zu haben. Es gab drei PROMIS-29-Domäne (*Depressivität, Beeinträchtigung durch Schmerzen und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten*), in denen die Patient*innen der IG (im Gegensatz zu den Patient*innen der KG) zu allen Follow-Up Zeitpunkten mehr Verbesserungen im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen.

3.8 Wirtschaftlichkeitsanalyse⁴

Für die Evaluation der Kosten wurden Routinedaten der beteiligten gesetzlichen Krankenkassen AOK Nordost, Techniker Krankenkasse, BKK-VBU, IKK gesund plus, BIG direkt gesund und der Mobil Krankenkasse herangezogen.

Für diesen Datenexport wurden alle zum Zeitpunkt des Datenexports verfügbaren Daten für diejenigen SMARTGEM Teilnehmer*innen in pseudonymisierter Form geliefert, für die eine unterschriebene Einverständniserklärung für die Nutzung ihrer Routinedaten vorliegt. Für den Abschlussevaluationsbericht wurden in diesem Abschnitt 209 Patient*innen (106 in der IG und 103 in der KG) analysiert.

Durch die Krankenkassen bzw. das Datenintegrationszentrum wurden 14 Tabellen in Form von Comma-Separated-Values-Dateien (CSV-Dateien) zur Verfügung gestellt. Diese Tabellen enthielten Stammdaten sowie Informationen über sämtliche Leistungen und verursachte Kosten der Versicherten wie: Diagnosen aus Krankenhausfällen, Stationäre Prozeduren, Krankenhausfälle, Stationäre Reha-Fälle, Ambulante Behandlungsfälle, Diagnosen aus ambulanten Fällen, Leistungen aus ambulanten Fällen, Arzneimittelverordnungen, Heilmittelleistungen, Hilfsmittelleistungen, Krankentransportleistungen, Arbeitsunfähigkeitsdiagnosen und Arbeitsunfähigkeitsfälle.

Die in Anspruch genommenen Leistungen und verursachten Kosten konnten über das Pseudonym bzw. die Kennzeichennummer eines Vorganges eindeutig einem

⁴ Es handelt sich bei diesem Abschnitt um aggregierte Ergebnisse mit einer Sperrfrist bis zum 31.12.2023

Versicherten/einer Versicherten zugeordnet werden. Alle Leistungs- und Kostendaten konnten über die pseudonymisierte Identifikationsnummer mit der Studiendatenbank und der M-sense App Information verknüpft werden.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 6 entnommen werden.

3.8.1 Basischarakteristika der Patient*innen, die bei einer der beteiligten gesetzlichen Krankenkasse versichert sind

Das Durchschnittsalter der KG zu Beginn der Studie betrug 43,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,7 Jahren. Der Mittelwert der IG betrug 41,6 (SD = 11,2 Jahre). Die Patient*innen, für die die Routinedaten zur Verfügung standen, waren im Durchschnitt etwas älter als die Gesamtstudienpopulation (42,6 Jahre versus 41,6 Jahre).

Es wurden nur Patient*innen berücksichtigt, die die Studie nicht vor Monat 6 abgebrochen haben. Dies wurde derart gehandhabt, da die Endpunkte, die Routinedaten verwenden, die Ergebnisse im Zeitraum von sechs Monaten vor und nach Beginn der Studie vergleichen.

3.8.2 Stationäre Leistungen

In den 6 Monaten vor Teilnahme der Patient*innen an der Studie gab es nur drei stationäre Fälle, die mit Kopfschmerzen verbunden werden konnten. In den 6 Monaten nach Beginn der Studie gab es einen stationären Fall, der mit Kopfschmerzen verbunden werden konnte. Es gab also zu allen untersuchten Zeitpunkten und für beide Gruppen sehr wenige stationäre Fälle, die mit Kopfschmerzen in Verbindung gebracht werden konnten.

Die kopfschmerzspezifischen Leistungen wurden anhand von zuvor definierten International Classification of Diseases-10 (ICD-10)-Codes aus allen Leistungen herausgefiltert (Anhang 6 Tabelle B-3).

3.8.3 Rehabilitationsleistungen

In den 6 Monaten vor Teilnahme der Patient*innen an der Studie gab es nur fünf Rehabilitations-Fälle. Es gab nur sechs Fälle 6 Monate nach Beginn der Teilnahme an der Studie.

3.8.4 Ambulante Leistungen

In beiden Gruppen stieg die Zahl der Arztbesuche 6 Monate nach Teilnahme an der Studie im Vergleich zu 6 Monate vor Beginn der Teilnahme an der Studie.

Bei Patient*innen aus der IG und aus der KG sanken die absoluten Zahlen und der Durchschnitt der ambulanten Leistungen, die mit Kopfschmerzen verbunden werden konnten in den 6 Monaten nach Beginn der Studie im Vergleich zu 6 Monate vor Beginn der Teilnahme an der Studie. Die wichtigsten Fachgebiete für Migränepatient*innen wurden anhand von zuvor definierten ICD-10-Codes aus allen Leistungen herausgefiltert (Anhang 6 Tabelle B-3).

3.8.5 Arzneimittelverordnungen

In den zwei Quartalen vor Studieneinschluss wies die IG weniger Verordnungen auf als die KG.

3.8.6 Heilmittelleistungen

Bei den Heilmitteln waren die Leistungen in den 6 Monaten vor Teilnahme in der IG höher als in der KG. Erst 6 Monate nach der Teilnahme lagen die Heilmittelleistungen in der KG über denen der IG.

3.8.7 Hilfsmittelleistungen

Die Anzahl der Leistungen vor Teilnahme war in der IG gleich. In den 6 Monaten nach Beginn der Studienteilnahme waren die Leistungen in der IG etwas höher.

3.8.8 Krankentransportleistungen

Insgesamt gab es über alle analysierten Zeitpunkte und in beiden Gruppen nur 19 Patient*innen, bei denen Transportkosten anfielen (Anhang 6 Tabelle B-4). Krankentransportleistungen wurden nicht als Teil der Gesamtkosten betrachtet (siehe Evaluationskonzept).

3.8.9 AU-Tage

Neben der Veränderung der Kosten wurde des Weiteren untersucht, wie sich die Entwicklung von AU-Tagen von SMARTGEM Patient*innen darstellt.

Reduktion der AU-Tage im 6-Monats-Zeitraum.

Die Anzahl der AU-Tage in der IG und in der KG sind 6 Monate vor der Studienteilnahme im Vergleich zu 6 Monate nach Studienbeginn gesunken. Die Anzahl der AU-Tage in der IG sind im Durchschnitt von 19,54 AU-Tagen (SD = 59,86) 6 Monate vor der Studienteilnahme auf 11,66 Tage (SD = 26,46) 6 Monate nach Studienbeginn gesunken. In der KG ist die Anzahl der AU-Tage im Durchschnitt von 19,03 AU-Tagen (SD = 64,38) 6 Monate vor der Studienteilnahme auf 15,95 Tage (SD = 63,54) 6 Monate nach der Studienteilnahme gesunken. Der Unterschied der AU-Tage im Zeitraum von 6 Monaten vor und nach Studienbeginn und zwischen den Gruppen betrug -4,30 und war statistisch nicht signifikant. Der Test wurde mit einer linearen Regression durchgeführt.

3.8.10 Gesamtkrankheitskosten

Die Gesamtkosten setzen sich aus den Kosten für Leistungen im ambulanten und stationären Bereich, Arznei-, Heil- und Hilfsmittel sowie Rehabilitationsleistungen zusammen.

Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Gesamtkosten in der IG und der KG sind im 6-Monatszeitraum nach Studienbeginn im Vergleich zu 6 Monate vor Studienteilnahme gestiegen. Der sekundäre Endpunkt (Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG) erreichte eine Effektstärke zugunsten der IG (-52,38 €). Er verfehlte aber sowohl die statistische als auch die klinische Signifikanz.

Den höchsten Ressourcenverbrauch in beiden Gruppen machten Arzneimittel- sowie ambulante Kosten aus. Im ersten Halbjahr nach Studieneinschluss stieg der Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten in der IG im Vergleich mit dem Halbjahr vor dem

Studieneinschluss. In beiden Gruppen stieg der Anteil der stationären Kosten, während der Anteil der ambulanten Kosten sank.

Im ersten halben Jahr vor Eintritt in die Studie war die Aufteilung der Kostenkategorien für Patient*innen mit und ohne IV-Vertrag sehr unterschiedlich. Bei den Patient*innen in der KG mit IV-Vertrag machten die stationären Kosten einen erheblichen Anteil an den Gesamtkosten aus (40,60%), während bei den Patient*innen in der KG ohne IV-Vertrag die stationären Kosten 20,68 % ausmachten (20 Prozentpunkte weniger als der Anteil an den Gesamtkosten bei den Patient*innen in der KG mit IV-Vertrag). Im ersten halben Jahr nach Eintritt in die Studie war die Aufteilung der Kostenkategorien für Patient*innen mit und ohne IV-Vertrag noch sehr unterschiedlich. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise durch die geringe Zahl der analysierten Patient*innen mit IV-Vertrag erklären.

Kopfschmerzspezifische Kosten

Die kopfschmerzspezifischen Kosten für ambulante und stationäre Behandlung sowie die Kosten für Arzneimittel wurden ebenso analysiert. Es gab nur drei Patient*innen, alle aus der IG, bei denen kopfschmerzspezifische stationäre Kosten im sechsmonatszeitraum vor Eintritt in die Studie anfielen. Allerdings waren diese Kosten im Vergleich zu den gesamten Arzneimittelkosten und den ambulanten Kosten sehr hoch (53,50%). Im sechsmonatszeitraum nach Studieneintritt gab es nur einen Patienten/eine Patientin aus der IG, der/die kopfschmerzspezifische stationäre Kosten aufwies. Patient*innen aus der KG verursachten in den sechs Monaten vor und nach Studieneintritt keine kopfschmerzspezifischen stationären Kosten.

3.9 Subgruppenanalyse

Wie in Kapitel 3.2.5. erwähnt, helfen Subgruppenanalysen zu ermitteln, welche Patient*innen am meisten von SMARTGEM profitieren können. Die Subgruppen wurden mithilfe der Baselinedaten der Patient*innen und der Diagnose des Studienarztes/der Studienärztin im Screening erstellt. Der Chronifizierungsstatus stimmt also nicht immer mit der Diagnose des Arztes oder der Ärztin bei Studienbeginn überein.

Die Effekte innerhalb der Subgruppen wurden mit t-Tests analysiert.

Die vollständige Analyse kann dem Anhang 7 entnommen werden.

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Chronifizierungssubgruppen war sehr gering und statistisch nicht signifikant. Die Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppen waren gering und statistisch nicht signifikant, was nicht auf einen unterschiedlichen Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen hindeutet.

Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Chronifizierungssubgruppen war gering und statistisch nicht signifikant. Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen für Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne ohne Medikamentenübergebrauch im Vergleich zu Patient*innen in der Gruppe der

chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch wies die (absolute) höchste Effektgröße auf. Das deutet darauf hin, dass die Patient*innen ohne Medikamentenübergebrauch in der IG eine höhere Reduktion der Kopfschmerztaage erfahren könnten als die Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch in der KG. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße insbesondere bei Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch sehr klein war und der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Verbesserung der Migräne bezogenen Einschränkung gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 im Fragebogen zur Selbsteinschätzung HIT-6 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Innerhalb der Subgruppe der Patient*innen mit hochfrequenter Migräne zu Beginn der Studie nahm die durch Kopfschmerzen verursachte Beeinträchtigung bei den Patient*innen der KG stärker ab als bei den Patient*innen der IG. Obwohl dieser Effekt statistisch signifikant ist, muss dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Dies liegt daran, dass im Rahmen der Subgruppenanalysen eine große Anzahl von Tests durchgeführt wurde und das Signifikanzniveau nicht angepasst wurde. So ist dieser Unterschied bei einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant, wäre es aber nicht, wenn das Signifikanzniveau an die Anzahl der durchgeführten Tests angepasst würde.

Die Analyse der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen für Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne ohne Medikamentenübergebrauch im Vergleich zu Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch weist darauf hin, dass der Behandlungseffekt in diesen Subgruppen heterogen sein kann. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße insbesondere bei Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch sehr klein war und der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 im Fragebogen zur Selbsteinschätzung PROMIS-29 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Da der PROMIS-29-Fragebogen mehrere Dimensionen enthält, mussten viele statistische Tests durchgeführt werden.

Innerhalb der Subgruppe der Patient*innen mit mittelfrequenter Migräne zu Beginn der Studie nahm die Angst bei den Patient*innen der KG stärker ab als bei Patient*innen der IG.

Bei der Schlafbeeinträchtigung weist die Analyse der Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen für Patient*innen in der Gruppe der mittelfrequenten Migräne im Vergleich zu Patient*innen in der Gruppe der hochfrequenten Migräne darauf hin, dass der Behandlungseffekt in diesen Subgruppen heterogen sein kann.

Obwohl die Ergebnisse dieser Tests bei $p = 0,05$ statistisch signifikant sind, sind diese jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße insbesondere bei Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch sehr klein war und der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Da kein Behandlungseffekt zwischen Subgruppen und innerhalb einer Subgruppe statistisch signifikant war, wurden die Subgruppen nach krankheitsspezifischen Kosten analysiert, und da die krankheitsspezifischen Kosten keine eindeutige Aussage geliefert haben, wurden die

Subgruppen auch nach krankheitsspezifischer Inanspruchnahme analysiert. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Beobachtungen bzw. nicht genügend Variation in den Daten (zum Beispiel, wenn alle Beobachtungen Null waren) war es nicht möglich, statistische Tests für alle verschiedenen krankheitsspezifischen Leistungen durchzuführen. Auch hier gab es keine Hinweise auf einen Unterschied bei den Kosten, weder innerhalb noch zwischen den Subgruppen.

4. Schlussfolgerungen und Empfehlungen des Evaluators

In dem vorliegenden Bericht wurde die Evaluation einer neuen innovativen Versorgungsform für Patient*innen mit Migräne vorgenommen. Nach unserer Kenntnis ist diese Studie die erste, die einen randomisierten und kontrollierten Vergleich zwischen einer integrierten Versorgungsform mit einer medizinisch zertifizierten Kopfschmerz-App in der Regelversorgung durchführt.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel der durchgeführten Analysen war es zu ermitteln, inwieweit sich die Endpunkte zwischen den untersuchten Gruppen statistisch oder auch klinisch signifikant unterscheiden.

Der primäre Endpunkt (Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 6 (nach Erstvorstellung in der Kopfschmerzambulanz (Regelversorgung)) im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG) erreichte eine geringe Effektstärke zugunsten der IG. Er verfehlte aber sowohl die statistische als auch die klinische Signifikanz.

Die Ergebnisse zeigen, dass die Gesamtheit der ITT-Teilnehmer*innen (d.h. sowohl die Patient*innen in der IG als auch in der KG) im Monat 6 eine Verbesserung ihrer Sekundärendpunkte im Vergleich zum Ausgangswert aufwies. Die Ausnahme waren Schlafbeeinträchtigungen (gemessen anhand des Fragebogens PROMIS-29), welche sich bei den Patient*innen der KG in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert leicht verschlechterten (Erhöhung des Punktwerts) und Lebensqualität (gemessen mit der EQ-5D Umfrage), die bei den Patient*innen der IG in Monat 6 im Vergleich stabil blieb. Obwohl die Patient*innen in der IG bei einigen der sekundären Endpunkte eine stärkere Verbesserung zeigten als die Patient*innen in der KG, war der Unterschied zwischen den Gruppen meistens nur gering und statistisch nicht signifikant. Es ist jedoch auch zu erwähnen, dass bei mehreren Endpunkten die Verbesserung in der KG größer war als die in der IG. Selbst wenn nur Patient*innen betrachtet wurden, die nicht am IV-Vertrag KopfschmerzSPEZIAL teilgenommen haben und die KG somit nur Zugang zur M-sense Basis hatte, war der Unterschied zwischen den Gruppen gering und für alle Endpunkte statistisch nicht signifikant.

In Bezug auf die anhand von Routinedaten gemessenen Endpunkte gab es eine Reduktion der AU-Tage 6 Monate lang vor Einschreibung im Vergleich zu 6 Monate lang nach Einschreibung. Diese Reduktion war höher in der IG als in der KG. Es gilt dabei jedoch zu beachten, dass das Konfidenzintervall für diese Effektgröße sehr breit war und der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant war. Im Hinblick auf die Kosten zeigten sich einige Unterschiede zwischen KG und IG, wobei sie statistisch nicht signifikant waren. Der Kostenanstieg 6 Monate lang vor Einschreibung im Vergleich zu 6 Monate lang nach Einschreibung war in der IG geringer als in der KG. Diese Verringerung könnte für die beteiligten gesetzlichen Krankenkassen einen finanziellen Vorteil bedeuten.

Wie in den Analysen, die für die ITT-Population durchgeführt wurden, waren die Effektgrößen für die PP-Population zwischen den Gruppen nach Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert für alle sekundären Endpunkte gering. Bei mehreren sekundären Endpunkten war die Verbesserung in der KG etwas größer als die in der IG. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Patient*innen in der PP-Population mit IV-Vertrag, für die Routinedaten verfügbar waren, können keine aussagekräftigen Interpretationen vorgenommen werden.

Die Analysen, die Endpunkte im Zeitverlauf untersuchten, zeigten, dass es bei mehreren Endpunkten (Migränetage/28 Tage, Kopfschmerztage/28 Tage, HIT-6 und mehrere PROMIS-29-Domäne) im Monat 3 bei den Patient*innen der IG größere Verbesserungen als bei den Patient*innen der KG gab, aber im Monat 6 kehrte sich dieses Verhältnis um und im Durchschnitt waren die Verbesserungen bei den Patient*innen der KG größer. Bei anderen Endpunkten (EQ-5D und mehrere PROMIS-29-Domäne) waren die Verbesserungen bei den Patient*innen der IG sowohl in Monat 3 als auch in Monat 6 größer (im Vergleich zum Ausgangswert). Es gibt aber keinen erkennbaren Trend bei den Veränderungen der Endpunkte bei Studienbeginn im Vergleich zu Monat 9. Alle Endpunkte, die mit Informationen aus der M-sense-App erfasst wurden, wiesen eine höhere Verbesserung im Monat 12 im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patient*innen der IG als bei den Patient*innen der KG. Bei fast allen Endpunkten kamen die Veränderungen bei Studienbeginn im Vergleich zu den verschiedenen Follow-Up Zeitpunkten im Laufe der Zeit nicht immer derselben Gruppe zugute.

Die Analyse mehrerer explorativer Endpunkte zeigte, dass die Gesamtheit der Patient*innen (d.h. sowohl Patient*innen in der IG als auch in der KG) eine Verbesserung ihrer Ergebnisse in Monat 3 im Vergleich zum Ausgangswert aufwies. Jedoch ist eine leichte Verschlechterung zwischen Monat 3 und Monat 6 zu verzeichnen, wobei die Werte in Monat 6 weiterhin über dem Ausgangswert lagen. Dies gilt für die folgenden Endpunkte: DASS-21 Angst, EQ-5D Score, PROMIS-29 körperliche Funktionsfähigkeit, PROMIS-29 Beeinträchtigung durch Schmerzen sowie PROMIS-29 Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten.

Betrachtet man den Kopfschmerztyp etwas genauer, so zeigt sich, dass es keine Anzeichen dafür gibt, dass die Behandlungseffekte je nach Chronifizierungsstatus heterogen waren. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Patient*innen, für die Routinedaten verfügbar waren, können keine aussagekräftigen Interpretationen bei einiger Subgruppenanalyse vorgenommen werden.

In der Literatur finden sich mehrere Anhaltspunkte dafür, mögliche Erklärungen zu liefern, warum sowohl die IG als auch die KG in einer randomisierten kontrollierten Studie eine ähnliche Verbesserung aufweist. Im Fall von SMARTGEM könnte es sein, dass die Patient*innen ihre Antworten auf die Fragebögen vom Pre-Test bis zum Post-Test ändern, einfach, weil ihre Ergebnisse gemessen werden. Dieser Effekt wird als Hawthorne Effekt oder „Reactivity of Measurement“ bezeichnet. Das Ausfüllen eines Fragebogens, mit dem gesundheitsfördernde Verhaltensweisen bewertet werden sollen (wie z.B. der MARS-D-Fragebogen zur Medikamenteneinnahme), kann sogar Patient*innen der KG dazu anregen, über Verhaltensweisen nachzudenken (und sie umzusetzen), die sie zur Verbesserung ihrer Gesundheit ergreifen können. In solchen Situationen ändern die Patient*innen ihr Verhalten rein aufgrund ihrer Teilnahme an einer Studie [17]. Die Patient*innen der KG hatten Zugang zur M-sense Basis App, die ein elektronisches Kopfschmerztagebuch sowie die Dokumentation von Lebensstilfaktoren mit möglichem Einfluss auf Kopfschmerzen und die Auswertung von Kopfschmerzmustern umfasst. So konnten sich die Patient*innen in beiden Gruppen einen Überblick über ihre Kopfschmerzen und die patientenindividuellen Trigger, festgehalten in Kopfschmerzreports, verschaffen. Es hat sich gezeigt, dass die Selbstbeobachtung ein wichtiger Bestandteil von Interventionen zur Verhaltensänderung ist. Daher ist nicht auszuschließen, dass der Kopfschmerzreport selbst eine aktive Behandlungskomponente sein könnte, der zu einer Verbesserung der Ergebnisparameter in beiden Gruppen führt [18]. Eine

frühere Studie, in der Nutzer*innen der M-sense Basis (die Version der App, zu der Patient*innen der KG bis Monat 6 Zugang hatten) analysiert wurden, ergab, dass die Häufigkeit der monatlichen Migräne- und Kopfschmerztage, der Tage mit akuter Medikamenteneinnahme sowie die Migräneintensität bei täglicher Nutzung der App über einen Zeitraum von sechs Monaten abnahm [19]. Ein weiterer möglicher Grund dafür, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patient*innen in der IG und in der KG nach sechs Monaten festgestellt wurden, ist, dass einige Komponenten der Intervention nicht häufig genutzt worden sind. Eine dieser Komponenten ist in etwa die Möglichkeit zur optionalen Nutzung von Telekonsilen, die Patient*innen in der IG potenziell offensteht. Es hat sich jedoch gezeigt, dass Telekonsile von den in den Behandlungsprozess involvierten Weiterbehandler*innen bis zu diesem Zeitpunkt nur selten genutzt wurden. Auch zeigte sich, dass die entsprechenden Ärzt*innen die Triggeranalysen von M-sense Aktiv nicht mit ihren Patient*innen in der IG besprachen. In den Leitlinien der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft heißt es, dass Entspannungsübungen wie die progressive Muskelrelaxation nur eine gute Wirkung haben, wenn sie täglich ausgeübt werden. In Bezug auf Ausdauersport empfehlen die Leitlinien ebenfalls, sich regelmäßig zu bewegen und geben als Beispiel dreimal pro Woche 40 Minuten an [20]. Die Patient*innen in der SMARTGEM-IG wiesen sowohl bei den Tagen mit Entspannungsübungen als auch bei den Tagen mit Ausdauersport geringere Werte auf, als in den Leitlinien empfohlen wird. Dies ist auch ein Faktor, der erklären könnte, warum nicht nachgewiesen werden konnte, dass sich die IG bei den Endpunkten stärker verbessert hat als die Patient*innen der KG.

Was das Ausfüllen von Umfragen durch Patient*innen betrifft, wurde auch festgestellt, dass in Monat 6 mehr Patient*innen die Fragebögen, welche Patient Reported Outcomes erheben, beantworteten als zuvor in Monat 3 (siehe CONSORT-Flussdiagramm). Es wäre zu erwarten gewesen, dass sich mit der Zeit weniger Patient*innen auf die Umfragen rückmelden würden. Im Fall von SMARTGEM kann dies potentiell zu großem Teil auf personelle Veränderungen zurückgeführt werden. So hat eine neue Teamassistentin angefangen bei SMARTGEM zu arbeiten, nachdem die Rekrutierung begonnen hatte und nachdem mehrere Patient*innen drei Monate lang an der Studie teilgenommen hatten. Sie erinnerte die Patient*innen daran, ihre Fragebögen auszufüllen, bevor sie zu ihren Follow-Up Terminen kamen. Es ist nicht zu erwarten, dass diese Änderung Patient*innen aus einer bestimmten Gruppe unterschiedlich beeinflusste, da zur Evaluation ein randomisiert-kontrollierter Ansatz verwendet wurde.

Die Ergebnisse der Prozessevaluation zeigten, dass es viele Patient*innen gibt, die an einer Teilnahme an SMARTGEM interessiert sind (Reach). Die niedergelassenen Ärzt*innen ("Weiterbehandler*innen"), die sich als Kooperationspartner*innen an SMARTGEM beteiligten, äußerten sich sehr positiv über die Nutzung des Kopfschmerzreports. Die Zahl der Behandler*innen, die auf Anfragen zu dem Report antworteten, war jedoch gering. Auch ist es bis zu diesem Punkt nicht möglich gewesen, etwas über die Meinung der Weiterbehandler*innen zur in der M-Sense-App integrierten Triggeranalyse und zum Telekonsil zu erfahren (Adoption). Obwohl die Adhärenz in den Monaten nach der Rekrutierung abnahm, blieb sie sehr hoch und lag zu keinem Zeitpunkt unter der 80 %-Schwelle. Die Patient*innen in der IG wiesen im Monat 6 eine etwas höhere Adhärenz auf als die Patient*innen in der KG (Implementation). Im Monat 9 und 12 ist die Adhärenz in der Kontroll- bzw. Wechslergruppe höher. Dies kann darauf zurückzuführen sein, dass diese Patient*innen nun Zugang zu App-Funktionen haben, die ihnen bis Monat 6 nicht zur Verfügung standen, und deswegen motivierter waren.

Aufgrund der SARS-CoV-2-Pandemie wurden während mehrerer Monate Neuvorstellungstermine verschoben und anstehende Follow-Up-Visiten telefonisch durchgeführt. Das digitale Angebot von SMARTGEM (M-sense App, Online-Sprechstunde, Patientenforum) war zu unserem Wissen von den Maßnahmen zur Eindämmung der Verbreitung des Virus nicht betroffen und fand weiterhin für alle eingeschlossenen

Patient*innen wie gewohnt statt. Da zur Evaluation ein randomisiert-kontrollierter Ansatz verwendet wurde und da die Häufigkeit der Nachuntersuchungen (alle 3 Monate bis Monat 12) für beide Gruppen gleich war, ist nicht zu erwarten, dass die Pandemie Patient*innen aus einer bestimmten Gruppe unterschiedlich beeinflusste.

Während der COVID-19-Pandemie kam es zu einem allgemeinen drastischen Rückgang der ambulanten Arztbesuche [21]. Daher waren Maßnahmen, die den Zugang zur Behandlung und zum Management von Krankheiten ermöglichten, von entscheidender Bedeutung. Aufgrund des ortsunabhängigen Charakters von SMARTGEM konnten die Patient*innen dennoch von der Studie profitieren. Die Teilnehmer*innen der IG konnten auch während der COVID-19-Pandemie ihre Krankheit mit den in M-sense angebotenen Verhaltensmodulen (Entspannungsübungen und Ausdauersport) in den Griff bekommen. Sie konnten auch die Kommunikationsplattform (mit Online-Sprechstunden und einem medizinisch moderierten Patientenforum) auch weiterhin sicher von zu Hause aus nutzen. Was den Ablauf der Studie betrifft, so fanden die Follow-Up Untersuchungen im sechsten Monat vor Ort statt, während sie zu den anderen Zeitpunkten per Telefon durchgeführt wurden. Während der COVID-19-Lockdowns wurde den Patient*innen die Möglichkeit geboten, ihren 6-Monats-Besuch per Telefon zu machen, was von einigen Patient*innen begrüßt wurde.

4.2 Limitationen

Im Folgenden sollen potentiell limitierende Faktoren aufgeführt und diskutiert werden.

Eingangs ist festzuhalten, dass im Zuge der Patientenrekrutierung lediglich Patient*innen in die Studie eingeschlossen wurden, die über eine E-Mail-Adresse und ein Smartphone verfügen. Dies exkludiert weniger technikaffine Personen und kann zu einer Verzerrung der Versorgungsrealität beitragen (Selektionsbias).

Bei der Datenerhebung gab es mehrere Einschränkungen, die im Folgenden adressiert werden sollen.

Es wird davon ausgegangen, dass Patient*innen ihre Migräne-/Kopfschmerztage im Studienverlauf in der M-sense-App eintragen. Die Klassifizierung der verschiedenen Kopfschmerztypen ist davon abhängig, dass der Patient/die Patientin Faktoren angibt, die dem Algorithmus helfen, den Kopfschmerztyp zu bestimmen. Erfolgt dementsprechend eine nicht ordnungsgemäße Anwendung durch den Patienten/die Patientin, so kann es zur Fehlklassifikation des Kopfschmerztypus kommen.

Alle Endpunkte werden von den Patient*innen selbst angegeben. Es kann hierbei passieren, dass die teilnehmenden Patient*innen sich bei den Antworten der Umfragen an sozialen Gewohnheiten orientieren (Soziale Erwünschtheit).

Auch gilt es zu erwähnen, dass im Gegensatz zum EQ-5D-5L, bei dessen Konzeption deutsche Gewichte verwendet wurden, um einen Gesamtscore zu erhalten, ein T-Score von 50 für jeden der PROMIS-29-Domänen dem Durchschnitt der Allgemeinbevölkerung der Vereinigten Staaten entspricht. Weiterhin war es nicht möglich, einen PROMIS-Präferenz-Score (PROMIS Preference, PROPr) zu berechnen, da die Patient*innen neben den PROMIS-29-Fragen auch zwei "Cognitive Function Abilities"-Items beantworten mussten [22].

Darüber hinaus unterlag die Studie mehreren Einschränkungen bei der statistischen Analyse.

Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs einiger Subgruppen konnten einige der angedachten untergeordneten Analysen nur deskriptiv dargestellt und keine statistischen Tests durchgeführt werden. So haben beispielsweise nur wenige Patient*innen am IV-Vertrag

teilgenommen, wodurch für diese Patientengruppe keine statistischen Per-Protokoll-Analysen durchgeführt werden konnten. Einige Subgruppen in der Wirtschaftlichkeitsanalyse hatten ebenso eine sehr geringe Stichprobengröße.

In diese Studie wurden Patient*innen eingeschlossen, die bei einer gesetzlichen Krankenkasse versichert sind. Dabei wurden auch Patient*innen berücksichtigt, die nicht bei einer der am Projekt beteiligten Krankenkassen versichert sind. GKV-Daten (u.a. Angaben zu den Kosten) standen jedoch nur für Patient*innen der beteiligten Krankenkassen zur Verfügung. Die daraus resultierende kleinere Zahl der verfügbaren Beobachtungen bedeutet, dass mehrere Tests nicht ausreichend gepowert waren, um statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen zu erkennen. Außerdem sind die verwendeten Daten der Krankenkassen Sekundärdaten. Obwohl sie sich für wissenschaftliche Analysen der populationsbezogenen Versorgung eignen können, wurden sie nicht für wissenschaftliche Analysen angedacht. Sie informieren nur zu Angaben zu GKV-erstatteten Leistungen, was zu einer Unterschätzung des vollständigen Rahmens der Inanspruchnahme von Leistungen hinsichtlich der zugrundeliegenden Problematik führen kann [23]. So sind beispielsweise OTC-Medikamente (Over The Counter) bei den Krankenkassen nicht erstattungsfähig und werden daher nicht in den Routinedaten erfasst. Ferner werden Diagnosedaten nur quartalsbezogen dokumentiert [23]. Die Validität dieser Daten hängt wiederum von der Dokumentationsqualität der Leistungserbringer*innen ab.

4.3 Gender Aspekte

Migräne ist eine neurologische Erkrankung, von der Frauen überproportional häufig betroffen sind. So sind Frauen dreimal häufiger von dieser Krankheit betroffen als Männer. Die Lebenszeitprävalenz liegt bei 43% bzw. 18% [24]. In der Studie SMARTGEM sind 88,9% der Gesamtteilnehmer*innen weiblich. Weder in der Patientenbefragung noch in den Routinedaten gab es eine Option für das dritte Geschlecht "divers". Weitere Gender-spezifische Aspekte wurden in SMARTGEM nicht gemessen.

4.4 Fazit

SMARTGEM adressiert die Herausforderung des Nutzens digitaler Instrumente für Migränepatient*innen im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie. Insgesamt konnte nicht gezeigt werden, dass die Intervention der neuen Versorgungsform SMARTGEM gegenüber der KG zu einer relevanten Reduktion von Migränetage/28 Tage im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert geführt hat. Auch bei den sekundären Endpunkten gab es keine Hinweise auf eine Verbesserung für Patient*innen der IG verglichen mit der KG.

Die Ergebnisse aus den Routinedaten-Analysen zeigen einen Trend zu höheren Kostenreduktionen und höheren AU-Tage-Reduktionen für die IG im Vergleich zur KG. Allerdings war der Unterschied zwischen den Gruppen statistisch nicht signifikant. Die Migräne-App ist von Patient*innen und weiterbehandelnden Ärzt*innen gut aufgenommen und beurteilt worden.

5. Literaturverzeichnis

1. Radtke, A. and H. Neuhauser, *Prevalence and burden of headache and migraine in Germany*. Headache, 2009. **49**(1): p. 79-89.

2. Collaborators, G.B.D.H., *Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. Lancet Neurol., 2018. **17**(11): p. 954-976.
3. Linde, M., et al., *The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project*. Eur. J. Neurol., 2012. **19**(5): p. 703-711.
4. Eckard, C., et al., *The Integration of Technology into Treatment Programs to Aid in the Reduction of Chronic Pain*. J Pain Manag Med, 2016. **2**(3).
5. Tepper, S.J., et al., *Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial*. Neurology, 2019. **92**(20): p. e2309-e2320.
6. Harris, P.A., et al., *Research electronic data capture (REDCap)--a metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support*. J. Biomed. Inform., 2009. **42**(2): p. 377-381.
7. Tfelt-Hansen, P., et al., *Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators*. Cephalalgia, 2012. **32**(1): p. 6-38.
8. Headache Classification Committee of the International Headache, S., *The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version)*. Cephalalgia, 2013. **33**(9): p. 629-808.
9. Newsenselab GmbH. *Die erste Migräne-App auf Rezept: "M-sense Migräne" ab sofort als digitale Gesundheitsanwendung zugelassen*. 2020 2020/12/11; Available from: <https://www.pressebox.de/inaktiv/newsenselab-gmbh-berlin/Die-erste-Migraene-App-auf-Rezept-M-sense-Migraene-ab-sofort-als-digitale-Gesundheitsanwendung-zugelassen/boxid/1036756>.
10. Fischer, F., et al., *Measurement invariance and general population reference values of the PROMIS Profile 29 in the UK, France, and Germany*. Qual. Life Res., 2018. **27**(4): p. 999-1014.
11. Kosinski, M., et al., *A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6*. Qual. Life Res., 2003. **12**(8): p. 963-974.
12. Hepp, Z., L.M. Bloudek, and S.F. Varon, *Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence*. J. Manag. Care Pharm., 2014. **20**(1): p. 22-33.
13. Mahler, C., et al., *Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany*. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2010.
14. Glasgow, R.E., T.M. Vogt, and S.M. Boles, *Evaluating the public health impact of health promotion interventions: the RE-AIM framework*. American journal of public health, 1999. **89**(9): p. 1322-1327.
15. Brunner, E. and U. Munzel, *The Nonparametric Behren" Fisher Problem: Asymptotic Theory and a Small Sample Approximation*. Biometrical Journal, 2000. **42**: p. 17-25.
16. Ludwig, K., J.M. Graf von der Schulenburg, and W. Greiner, *German Value Set for the EQ-5D-5L*. Pharmacoeconomics, 2018. **36**(6): p. 663-674.
17. Becker, H., G. Roberts, and W. Voelmeck, *Explanations for improvement in both experimental and control groups*. West. J. Nurs. Res., 2003. **25**(6): p. 746-755.
18. Kleiboer, A., et al., *Short-term effectiveness of an online behavioral training in migraine self-management: a randomized controlled trial*. Behav. Res. Ther., 2014. **61**: p. 61-69.
19. Raffaelli, B., et al., *Determining the Evolution of Headache Among Regular Users of a Daily Electronic Diary via a Smartphone App: Observational Study*. JMIR Mhealth Uhealth, 2021. **9**(7): p. e26401.

20. Kropp, P., et al., *Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne*. *Der Schmerz*, 2017. **31**(5): p. 433-447.
21. Mehrotra, A., et al. *The impact of the COVID-19 pandemic on outpatient visits: a rebound emerges*. 2020 10/05/2022]; Available from: <https://www.commonwealthfund.org/publications/2020/apr/impact-covid-19-outpatient-visits>.
22. Dewitt, B., H. Jalal, and J. Hanmer, *Computing PROPr Utility Scores for PROMIS® Profile Instruments*. *Value Health*, 2020. **23**(3): p. 370-378.
23. Schubert, I., et al., *Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten*. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 2008. **51**(10): p. 1095-1105.
24. Stewart, W.F., et al., *Cumulative lifetime migraine incidence in women and men*. *Cephalalgia*, 2008. **28**(11): p. 1170-1178.

6. Anhang

Anhang 1: Detaillierte Ergebnisse der Population und der Drop-Out-Rate

Anhang 2: Detaillierte Ergebnisse der Primär- und der Sekundäranalyse

Anhang 3: Detaillierte Ergebnisse der Per-Protokoll Analyse

Anhang 4: Detaillierte Ergebnisse der Prozessevaluation

Anhang 5: Detaillierte Ergebnisse der explorativen Analysen

Anhang 6: Detaillierte Ergebnisse der Wirtschaftlichkeitsanalyse

Anhang 7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Anhang 8: Danksagung

7. Anlagen

Nicht zutreffend.

Anhang 1: Detaillierte Ergebnisse der Population und der Drop-Out-Rate

I. Abkürzungsverzeichnis

CONSORT	Consolidated Statement of Reporting Trials
FU	Follow-Up
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
Max	Maximum
Min	Minimum
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“

II. Abbildungsverzeichnis

Anhang Abbildung A-1 CONSORT Flussdiagramm	2
Anhang Abbildung A-2 Rekrutierte und analysierte Patient*innen pro Standort (N = 650)	7

III. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Soziodemographische Merkmale nach Gruppe	3
Anhang Tabelle A-2 Bildungsgrad nach Gruppe	4
Anhang Tabelle A-3 Komorbiditäten nach Gruppe	5
Anhang Tabelle A-4 Kopfschmerzen Merkmale nach Gruppe	6
Anhang Tabelle A-5 Migräneprophylaxe nach Gruppe	7
Anhang Tabelle A-6 Nicht-medikamentöse Verfahren zur Migräne-Vorbeugung nach Gruppe	7
Anhang Tabelle A-7 Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation nach Drop-Out Status	8
Anhang Tabelle A-8 Wie hat der Patient/ die Patientin die Studie abgeschlossen?	8
Anhang Tabelle A-9 Grund für den Drop-Out vor dem 6 Monats Follow-Up (Mehrfachantwort)	9

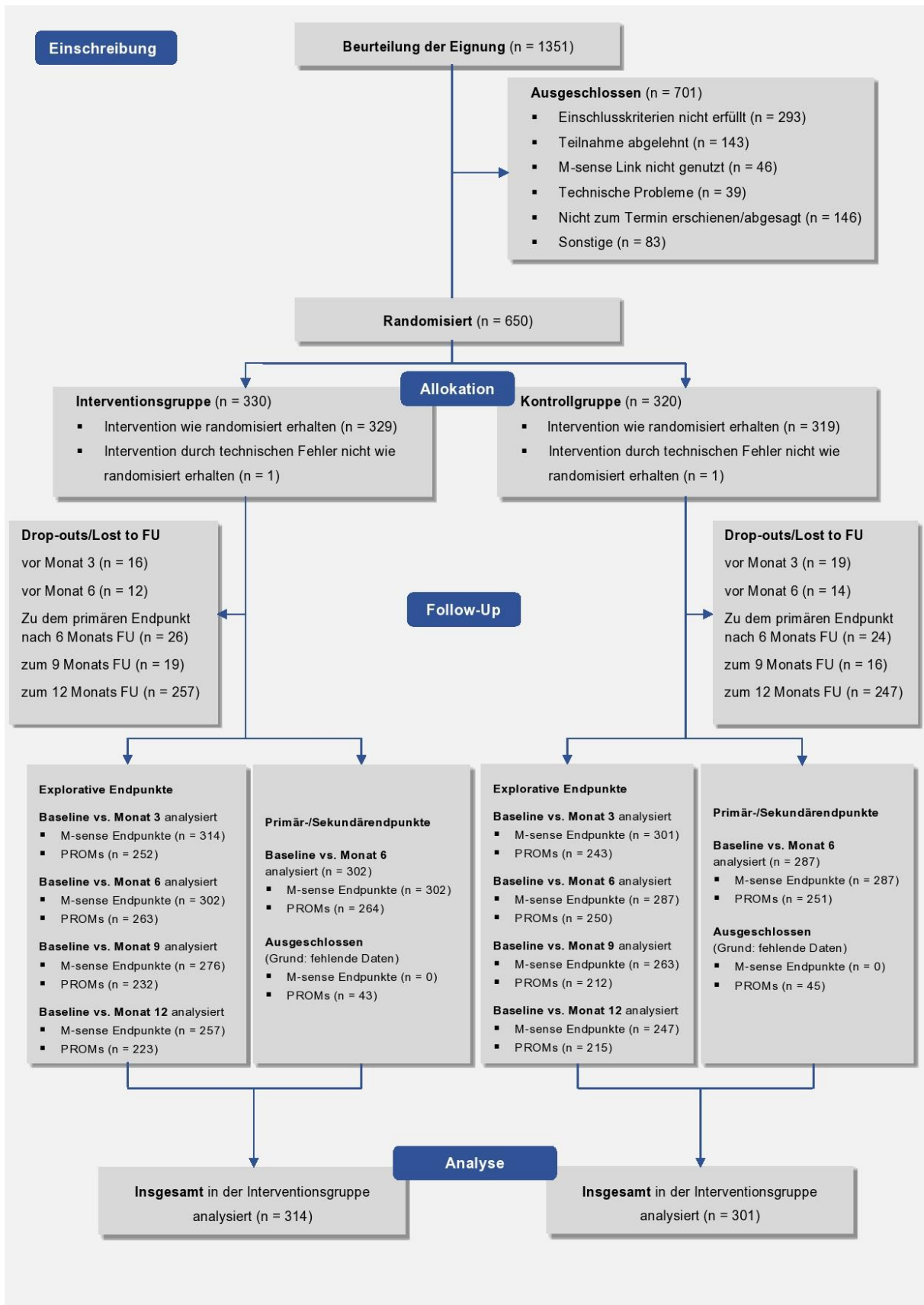
A Detaillierte Ergebnisse der Population und der Drop-Out-Rate

A.1. Studienpopulation

Insgesamt wurden 1351 Patient*innen für die Teilnahme an der SMARTGEM Studie gescreent. Von diesen konnten 701 nicht eingeschlossen werden, weil sie den M-sense Link nicht genutzt haben (46), kein Interesse an einer Teilnahme an der Studie hatten (143), technische Probleme hatten (39), zum Termin nicht erschienen sind oder abgesagt haben (146), die Einschlusskriterien nicht erfüllt haben (293) oder wegen etwaiger sonstiger Gründe (83).

Zu Studienbeginn wurden 650 Patient*innen randomisiert: in der IG nahmen 330 Patient*innen teil und in der KG befanden sich 320 Patient*innen. Ein randomisierter Patient/eine randomisierte Patientin wurde in die KG eingeteilt, erhielt aber aufgrund eines technischen Fehlers die Interventionsbehandlung. Ein anderer Patient/eine andere Patientin wurde in die IG eingeteilt, erhielt aber aufgrund eines technischen Fehlers die Regelversorgung.

Die ITT-Population bestand aus 650 Patient*innen.



Anhang Abbildung A-1 CONSORT Flussdiagramm

A.2. Basis-Charakteristika der Patient*innen

Anhang Tabelle A-1 stellt die sozio-demographischen Parameter zur Baseline dar (ITT).

Insgesamt wurden 580 Frauen (89,2%) und 70 Männer (10,8%) in die Studie eingeschlossen. Die Altersspanne der Gesamtstudienpopulation betrug 19 bis 80 Jahre. Das durchschnittliche Alter der Gesamtstudienpopulation lag bei 41,3 Jahren (SD = 11,8 Jahre).

Zum Familienstand wurden folgende Angaben gemacht: 45,8% der Gesamtstudienpopulation waren ledig, 38,0% waren verheiratet und lebten mit ihrem Ehepartner/ihrer Ehepartnerin zusammen, 6,0% waren geschieden, 2,5% waren verheiratet und getrennt lebend und 1,1% waren verwitwet.

Anhang Tabelle A-1 Soziodemographische Merkmale nach Gruppe

Soziodemographische Merkmale	Insgesamt (n = 650)	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Geschlecht (%)			
Männlich	70 (10,8%)	35 (10,6%)	35 (10,9%)
Weiblich	580 (89,2%)	295 (89,4%)	285 (89,1%)
Alter (Jahre)			
Durchschnitt (SD)	41,3 (11,8)	41,3 (12,1)	41,3 (11,5)
Median [Min; Max]	41,0 [19,0, 80,0]	41,0 [20,0, 80,0]	41,0 [19,0, 69,0]
BMI			
Durchschnitt (SD)	25,0 (5,04)	25,3 (5,17)	24,7 (4,90)
Median [Min; Max]	24,1 [15,9, 49,6]	24,2 [15,9, 49,6]	23,9 [17,2, 42,3]
Fehlend	39 (6,0%)	24 (7,3%)	15 (4,7%)
Familienstand			
Verheiratet und mit Ehepartner*in zusammenlebend	247 (38,0%)	130 (39,4%)	117 (36,6%)
Verheiratet und getrennt lebend	16 (2,5%)	6 (1,8%)	10 (3,1%)
Verwitwet	7 (1,1%)	4 (1,2%)	3 (0,9%)
Geschieden	39 (6,0%)	25 (7,6%)	14 (4,4%)
Ledig	298 (45,8%)	140 (42,4%)	158 (49,4%)
Fehlend	43 (6,6%)	25 (7,6%)	18 (5,6%)
Anerkannter Grad der Behinderung:			
Ja	105 (16,2%)	54 (16,4%)	51 (15,9%)
Nein	503 (77,4%)	251 (76,1%)	252 (78,8%)
Fehlend	42 (6,5%)	25 (7,6%)	17 (5,3%)

Max - Maximum

Min - Minimum

SD - Standardabweichung

Bezüglich des Bildungsstatus ist festzuhalten, dass 10,6% der Patient*innen/Teilnehmer*innen angaben, über keinen Berufsabschluss zu verfügen. Hingegen gaben 12,2% an, einen Fachhochschulabschluss zu haben. Des Weiteren gaben 38,2% und 27,5% der Befragten an, eine Lehre bzw. einen Hochschul-/Universitäts-Abschluss zu haben. Die Frage haben 6,9% der Befragten nicht beantwortet (Anhang Tabelle A-2).

Anhang Tabelle A-2 Bildungsgrad nach Gruppe

Bildungsgrad	Insgesamt (n = 650)	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Höchster allgemeinbildender Abschluss			
Abitur / Allgemeine Hochschulreife	324 (49,8%)	160 (48,5%)	164 (51,3%)
Fachhochschulreife	65 (10,0%)	35 (10,6%)	30 (9,4%)
Hauptschule	22 (3,4%)	14 (4,2%)	8 (2,5%)
Keinen Abschluss	4 (0,6%)	3 (0,9%)	1 (0,3%)
Realschule	189 (29,1%)	91 (27,6%)	98 (30,6%)
Fehlend	46 (7,1%)	27 (8,2%)	19 (5,9%)
Berufsabschluss			
Andere	30 (4,6%)	18 (5,5%)	12 (3,8%)
Fachhochschule	79 (12,2%)	43 (13,0%)	36 (11,3%)
Hochschule/Universität	179 (27,5%)	87 (26,4%)	92 (28,8%)
Keinen Abschluss	69 (10,6%)	32 (9,7%)	37 (11,6%)
Lehre	248 (38,2%)	123 (37,3%)	125 (39,1%)
Fehlend	45 (6,9%)	27 (8,2%)	18 (5,6%)

Mehr als die Hälfte der Gesamtstichprobe (52,6%) gab an, an anderen Erkrankungen zu leiden. Insbesondere litten sie an Zähneknirschen (14,3%), Depression (13,7%) und Schlafstörungen (12,5%) (Anhang Tabelle A-3). Hinsichtlich der Angabe von Erkrankungen war eine Mehrfachantwort möglich, da die Befragten plausiblerweise durchaus an mehreren Krankheiten gleichzeitig leiden können. Für 44 Patient*innen gab es keine Angaben zu Erkrankungen.

Anhang Tabelle A-3 Komorbiditäten nach Gruppe

Komorbiditäten	Insgesamt (n = 650)	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Andere Erkrankungen*			
Nein	264 (40,6%)	128 (38,8%)	136 (42,5%)
Ja	342 (52,6%)	176 (53,3%)	166 (51,9%)
Bluthochdruck	48 (7,4%)	20 (6,1%)	28 (8,8%)
Herzerkrankungen	14 (2,2%)	9 (2,7%)	5 (1,6%)
Schlaganfall	2 (0,3%)	0 (0%)	2 (0,6%)
Erhöhte Blutfette	14 (2,2%)	7 (2,1%)	7 (2,2%)
Zuckerkrankheit (Diabetes)	12 (1,8%)	7 (2,1%)	5 (1,6%)
Erkrankungen der Atemwege	54 (8,3%)	22 (6,7%)	32 (10,0%)
Lebererkrankungen	5 (0,8%)	3 (0,9%)	2 (0,6%)
Erkrankungen der Niere, Harnwege	11 (1,7%)	7 (2,1%)	4 (1,3%)
Depression	89 (13,7%)	43 (13,0%)	46 (14,4%)
Angstzustände / Panikattacken	45 (6,9%)	19 (5,8%)	26 (8,1%)
Schlafstörungen	81 (12,5%)	39 (11,8%)	42 (13,1%)
Zähneknirschen	93 (14,3%)	52 (15,8%)	41 (12,8%)
Andere Schmerzerkrankun gen	64 (9,8%)	35 (10,6%)	29 (9,1%)
Andere	188 (28,9%)	95 (28,8%)	93 (29,1%)
Fehlend	44 (6,8%)	26 (7,9%)	18 (5,6%)

* Mehrfachantwort

Bei der Mehrheit der Patient*innen wurde bei der Screening Visite eine episodische Migräne diagnostiziert: 68,5% in der IG Gruppe und 65,6% in der KG (Anhang Tabelle A-4).

Anhang Tabelle A-4 Kopfschmerzen Merkmale nach Gruppe

Kopfschmerzen Merkmale	Insgesamt (n = 650)	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Gestellte Kopfschmerzdiagnose*			
Episodische Migräne	436 (67,1%)	226 (68,5%)	210 (65,6%)
Chronische Migräne	214 (32,9%)	104 (31,5%)	110 (34,4%)
Spannungskopfschmerz	14 (2,2%)	9 (2,7%)	5 (1,6%)
Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	42 (6,5%)	22 (6,7%)	20 (6,3%)
episodische Migräne und Einnahme einer medikamentösen Migräneprophylaxe bei Erstvorstellung	110 (16,9%)	56 (16,9%)	54 (16,9%)
Andere	3 (0,5%)	3 (0,9%)	0 (0%)
IV Vertrag			
Ja	60 (9,2%)	33 (10,0%)	27 (8,4%)
Nein	590 (90,8%)	297 (90,0%)	293 (91,6%)
Migränetage pro 28 Tage bei Einschluss	11,0 (5,19)	10,9 (5,19)	11,2 (5,20)
Kopfschmerztage pro 28 Tage bei Einschluss	12,4 (5,60)	12,0 (5,41)	12,8 (5,77)

IV - Integrierte Versorgung

* Mehrfachantwort

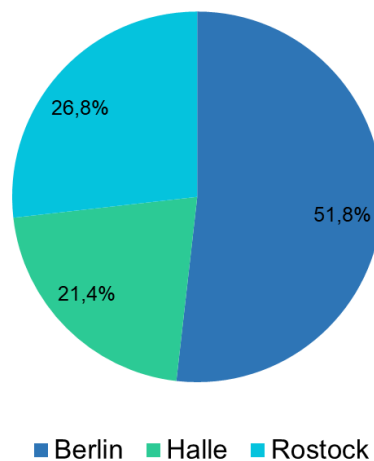
Insgesamt nahmen 31,8% der Patient*innen bereits vor der Teilnahme an der Studie eine medikamentöse Migräneprophylaxe ein. Während der Erstvorstellung wurden 61,2% der Patient*innen eine neue medikamentöse Migräneprophylaxe empfohlen (Anhang Tabelle A-5). Fast alle Patient*innen bekamen ein neues nicht-medikamentöses Verfahren zur Migräne-Vorbeugung empfohlen (91,5%). Nahezu die Hälfte der Patient*innen befand sich bereits vor der Teilnahme an der Studie in einem solchen Verfahren (48,3%).

Anhang Tabelle A-5 Migräneprophylaxe nach Gruppe

Migräneprophylaxe	Insgesamt (n = 650)	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Patient*innen, die bei Erstvorstellung eine medikamentöse Migräneprophylaxe einnahmen			
Ja	207 (31,8%)	99 (30,0%)	108 (33,8%)
Nein	439 (67,5%)	229 (69,4%)	210 (65,6%)
Fehlend	4 (0,6%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)
Patient*innen, denen bei Erstvorstellung eine neue Migräneprophylaxe empfohlen wurde			
Ja	398 (61,2%)	201 (60,9%)	197 (61,6%)
Nein	247 (38,0%)	127 (38,5%)	120 (37,5%)
Fehlend	5 (0,8%)	2 (0,6%)	3 (0,9%)

Anhang Tabelle A-6 Nicht-medikamentöse Verfahren zur Migräne-Vorbeugung nach Gruppe

Nicht-medikamentöse Verfahren	Insgesamt (n = 650)	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Patient*innen, die vor Erstvorstellung ein nicht-medikamentöses Verfahren durchführten			
Ja	314 (48,3%)	154 (46,7%)	160 (50,0%)
Nein	287 (44,2%)	149 (45,2%)	138 (43,1%)
Fehlend	49 (7,5%)	27 (8,2%)	22 (6,9%)
Patient*innen, denen bei Erstvorstellung ein nicht-medikamentöse Verfahren zur Vorbeugung empfohlen wurde			
Ja	595 (91,5%)	303 (91,8%)	292 (91,3%)
Nein	51 (7,8%)	25 (7,6%)	26 (8,1%)
Fehlend	4 (0,6%)	2 (0,6%)	2 (0,6%)



Anhang Abbildung A-2 Rekrutierte und analysierte Patient*innen pro Standort (N = 650)

Die Rekrutierung der Patient*innen wurde über drei verschiedene Zentren vorgenommen – Berlin, Halle, Rostock. Das Zentrum in Berlin rekrutierte etwa die Hälfte aller Patient*innen (51,8%), gefolgt von dem Zentrum in Rostock (26,8%) und dem Zentrum in Halle (21,4%).

Es gab zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine bedeutsamen Unterschiede zur Baseline.

A.3. Beschreibung der Drop-Out-Gruppe nach 6 Monaten

Die Patient*innen, die die Studie abbrachen, waren im Durchschnitt etwas älter als das Mittel der Studienpopulation – 36,6 versus 41,8 Jahre (Anhang Tabelle A-7). Dieser Unterschied bestand auch beim medianen Alter.

Abgesehen von den Altersunterschieden gab es zwischen Studienabbrecher*innen und der Studienpopulation keine großen Unterschiede.

Die Drop-Out-Rate nach 6 Monaten betrug 9,4% (61/650). Das ist niedriger als die in der Fallzahlkalkulation berücksichtigte Rate von 13%.

Anhang Tabelle A-7 Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation nach Drop-Out Status

Deskriptive Charakteristika	Insgesamt (n = 650)	Drop-Out nach 6 Monaten (n = 61)	Kein Drop-Out nach 6 Monaten (n = 589)
Studiengruppe			
Interventionsgruppe	330 (50,8%)	28 (45,9%)	302 (51,3%)
Kontrollgruppe	320 (49,2%)	33 (54,1%)	287 (48,7%)
Geschlecht			
Männlich	70 (10,8%)	6 (9,8%)	64 (10,9%)
Weiblich	580 (89,2%)	55 (90,2%)	525 (89,1%)
Alter (Jahre)			
Durchschnitt (SD)	41,3 (11,8)	36,6 (10,1)	41,8 (11,9)
Median [Min; Max]	41,0 [19,0; 80,0]	36,0 [22,0; 60,0]	42,0 [19,0; 80,0]
BMI			
Durchschnitt (SD)	25,0 (5,04)	26,2 (6,07)	24,9 (4,93)
Median [Min; Max]	24,1 [15,9; 49,6]	24,1 [17,6; 39,7]	24,1 [15,9; 49,6]
Fehlend	39 (6,0%)	12 (19,7%)	27 (4,6%)

Max - Maximum

Min - Minimum

SD - Standardabweichung

Anhang Tabelle A-8 Wie hat der Patient/ die Patientin die Studie abgeschlossen?

Zeitpunkt	Interventionsgruppe (n = 330)	Kontrollgruppe (n = 320)
Vorzeitig beendet (vor 6 Monats FU)	28 (8,5%)	33 (10,3%)
Zu dem primären Endpunkt nach 6 Monats FU	26 (7,9%)	24 (7,5%)
Nach Verlängerung zum 9 Monats FU	19 (5,8%)	16 (5,0%)
Nach Verlängerung zum 12 Monats FU	257 (77,9%)	247 (77,2%)

Anhang Tabelle A-9 Grund für den Drop-Out vor dem 6 Monats Follow-Up (Mehrfachantwort)

Grund*	Interventionsgruppe (n = 28)	Kontrollgruppe (n = 33)
Entscheidung des Sponsors	0 (0%)	2 (6,1%)
Wunsch der Patient*innen	17 (60,7%)	8 (24,2%)
Einverständnis zurückgezogen	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Lost to follow-up	11 (39,3%)	23 (69,7%)
Tod	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Andere	0 (0,0%)	1 (3,0%)

* Mehrfachantwort

Für die Drop-Out Patient*innen in der IG wurde am häufigsten die Begründung „Wunsch der Patient*innen“ aufgeführt (60,7%), und für die Patient*innen in der KG wurde am häufigsten die Ursache „Lost to follow-up“ (69,7%) angegeben (Anhang Tabelle A 9).

Anhang 2: Detaillierte Ergebnisse der Primär- und der Sekundäranalyse

I. Abkürzungsverzeichnis

BM	Brunner-Munzel
EQ-5D-5L	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HIT-6	Headache Impact Test
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LR	Lineare Regression
Max	Maximum
Min	Minimum
PEP	Primärer Endpunkt
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“
VAS	Visual Analogue Scale

II. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Veränderung der Migränetage	1
Anhang Tabelle A-2 Sekundäre Endpunkte	5
Anhang Tabelle A-3 Sekundäre Endpunkte für Patient*innen mit IV Vertrag	8
Anhang Tabelle A-4 Sekundäre Endpunkte für Patient*innen ohne IV Vertrag	12

A Detaillierte Ergebnisse der Primär- und der Sekundäranalyse

A.1. Primärer Endpunkt

Primärer Endpunkt der Studie war, wie aus dem Evaluationskonzept zu entnehmen, die „Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 6 (nach Erstvorstellung in der Kopfschmerzambulanz (Regelversorgung)) im Vergleich zum Ausgangswert sowie zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG“. Die mittleren Migränetage/28 Tage zur Baseline betragen 11,1 Tage (SD = 5,24) in der IG und 11,3 Tage (SD = 5,22) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten ging die Anzahl der Migränetage in beiden Gruppen zurück. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Patient*innen in der IG eine höhere Reduktion der Migränetage aufwiesen als jene in der KG. Der Unterschied bezüglich der Migränetage/28 Tage im Monat 6 zwischen den zwei Gruppen betrug -0,01 Tage und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,98$; 95% KI = [-1,02; 0,99]).

Anhang Tabelle A-1 stellt den Mittelwert der Migränetage pro 28 Tage für die beiden betrachteten Gruppen differenziert dar.

Anhang Tabelle A-1 Veränderung der Migränetage

Migränetage /28 Tage	Interventionsgruppe (n = 306)		Kontrollgruppe (n = 292)		Differenz nach 6 Monaten (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	Ausgangswert	Monat 6	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Durchschnitt (SD)	11,1 (5,24)	8,09 (5,75)	11,3 (5,22)	8,18 (5,86)	-0,01 (-1,02; 0,99)	0,98

SD – Standardabweichung

A.2. Sekundäre Endpunkte

Zum Zweck der Sekundäranalyse wurde eine Bonferroni-Adjustierung unter Verwendung des Typ-1-Fehlers von 0,05 vorgenommen, wobei 14 sekundäre Endpunkte berücksichtigt wurden (der Fragebogen PROMIS-29 hat 8 Domänen). Somit wurden p-Werte $\leq 0,004$ ($0,05/14$) als statistisch signifikant angesehen.

Zu den sekundären Endpunkten gehören sowohl negative Konzepte, bei denen ein höherer Wert bedeutet, dass es den Patient*innen schlechter geht, als auch positive Konzepte, bei denen ein höherer Wert bedeutet, dass es den Patient*innen besser geht. Bei negativen Konzepten (Responder, Kopfschmerztage, Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation, HIT-6, PROMIS-29 Angst, PROMIS-29 Depressivität, PROMIS-29 Erschöpfung, PROMIS-29 Schlafbeeinträchtigung, PROMIS-29 Beeinträchtigung durch Schmerzen und PROMIS-29 Schmerzintensität) bedeutet eine negative Effektschätzung (IG vs. KG), dass dieser Endpunkt in der IG stärker abgenommen hat als in der KG. Die IG hat sich also zwischen Baseline und Monat 6 stärker verbessert als die KG. Bei positiven Konzepten (Responders, EQ-5D, PROMIS-29 körperliche Funktionsfähigkeit und PROMIS-29 Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten) bedeutet eine positive Differenz, dass sich dieses Konzept in der IG zwischen dem Ausgangswert und Monat 6 stärker verbessert hat als in der KG. Für Endpunkte, bei denen der Brunner-Munzel-Test verwendet wurde, ist die Interpretation unterschiedlich. Die Nullhypothese für den Brunner-Munzel-Test lautet $H_0 = 0,5$, was stochastische Gleichheit impliziert. Stochastische Gleichheit beschreibt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass ein zufällig gezogener Wert aus einer Gruppe größer ist als ein zufällig gezogener Wert aus der anderen Gruppe ($P(X>Y)$), gleich groß ist wie die Wahrscheinlichkeit des umgekehrten Falls ($P(X<Y)$) [1].

Nachfolgend werden die Ergebnisse der sekundären Endpunkte für die ITT-Population beschrieben (Anhang Tabelle A-2).

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Anteil der Responders zur Baseline war in der KG etwas höher als in der IG: 32,75% (94/287) vs. 31,79% (96/302). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen betrug 0,03 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,87$).

Reduktion der Kopfschmerztage/28 Tage im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die mittleren Kopfschmerztage/28 Tage zur Baseline betrugen 12,2 Tage (SD = 5,45) in der IG und 12,9 Tage (SD = 5,84) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Kopfschmerztage in beiden Gruppen zurück. Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der Kopfschmerztage aufwies als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,52 betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,47$, 95% KI = [0,47; 0,56]).

Diese Wahrscheinlichkeit, dass die Intervention einen positiven Effekt auf die Kopfschmerztage hat, verglichen mit der Kontrolle, ist also statistisch nicht signifikant ungleich der Wahrscheinlichkeit, dass die Intervention verglichen mit der Kontrolle einen negativen Effekt auf die Kopfschmerztage hat.

Änderung der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die durchschnittlichen Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation zur Baseline betragen 7,00 Tage (SD = 4,62) in der IG und 7,28 Tage (SD = 4,32) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Einnahmetage in beiden Gruppen leicht zurück. Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der Einnahmetage angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,54 betrug. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,11$, 95% KI = [0,49; 0,58]).

Verbesserung der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der HIT-6-Wert kann Werte zwischen 36 und 78 annehmen, wobei ein höherer Wert auf eine stärkere Auswirkung der Kopfschmerzen auf das tägliche Leben des/der Befragten hinweist [2].

Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bezogen auf die vergangenen 6 Monate verringerte sich in der IG von 64,50 (SD = 3,93) auf 62,55 (SD = 5,71) und in der KG von 64,76 (SD = 4,51) auf 62,21 (SD = 5,67). Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,54 betrug ($p = 0,12$, 95% KI = [0,49; 0,59]).

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der mit deutschen Gewichten berechnete EQ-5D-5L-Score kann zwischen -0,661 und 1 liegen, wobei ein höherer Wert eine höhere Lebensqualität anzeigt [3].

Die allgemeine Lebensqualität, die mit dem EQ-5D-Fragebogen gemessen wurde, stieg in beiden Gruppen nach sechs Monaten geringfügig an. Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests betrug 0,50 Punkte. Das bedeutet, dass die Veränderung des EQ-5D-Scores bei den Patient*innen beider Gruppen in der Regel gleich groß war ($p = 0,88$, 95% KI = [0,45; 0,55]).

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Bei negativ formulierten Konzepten wie Angst ist der Zustand der Patient*innen schlechter, je höher die Werte sind. Bei positiv formulierten Konzepten (körperliche Funktionsfähigkeit und Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten) gilt: je höher die Werte, desto besser geht es den Patient*innen. Die Punktzahl für jeden Bereich wird konventionell auf 50 gemittelt, was dem Durchschnitt für die Allgemeinbevölkerung der Vereinigten Staaten mit einer Standardabweichung von 10 entspricht.

Es wurden keine signifikanten Verbesserungen in einer der 8 PROMIS-29-Domänen (körperliche Funktionsfähigkeit, Angst, Depressivität, Erschöpfung, Schlafbeeinträchtigung, Beeinträchtigung durch Schmerzen, Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten und Schmerzintensität) festgestellt.

Die körperliche Funktionsfähigkeit der Patient*innen verbesserte sich in beiden Gruppen, wenn man den Ausgangswert mit Monat 6 vergleicht. Bei negativ formulierten Konzepten (Angst, Depressivität, Erschöpfung, Beeinträchtigung durch Schmerzen) gab es bei beiden

Gruppen in allen Bereichen eine Verbesserung. Die Ausnahme war die Schlafbeeinträchtigung, die sich bei den Patient*innen der KG in Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert leicht verschlechterte.

Anhang Tabelle A-2 Sekundäre Endpunkte

Sekundäre Endpunkte	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)		
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung bzw. Testergebnis (KI 95%)	p-Wert	Methode
Endpunkte, die mit Information aus der M-sense-App erfasst wurden									
Responders*	302	96 (31,79%)		287	94 (32,75%)		0,03	0,87	χ ² -Test
Kopfschmerztag/28 Tage	302	12,2 (5,45)	9,04 (6,09)	287	12,9 (5,84)	9,59 (6,69)	0,52 (0,47; 0,56)	0,47	BM Test
Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation	302	7,0 (4,62)	5,23 (4,37)	287	7,28 (4,32)	5,03 (3,83)	0,54 (0,49; 0,58)	0,11	BM Test
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst werden (Patient Reported Outcomes)									
HIT-6	264	64,50 (3,93)	62,55 (5,71)	251	64,76 (4,51)	62,21 (5,67)	0,54 (0,49; 0,59)	0,12	BM Test
EQ-5D	264	0,82 (0,22)	0,82 (0,23)	251	0,80 (0,22)	0,81 (0,24)	0,50 (0,45; 0,55)	0,88	BM Test
PROMIS-29									
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	264	49,78 (4,50)	50,27 (4,65)	251	48,97 (4,40)	49,80 (4,59)	0,49 (0,44; 0,54)	0,65	BM Test
<i>Angst</i>	264	55,11 (3,21)	52,66 (3,59)	251	55,82 (3,13)	52,64 (3,60)	0,53 (0,48; 0,58)	0,25	BM Test
<i>Depressivität</i>	264	54,62 (3,14)	52,45 (3,62)	251	55,19 (2,99)	53,02 (3,39)	0,51 (0,46; 0,55)	0,84	BM Test
<i>Erschöpfung</i>	264	55,80 (2,60)	55,51 (2,67)	251	56,23 (2,50)	55,30 (2,66)	0,84 (-0,85; 2,13)	0,40	t-Test
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	264	50,95 (3,42)	50,74 (3,42)	251	51,33 (3,41)	51,45 (3,42)	-0,74 (-1,21; 0,55)	0,46	t-Test
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	264	61,70 (2,10)	59,24 (2,26)	251	61,40 (2,13)	59,88 (2,24)	0,47 (0,42; 0,52)	0,31	BM Test
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	264	47,79 (2,37)	49,34 (2,55)	251	47,09 (2,30)	48,55 (2,56)	0,50 (0,45; 0,55)	0,97	BM Test

Schmerzintensität	264	5,80 (2,01)	5,06 (2,24)	251	5,79 (1,90)	5,33 (2,13)	0,47 (0,42; 0,52)	0,29	BM Test
Endpunkte, die mit Informationen aus Routinedaten der Krankenkassen erhoben wurden									
Gesamtkosten	†	†	†	†	†	†	†	†	†
AU-Tage	†	†	†	†	†	†	†	†	†

χ^2 -Test - Chi-Quadrat-Test; BM Test - Brunnel-Munzel-Test; LR - Lineare Regression; t-Test - Student's t-Test

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

A.2.1. Sekundäranalyse (nur Patient*innen mit IV-Vertrag)

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Anteil der Responders war in der KG höher als in der IG: 37,50% (9/24) vs. 34,38% (11/32). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen betrug 0,00 und war statistisch nicht signifikant ($p = 1,00$).

Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die mittleren Kopfschmerztage/28 Tage betrug zur Baseline 13,4 Tage (SD = 5,53) in der IG und 16,3 Tage (SD = 7,78) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Kopfschmerztage in beiden Gruppen zurück. Der Unterschied der Kopfschmerztage/28 Tage im Monat 6 zwischen den beiden Gruppen betrug -0,13 Tage und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,94$, 95% KI = [-3,38; 3,12]).

Änderung der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Zahl der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation betrug zur Baseline 7,78 Tage (SD = 5,31) in der IG und 8,33 Tage (SD = 6,24) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Einnahmetage in beiden Gruppen zurück. Der Unterschied zwischen den zwei Gruppen betrug 0,45 ($p = 0,57$, 95% KI = [0,30; 0,61]), was bedeutet, dass die Patient*innen in der KG eine höhere Reduktion aufwiesen als die Patient*innen in der IG. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Verbesserung der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz bezogen auf die vergangenen 6 Monate verringerte sich in der IG von 64,62 (SD = 3,47) auf 62,12 (SD = 5,50) und in der KG von 64,86 (SD = 3,14) auf 62,81 (SD = 4,16). Der Unterschied in der Beeinträchtigung zwischen IG und KG betrug 0,50 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,97$, 95% KI = [0,32; 0,68]).

Verbesserung der Lebensqualität Baseline zu Monat 6 (Änderung der Punktwerte gemessen anhand EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die allgemeine Lebensqualität, die mit dem EQ-5D-5L Fragebogen erfragt wurde, stieg in der KG nach 6 Monaten geringfügig an. In der IG ist der Wert leicht gesunken. Der Unterschied in der Lebensqualität im Monat 6 zwischen den zwei Gruppen betrug -0,12 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,04$, 95% KI = [-0,23; 0,00]).

Verbesserung der Lebensqualität Baseline zu Monat 6 (Änderung der Punktwerte gemessen anhand PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Es wurden keine signifikanten Verbesserungen vom Ausgangswert zu Monat 6 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG in einer der 8 PROMIS-29-Domäne gefunden.

Anhang Tabelle A-3 Sekundäre Endpunkte für Patient*innen mit IV Vertrag

Sekundäre Endpunkte für Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)		
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung bzw. Testergebnis (KI 95%)	p-Wert	Methode
Endpunkte, die mit Information aus der M-sense-App erfasst wurden									
Responders*	32	11 (34,38%)		24	9 (37,50%)		0,00	1,00	χ ² -Test
Kopfschmerztage/28 Tage	32	13,4 (5,53)	10,1 (6,25)	24	16,3 (7,78)	12,2 (8,80)	-0,13 (-3,38; 3,12)	0,94	LR
Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation	32	7,78 (5,31)	4,84 (3,54)	24	8,33 (6,24)	6,12 (5,54)	0,45 (0,30; 0,61)	0,57	BM
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst werden (Patient Reported Outcomes)									
HIT-6	24	64,62 (3,47)	62,12 (5,50)	21	62,81 (4,16)	62,16 (5,79)	0,50 (0,32; 0,68)	0,97	BM
EQ-5D	24	0,89 (0,11)	0,78 (0,23)	21	0,74 (0,23)	0,77 (0,23)	-0,12 (-0,23; -0;00)	0,04	LR
PROMIS-29									
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	24	50,82 (4,84)	49,20 (4,28)	21	47,61 (3,92)	48,39 (4,15)	-1,42 (-4,73; 1,88)	0,39	LR
<i>Angst</i>	24	57,22 (2,99)	54,77 (3,38)	21	56,44 (3,08)	54,06 (3,57)	0,09 (-4,55; 4,72)	0,97	LR
<i>Depressivität</i>	24	55,38 (3,16)	54,44 (3,28)	21	57,33 (2,77)	56,09 (3,04)	-0,49 (-5,23; 4,26)	0,84	LR
<i>Erschöpfung</i>	24	57,46 (2,53)	57,21 (2,70)	21	60,92 (2,41)	56,10 (2,84)	3,15 (-3,51; 9,81)	0,35	LR
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	24	50,45 (3,43)	49,71 (3,43)	21	51,08 (3,42)	51,59 (3,41)	-1,69 (-4,42; 1,04)	0,22	LR
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	24	61,33 (2,09)	58,82 (2,11)	21	62,03 (1,84)	58,61 (2,29)	0,57 (-3,53; 4,67)	0,78	LR
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	24	46,73 (2,38)	46,83 (2,18)	21	43,65 (2,11)	46,24 (2,39)	-1,36 (-5,00; 2,28)	0,46	LR

<i>Schmerzintensität</i>	24	5,54 (2,06)	5,08 (1,84)	21	6,24 (1,61)	5,19 (2,68)	0,29 (-0,96; 1,53)	0,64	LR
Endpunkte, die mit Informationen aus Routinedaten der Krankenkassen erhoben wurden									
Gesamtkosten	†	†	†	†	†	†	†	†	†
AU-Tage	†	†	†	†	†	†	†	†	†

χ^2 -Test - Chi-Quadrat-Test; BM Test - Brunnel-Munzel-Test; LR - Lineare Regression

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

A.2.2. Sekundäranalyse (nur Patient*innen ohne IV-Vertrag)

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Anteil der Responders war in der KG etwas höher als der in der IG: 33,32% (85/263) vs. 31,48% (85/270). Der Unterschied zwischen den Gruppen betrug 0,04 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,91$).

Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die mittleren Kopfschmerztage/pro 28 Tage betragen 12,1 Tage (SD = 5,43) in der IG und 12,6 Tage (SD = 5,54) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Kopfschmerztage in beiden Gruppen zurück. Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der Kopfschmerztage angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,52 betrug ($p = 0,47$, 95% KI = [0,47; 0,56]).

Änderung der Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation betrug 6,91 Tage (SD = 4,54) in der IG und 7,18 Tage (SD = 4,11) in der KG. Innerhalb von 6 Monaten gingen die Einnahmetage in beiden Gruppen zurück. Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der Einnahmetage angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,55 betrug ($p = 0,06$, 95% KI = [0,50; 0,60]).

Verbesserung der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand HIT-6) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die allgemeine Beeinträchtigung durch Kopfschmerz, bezogen auf die vergangenen 6 Monate, verringerte sich in der IG von 64,49 (SD = 3,98) auf 62,59 (SD = 5,74) und in der KG von 64,76 (SD = 4,62) auf 62,61 (SD = 5,79). Diese Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angab als eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,54 betrug ($p = 0,10$, 95% KI = [0,49; 0,60]).

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6) gemessen anhand EQ-5D-5L und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die allgemeine Lebensqualität, die mit dem EQ-5D-5L Fragebogen gemessen wurde, stieg in beiden Gruppen nach sechs Monaten geringfügig an. Die Effektschätzung des Brunner-Munzel-Tests betrug 0,51 Punkte. Das bedeutet, dass die Wahrscheinlichkeit, dass eine zufällig ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der IG eine höhere Reduktion der allgemeinen Beeinträchtigung durch Kopfschmerz angab als eine zufällig

ausgewählte Patientin oder ein zufällig ausgewählter Patient in der KG, 0,51 betrug ($p = 0,62$, 95% KI = [0,46; 0,57]).

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 gemessen anhand PROMIS-29) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Es wurden keine signifikanten Verbesserungen in einer der 8 abgefragten PROMIS-29-Domäne festgestellt.

Anhang Tabelle A-4 Sekundäre Endpunkte für Patient*innen ohne IV Vertrag

Sekundäre Endpunkte für Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)		
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung bzw. Testergebnis (KI 95%)	p-Wert	Methode
Endpunkte, die mit Information aus der M-sense-App erfasst wurden									
Responders*	270	85 (31,48%)		263	85 (33,32%)		0,01	0,91	χ ² -Test
Kopfschmerztag/28 Tage	270	12,1 (5,43)	8,91 (6,07)	263	12,6 (5,54)	9,35 (6,43)	0,52 (0,47; 0,56)	0,47	BM Test
Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation	270	6,91 (4,54)	5,27 (4,46)	263	7,18 (4,11)	4,93 (3,63)	0,55 (0,50; 0,60)	0,06	BM Test
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst werden (Patient Reported Outcomes)									
HIT-6	240	64,49 (3,98)	62,59 (5,74)	230	64,76 (4,62)	62,16 (5,79)	0,54 (0,49; 0,60)	0,10	BM Test
EQ-5D	240	0,81 (0,23)	0,82 (0,23)	230	0,80 (0,22)	0,81 (0,24)	0,51 (0,46; 0,57)	0,62	BM Test
PROMIS-29									
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	240	49,67 (4,47)	50,38 (4,68)	230	49,10 (4,45)	49,93 (4,64)	0,49 (0,44; 0,54)	0,84	BM Test
<i>Angst</i>	240	54,90 (3,23)	52,45 (3,61)	230	55,76 (3,13)	52,51 (3,60)	0,53 (0,48; 0,59)	0,20	BM Test
<i>Depressivität</i>	240	54,55 (3,14)	52,26 (3,65)	230	55,00 (3,01)	52,74 (3,42)	0,50 (0,45; 0,55)	0,96	BM Test
<i>Erschöpfung</i>	240	55,63 (2,61)	55,34 (2,67)	230	55,80 (2,51)	55,23 (2,64)	0,36 (-1,23; 1,78)	0,72	t-Test
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	240	51,00 (3,41)	50,85 (3,42)	230	51,35 (3,41)	51,44 (3,42)	-0,52 (-1,16; 0,67)	0,60	t-Test
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	240	61,74 (2,10)	59,28 (2,27)	230	61,35 (2,16)	60,00 (2,23)	0,47 (0,41; 0,52)	0,20	BM Test
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	240	47,90 (2,37)	49,59 (2,58)	230	47,40 (2,32)	48,77 (2,58)	0,51 (0,46; 0,56)	0,78	BM Test

Schmerzintensität	240	5,83 (2,01)	5,05 (2,28)	230	5,75 (1,92)	5,34 (2,08)	0,46 (0,41; 0,52)	0,18	BM Test
Endpunkte, die mit Informationen aus Routinedaten der Krankenkassen erhoben wurden									
Gesamtkosten	†	†	†	†	†	†	†	†	†
AU-Tage	†	†	†	†	†	†	†	†	†

χ^2 -Test - Chi-Quadrat-Test; BM Test - Brunnel-Munzel-Test; t-Test - Student's t-Test

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

References

1. Karch, J.D., *Psychologists Should Use Brunner-Munzel's Instead of Mann-Whitney's U Test as the Default Nonparametric Procedure*. *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 2021. **4**(2): p. 2515245921999602.
2. Kosinski, M., et al., *A six-item short-form survey for measuring headache impact: the HIT-6*. *Qual. Life Res.*, 2003. **12**(8): p. 963-974.
3. Ludwig, K., J.M. Graf von der Schulenburg, and W. Greiner, *German Value Set for the EQ-5D-5L*. *Pharmacoeconomics*, 2018. **36**(6): p. 663-674.

Anhang 3: Detaillierte Ergebnisse der Per-Protokoll Analyse

I. Abkürzungsverzeichnis

EQ-5D-5L	Gesundheitsbezogene Lebensqualität
HIT-6	Headache Impact Test
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
LR	Lineare Regression
Max	Maximum
Min	Minimum
PP	Per-Protokoll
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“
VAS	Visual Analogue Scale

II. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Soziodemographische Merkmale nach Gruppe (Per-Protokoll Population) .	1
Anhang Tabelle A-2 Bildungsgrad nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)	2
Anhang Tabelle A-3 Komorbiditäten nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)	2
Anhang Tabelle A-4 Kopfschmerzen Merkmale nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)	3
Anhang Tabelle A-5 Migräneprophylaxe nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)	3
Anhang Tabelle A-6 Nicht-medikamentöse Verfahren zur Vorbeugung nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)	3
Anhang Tabelle A-7 Primär und sekundäre Endpunkte (Per-Protokoll Analyse).....	5
Anhang Tabelle A-8 Primär und sekundäre Endpunkte für Patient*innen mit IV Vertrag (Per-Protokoll Analyse)	6
Anhang Tabelle A-9 Primär und sekundäre Endpunkte für Patient*innen ohne IV Vertrag (Per-Protokoll Analyse)	7

A Per-Protokoll Analyse

A.1. Basis-Charakteristika der Patient*innen

Für die Per-Protokoll Analyse konnten 170 Patient*innen der IG und 150 der KG berücksichtigt werden, welche komplette Daten zur Baseline und Monat 6 vorweisen. Das bedeutet, dass 269 Patient*innen (von 589 ITT Patient*innen die kompletten Daten zur Baseline und Monat 6 hatten) den M-sense-Kalender nicht sechs Monate lang mit einer Compliance-Rate von mindestens 80% ausfüllten und/oder nicht die Behandlung erhielten, zu der sie randomisiert worden waren, und/oder in der Zeit zwischen Baseline und sechs Monaten in der Kopfschmerzambulanz behandelt wurden, und/oder verspäteter Zugang zur webbasierten Kommunikationsplattform hatten.

Anhang Tabelle A-1 Soziodemographische Merkmale nach Gruppe (Per-Protokoll Population)

Soziodemographische Merkmale	Insgesamt (n = 320)	Interventionsgruppe (n = 170)	Kontrollgruppe (n = 150)
Geschlecht (%)			
Männlich	36 (11,3%)	17 (10,0%)	19 (12,7%)
Weiblich	284 (88,8%)	153 (90,0%)	131 (87,3%)
Alter (Jahre)			
Durchschnitt (SD)	43,8 (12,0)	43,4 (12,4)	44,3 (11,5)
Median [Min; Max]	44,0 [19,0; 80,0]	44,0 [20,0; 80,0]	45,0 [19,0; 67,0]
BMI			
Durchschnitt (SD)	25,2 (4,65)	25,7 (4,70)	24,7 (4,56)
Median [Min; Max]	24,6 [17,3; 49,6]	24,6 [17,3; 43,3]	24,5 [17,5; 42,3]
Fehlend	16 (5,0%)	12 (7,1%)	4 (2,7%)
Familienstand			
Verheiratet und mit Ehepartner*in zusammenlebend	143 (44,7%)	70 (41,2%)	73 (48,7%)
Verheiratet und getrennt lebend	7 (2,2%)	3 (1,8%)	4 (2,7%)
Verwitwet	3 (0,9%)	2 (1,2%)	1 (0,7%)
Geschieden	25 (7,8%)	17 (10,0%)	8 (5,3%)
Ledig	126 (39,4%)	66 (38,8%)	60 (40,0%)
Fehlend	16 (5,0%)	12 (7,1%)	4 (2,7%)
Anerkannter Grad der Behinderung			
Ja	59 (18,4%)	33 (19,4%)	26 (17,3%)
Nein	245 (76,6%)	125 (73,5%)	120 (80,0%)
Fehlend	16 (5,0%)	12 (7,1%)	4 (2,7%)

Max - Maximum

Min - Minimum

SD - Standardabweichung

Anhang Tabelle A-2 Bildungsgrad nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)

Bildungsgrad	Insgesamt (n = 320)	Interventionsgruppe (n = 170)	Kontrollgruppe (n = 150)
Höchster allgemeinbildender Abschluss			
Abitur / Allgemeine Hochschulreife	153 (47,8%)	76 (44,7%)	77 (51,3%)
Fachhochschulreife	34 (10,6%)	18 (10,6%)	16 (10,7%)
Hauptschule	13 (4,1%)	6 (3,5%)	7 (4,7%)
Keinen Abschluss	2 (0,6%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
Realschule	100 (31,3%)	55 (32,4%)	45 (30,0%)
Fehlend	18 (5,6%)	13 (7,6%)	5 (3,3%)
Berufsabschluss			
Andere	19 (5,9%)	12 (7,1%)	7 (4,7%)
Fachhochschule	49 (15,3%)	28 (16,5%)	21 (14,0%)
Hochschule/Universität	91 (28,4%)	42 (24,7%)	49 (32,7%)
Keinen Abschluss	25 (7,8%)	13 (7,6%)	12 (8,0%)
Lehre	119 (37,2%)	63 (37,1%)	56 (37,3%)
Fehlend	17 (5,3%)	12 (7,1%)	5 (3,3%)

Anhang Tabelle A-3 Komorbiditäten nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)

Komorbiditäten	Insgesamt (n = 320)	Interventionsgruppe (n = 170)	Kontrollgruppe (n = 150)
Andere Erkrankungen*			
Ja	183 (57,2%)	97 (57,1%)	86 (57,3%)
Bluthochdruck	29 (9,1%)	11 (6,5%)	18 (12,0%)
Herzerkrankungen	6 (1,9%)	4 (2,4%)	2 (1,3%)
Schlaganfall	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Erhöhte Blutfette	9 (2,8%)	5 (2,9%)	4 (2,7%)
Zuckerkrankheit (Diabetes)	5 (1,6%)	2 (1,2%)	3 (2,0%)
Erkrankungen der Atemwege	30 (9,4%)	15 (8,8%)	15 (10,0%)
Lebererkrankungen	5 (1,6%)	3 (1,8%)	2 (1,3%)
Erkrankungen der Niere, Harnwege	2 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)
Depression	41 (12,8%)	21 (12,4%)	20 (13,3%)
Angstzustände / Panikattacken	24 (7,5%)	11 (6,5%)	13 (8,7%)
Schlafstörungen	44 (13,8%)	24 (14,1%)	20 (13,3%)
Zähneknirschen	54 (16,9%)	33 (19,4%)	21 (14,0%)
Andere Schmerzerekrankungen	37 (11,6%)	22 (12,9%)	15 (10,0%)
Andere	99 (30,9%)	54 (31,8%)	45 (30,0%)
Nein	120 (37,5%)	61 (35,9%)	59 (39,3%)
Fehlend	17 (5,3%)	12 (7,1%)	5 (3,3%)

* Mehrfachantwort

Anhang Tabelle A-4 Kopfschmerzen Merkmale nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)

Kopfschmerzen Merkmale	Insgesamt (n = 320)	Interventionsgruppe (n = 170)	Kontrollgruppe (n = 150)
Gestellte Kopfschmerzdiagnose*			
Episodische Migräne	213 (66,6%)	110 (64,7%)	103 (68,7%)
Chronische Migräne	107 (33,4%)	60 (35,3%)	47 (31,3%)
Spannungskopfschmerz	5 (1,6%)	4 (2,4%)	1 (0,7%)
Kopfschmerz bei Medikamentenübergebrauch	22 (6,9%)	14 (8,2%)	8 (5,3%)
Andere	2 (0,6%)	2 (1,2%)	0 (0,0%)
IV Vertrag			
Ja	29 (9,1%)	20 (11,8%)	9 (6,0%)
Nein	291 (90,9%)	150 (88,2%)	141 (94,0%)
Migränetage pro 28 Tage bei Einschluss	11,1 (5,17)	11,2 (5,40)	11,0 (4,90)
Kopfschmerztage pro 28 Tage bei Einschluss	12,5 (5,56)	12,3 (5,52)	12,7 (5,62)

IV - Integrierte Versorgung

* Mehrfachantwort

Anhang Tabelle A-5 Migräneprophylaxe nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)

Migräneprophylaxe	Insgesamt (n = 320)	Interventionsgruppe (n = 170)	Kontrollgruppe (n = 150)
Patient*innen, die bei Erstvorstellung eine medikamentöse Migräneprophylaxe einnahmen			
Ja	123 (38,4%)	62 (36,5%)	61 (40,7%)
Nein	196 (61,3%)	107 (62,9%)	89 (59,3%)
Fehlend	1 (0,3%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)
Patient*innen, die bei Erstvorstellung eine neue Migräneprophylaxe empfohlen bekamen			
Ja	193 (60,3%)	102 (60,0%)	91 (60,7%)
Nein	125 (39,1%)	67 (39,4%)	58 (38,7%)
Fehlend	2 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)

Anhang Tabelle A-6 Nicht-medikamentöse Verfahren zur Vorbeugung nach Gruppe (Per-Protokoll-Population)

Nicht-medikamentöse Verfahren	Insgesamt (n = 320)	Interventionsgruppe (n = 170)	Kontrollgruppe (n = 150)
Patient*innen, die vor Erstvorstellung ein nicht-medikamentöses Verfahren durchführten			
Ja	170 (53,1%)	86 (50,6%)	84 (56,0%)
Nein	127 (39,7%)	71 (41,8%)	56 (37,3%)
Fehlend	23 (7,2%)	13 (7,6%)	10 (6,7%)
Patient*innen, die bei Erstvorstellung nicht-medikamentöse Verfahren zur Vorbeugung empfohlen bekamen			
Ja	292 (91,3%)	157 (92,4%)	135 (90,0%)
Nein	26 (8,1%)	12 (7,1%)	14 (9,3%)
Fehlend	2 (0,6%)	1 (0,6%)	1 (0,7%)

A.2. Primär und Sekundäre Endpunkte

Die Effektgrößen zwischen den Gruppen nach Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert für meisten sekundären Endpunkte waren gering (Anhang Tabelle A-7). Daneben scheinen die Verbesserungen bei einigen sekundären Endpunkten vom Ausgangswert bis zum sechsten Monat bei den Patient*innen der KG größer gewesen zu sein als bei den Patient*innen der IG (z.B. im Fall von Migränetage/28 Tage und Kopfschmerztage/28 Tage). Allerdings waren die Effektgrößen statistisch nicht signifikant. Aufgrund der geringen Anzahl von Beobachtungen war es nicht möglich, statistische Tests für Endpunkte unter Verwendung der PP-Population mit IV-Vertrag durchzuführen.

Anhang Tabelle A-7 Primär und sekundäre Endpunkte (Per-Protokoll Analyse)

Endpunkte	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Endpunkte, die mit Information aus der M-sense-App erfasst wurden								
Migränetage/28 Tage	170	11,2 (5,40)	8,52 (5,72)	150	11,0 (4,90)	8,91 (5,49)	0,02 (-0,57; 0,61)	0,95
Responders*	170	47 (26,65%)		150	36 (24,00%)		1,21+ (0,73; 2,02)	0,89
Kopfschmerztage/28 Tage	170	12,3 (5,52)	9,57 (6,12)	150	12,7 (5,62)	10,0 (6,03)	0,49 (-0,21; 1,18)	0,17
Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation	170	7,41 (4,84)	5,78 (4,84)	150	7,30 (4,02)	5,67 (3,65)	0,04 (-0,70; 0,78)	0,92
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst wurden (Patient Reported Outcomes)								
HIT-6	150	64,43 (4,13)	62,48 (5,80)	138	64,36 (5,07)	62,03 (6,11)	0,49 (-0,66; 1,65)	0,40
EQ-5D	150	0,81 (0,24)	0,82 (0,23)	138	0,83 (0,19)	0,83 (0,23)	0,00 (-0,05; 0,05)	0,95
PROMIS29								
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	150	49,11 (4,37)	50,08 (4,57)	138	49,22 (4,47)	49,82 (4,54)	0,16 (-1,26; 1,59)	0,82
<i>Angst</i>	150	54,84 (3,27)	52,76 (3,58)	138	54,80 (3,25)	51,61 (3,78)	1,18 (-0,45; 2,80)	0,16
<i>Depressivität</i>	150	54,07 (3,21)	52,33 (3,61)	138	54,09 (3,07)	52,11 (3,54)	0,34 (-1,37; 2,05)	0,69
<i>Erschöpfung</i>	150	55,66 (2,60)	55,21 (2,68)	138	55,68 (2,48)	54,65 (2,68)	0,72 (-1,24; 2,68)	0,47
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	150	51,22 (3,41)	51,17 (3,41)	138	51,38 (3,41)	51,29 (3,42)	0,16 (-1,05; 1,37)	0,80
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	150	61,96 (2,15)	59,15 (2,29)	138	61,04 (2,14)	59,75 (2,26)	-1,29 (-3,10; 0,52)	0,16
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	150	47,86 (2,39)	49,19 (2,58)	138	47,55 (2,34)	48,52 (2,52)	0,16 (-1,27; 1,59)	0,83
<i>Schmerzintensität</i>	150	5,91 (1,88)	5,05 (2,29)	138	5,67 (1,83)	5,23 (2,15)	-0,37 (-0,90; 0,16)	0,17
Endpunkte, die mit Informationen aus Routedaten der Krankenkassen erhoben wurden								
Gesamtkosten	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡
AU-Tage	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† Odds Ratio

‡ wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

Anhang Tabelle A-8 Primär und sekundäre Endpunkte für Patient*innen mit IV Vertrag (Per-Protokoll Analyse)

Endpunkte für Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Endpunkte, die mit Informationen aus der M-sense-App erfasst wurden								
Migränetage/ 28 Tage	20	11,4 (5,55)	8,7 (5,45)	9	14,4 (8,19)	13,1 (8,68)	‡	‡
Responders*	20	6 (30,00%)		9	1 (11,11%)		‡	‡
Kopfschmerztage/28 Tage	20	12,8 (6,24)	11,4 (6,32)	9	15,2 (7,66)	13,7 (8,40)	‡	‡
Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation	20	7,75 (5,17)	5,30 (3,25)	9	7,22 (3,15)	6,22 (2,64)	‡	‡
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst wurden (Patient Reported Outcomes)								
HIT-6	17	64,59 (4,00)	61,06 (6,01)	20	63,78 (2,86)	62,44 (5,32)	‡	‡
EQ-5D	17	0,89 (0,09)	0,78 (0,26)	20	0,78 (0,22)	0,83 (0,23)	‡	‡
PROMIS-29								
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	17	49,36 (4,50)	48,96 (4,24)	20	47,80 (3,93)	46,67 (3,60)	‡	‡
<i>Angst</i>	17	56,54 (3,08)	54,05 (3,42)	20	55,47 (3,10)	52,44 (3,70)	‡	‡
<i>Depressivität</i>	17	55,59 (3,05)	53,79 (3,22)	20	57,31 (2,43)	55,00 (2,93)	‡	‡
<i>Erschöpfung</i>	17	57,88 (2,52)	55,01 (2,58)	20	57,92 (2,41)	53,73 (2,90)	‡	‡
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	17	50,35 (3,41)	50,72 (3,42)	20	51,16 (3,41)	52,86 (3,39)	‡	‡
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	17	61,71 (2,20)	58,31 (2,22)	20	61,49 (1,86)	58,16 (2,34)	‡	‡
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	17	45,56 (2,30)	46,75 (2,21)	20	45,54 (2,12)	46,58 (2,14)	‡	‡
<i>Schmerzintensität</i>	17	5,53 (2,15)	4,94 (1,98)	20	5,67 (1,32)	4,44 (2,92)	‡	‡
Endpunkte, die mit Informationen aus Routinedaten der Krankenkassen erhoben wurden								
Gesamtkosten	†	†	†	†	†	†	†	†
AU-Tage	†	†	†	†	†	†	†	†

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

‡ Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests mit einer linearen Regression mit mehreren Kovariaten durchzuführen

Anhang Tabelle A-9 Primär und sekundäre Endpunkte für Patient*innen ohne IV Vertrag (Per-Protokoll Analyse)

Endpunkte für Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Endpunkte, die mit Informationen aus der M-sense-App erfasst wurden								
Migränetage/ 28 Tage	150	11,2 (5,40)	8,49 (5,78)	141	10,8 (4,58)	8,64 (5,16)	-0,10 (-0,70; 0,50)	0,74
Responders*	150	41 (27,33%)		141	35 (24,82%)		1,14 [†] (0,68; 1,94)	0,89
Kopfschmerztage/28 Tage	150	12,2 (5,44)	9,32 (6,07)	141	12,5 (5,46)	9,78 (5,81)	0,23 (-0,47; 0,92)	0,53
Einnahmetage von Kopfschmerzmedikation	150	7,36 (4,82)	5,84 (5,02)	141	7,30 (4,08)	5,64 (3,71)	0,24 (-0,54; 1,02)	0,55
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst wurden (Patient Reported Outcomes)								
HIT-6	133	64,41 (4,16)	62,66 (5,76)	129	64,40 (5,19)	62,00 (6,18)	0,73 (-0,49; 1,95)	0,24
EQ-5D	133	0,80 (0,25)	0,82 (0,23)	129	0,83 (0,19)	0,83 (0,23)	0,02 (-0,03; 0,07)	0,40
PROMIS-29								
<i>Körperliche Funktionsfähigkeit</i>	133	49,08 (4,35)	50,22 (4,61)	129	49,32 (4,51)	50,04 (4,60)	0,28 (-1,22; 1,78)	0,71
<i>Angst</i>	133	54,63 (3,29)	52,60 (3,60)	129	54,75 (3,26)	51,56 (3,78)	1,24 (-0,47; 2,95)	0,16
<i>Depressivität</i>	133	53,88 (3,23)	52,14 (3,66)	129	53,87 (3,12)	51,91 (3,58)	0,33 (-1,43; 2,09)	0,71
<i>Erschöpfung</i>	133	55,37 (2,61)	55,23 (2,69)	129	55,52 (2,48)	54,71 (2,66)	0,80 (-1,19; 2,79)	0,43
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	133	51,33 (3,41)	51,22 (3,41)	129	51,39 (3,41)	51,18 (3,42)	0,21 (-1,09; 1,50)	0,76
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	133	61,99 (2,14)	59,26 (2,29)	129	61,00 (2,16)	59,86 (2,26)	-1,41 (-3,29; 0,48)	0,15
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	133	48,15 (2,40)	49,50 (2,63)	129	47,69 (2,36)	48,65 (2,54)	0,23 (-1,29; 1,75)	0,77
<i>Schmerzintensität</i>	133	5,96 (1,84)	5,06 (2,34)	129	5,67 (1,86)	5,29 (2,09)	-0,47 (-1,03; 0,07)	0,09
Endpunkte, die mit Informationen aus Routinedaten der Krankenkassen erhoben wurden								
Gesamtkosten	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡
AU-Tage	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡	‡

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

[†] Odds Ratio

[‡] wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

Anhang 4: Detaillierte Ergebnisse der Prozessevaluation

I. Abkürzungsverzeichnis

IG	Interventionsgruppe
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“

II. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Prozessevaluation: Haben Sie den von M-sense erstellten Kopfschmerzreport während des Patient*innenbesuchs benutzt?	1
Anhang Tabelle A-2 Prozessevaluation: Wie hilfreich fanden Sie den Kopfschmerzreport?	1
Anhang Tabelle A-3 Prozessevaluation: Wie zufrieden waren Sie mit dem Kopfschmerzreport? 2	
Anhang Tabelle A-4 Prozessevaluation: Haben Sie anhand der Triggeranalyse von SMARTGEM mit dem Patienten/der Patientin mögliche Auslöser seiner/ihrer Migräne besprochen?	2
Anhang Tabelle A-5 Prozessevaluation: Wie hilfreich empfanden Sie die Triggeranalyse?	3
Anhang Tabelle A-6 Prozessevaluation: Wie zufrieden waren Sie mit der Triggeranalyse?	3
Anhang Tabelle A-7 Prozessevaluation: Haben Sie im Rahmen von SMARTGEM die Möglichkeit einer telemedizinisch gestützten Fallkonferenz (Telekonsil) mit dem universitären Zentrum genutzt?.....	4
Anhang Tabelle A-8 Prozessevaluation: Wie hilfreich empfanden Sie das Telekonsil?.....	4
Anhang Tabelle A-9 Prozessevaluation: Wie zufrieden waren Sie mit dem Telekonsil?	5
Anhang Tabelle A-10 Prozessevaluation: Wie schätzen Sie die Wirksamkeit von SMARTGEM hinsichtlich der Verbesserung der Migräne bei Ihrem Patienten/Ihrer Patientin ein?	5
Anhang Tabelle A-11 Prozessevaluation: Wie zufrieden sind Sie mit SMARTGEM?	6
Anhang Tabelle A-12 M-sense Adhärenz	6
Anhang Tabelle A-13 M-sense Ausdauersporttage.....	7
Anhang Tabelle A-14 M-sense Entspannungstage.....	7

A Prozessevaluation Rohdaten

Anhang Tabelle A-1 Prozessevaluation: Haben Sie den von M-sense erstellten Kopfschmerzreport während des Patient*innenbesuchs benutzt?

Haben Sie den von M-sense erstellten Kopfschmerzreport während des Patient*innenbesuchs benutzt?	Ja	Nein	Fehlend
Nach 3 Monaten:			
Kontrollgruppe (n = 22)	14	6	2
Interventionsgruppe (n = 37)	22	9	6
Nach 6 Monaten:			
Kontrollgruppe (n = 19)	13	5	1
Interventionsgruppe (n = 31)	23	6	2
Nach 9 Monaten:			
Kontrollgruppe (n = 18)	13	5	0
Interventionsgruppe (n = 30)	23	4	3
Nach 12 Monaten:			
Kontrollgruppe (n = 25)	20	5	0
Interventionsgruppe (n = 34)	27	6	1

Anhang Tabelle A-2 Prozessevaluation: Wie hilfreich fanden Sie den Kopfschmerzreport?

Falls ja, wie hilfreich fanden Sie den Kopfschmerzreport?	Sehr hilfreich	Eher hilfreich	Weder noch	Eher nicht hilfreich	Nicht hilfreich	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 14)	13	1	0	0	0	0
Interventionsgruppe (n = 22)	20	2	0	0	0	0
Nach 6 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 13)	11	2	0	0	0	0
Interventionsgruppe (n = 23)	19	4	0	0	0	0
Nach 9 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 13)	10	2	0	0	1	0
Interventionsgruppe (n = 23)	19	4	0	0	0	0
Nach 12 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 20)	19	0	0	1	0	0
Interventionsgruppe (n = 27)	24	3	0	0	0	0

Anhang Tabelle A-3 Prozessevaluation: Wie zufrieden waren Sie mit dem Kopfschmerzreport?

Falls ja, wie zufrieden waren Sie mit dem Kopfschmerzreport?	Sehr zufrieden	Eher zufrieden	Weder noch	Eher unzufrieden	Sehr unzufrieden	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 14)	11	2	1	0	0	0
Interventionsgruppe (n = 22)	20	2	0	0	0	0
Nach 6 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 13)	12	1	0	0	0	0
Interventionsgruppe (n = 23)	19	3	1	0	0	0
Nach 9 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 13)	11	1	1	0	0	0
Interventionsgruppe (n = 23)	20	3	0	0	0	0
Nach 12 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 20)	18	0	0	1	0	1
Interventionsgruppe (n = 27)	24	2	1	0	0	0

Anhang Tabelle A-4 Prozessevaluation: Haben Sie anhand der Triggeranalyse von SMARTGEM mit dem Patienten/der Patientin mögliche Auslöser seiner/ihrer Migräne besprochen?

Haben Sie anhand der Triggeranalyse von SMARTGEM mit dem Patienten/der Patientin mögliche Auslöser seiner/ihrer Migräne besprochen?	Ja	Nein	Fehlend
Nach 3 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 37)	11	16	10
Nach 6 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 31)	6	20	5
Nach 9 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 30)	6	20	4
Kontrollgruppe (n = 18)	2	13	3
Nach 12 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 34)	7	24	3
Kontrollgruppe (n = 25)	4	17	4

Anhang Tabelle A-5 Prozessevaluation: Wie hilfreich empfanden Sie die Triggeranalyse?

Falls ja, wie hilfreich empfanden Sie die Triggeranalyse?	Sehr hilfreich	Eher hilfreich	Weder noch	Eher nicht hilfreich	Nicht hilfreich	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 11)	3	3	2	2	1	0
Nach 6 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 6)	2	2	1	0	1	0
Nach 9 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 6)	1	3	1	1	0	0
Kontrollgruppe (n = 2)	1	1	0	0	0	0
Nach 12 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 7)	1	2	2	1	0	1
Kontrollgruppe (n = 4)	2	1	1	0	0	0

Anhang Tabelle A-6 Prozessevaluation: Wie zufrieden waren Sie mit der Triggeranalyse?

Falls ja, wie zufrieden waren Sie mit der Triggeranalyse?	Sehr zufrieden	Eher zufrieden	Weder noch	Eher unzufrieden	Sehr unzufrieden	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 11)	3	3	5	0	0	0
Nach 6 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 6)	2	3	1	0	0	0
Nach 9 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 6)	0	4	1	0	0	1
Kontrollgruppe (n = 2)	1	0	0	0	0	1
Nach 12 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 7)	1	3	2	0	0	1
Kontrollgruppe (n = 4)	2	1	1	0	0	0

Anhang Tabelle A-7 Prozessevaluation: Haben Sie im Rahmen von SMARTGEM die Möglichkeit einer telemedizinisch gestützten Fallkonferenz (Telekonsil) mit dem universitären Zentrum genutzt?

Haben Sie im Rahmen von SMARTGEM die Möglichkeit einer telemedizinisch gestützten Fallkonferenz (Telekonsil) mit dem universitären Zentrum genutzt?	Ja	Nein	Fehlend
Nach 3 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 37)	1	30	6
Nach 6 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 31)	1	28	2
Nach 9 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 30)	2	25	3
Kontrollgruppe (n = 18)	0	17	1
Nach 12 Monaten:			
Interventionsgruppe (n = 34)	1	30	3
Kontrollgruppe (n = 25)	0	21	4

Anhang Tabelle A-8 Prozessevaluation: Wie hilfreich empfanden Sie das Telekonsil?

Falls ja, wie hilfreich empfanden Sie das Telekonsil?	Sehr hilfreich	Eher hilfreich	Weder noch	Eher nicht hilfreich	Nicht hilfreich	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1
Nach 6 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1
Nach 9 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 2)	0	0	0	0	0	2
Nach 12 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1

Anhang Tabelle A-9 Prozessevaluation: Wie zufrieden waren Sie mit dem Telekonsil?

Falls ja, wie zufrieden waren Sie mit dem Telekonsil?	Sehr zufrieden	Eher zufrieden	Weder noch	Eher unzufrieden	Sehr unzufrieden	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1
Nach 6 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1
Nach 9 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1
Nach 12 Monaten:						
Interventionsgruppe (n = 1)	0	0	0	0	0	1

Anhang Tabelle A-10 Prozessevaluation: Wie schätzen Sie die Wirksamkeit von SMARTGEM hinsichtlich der Verbesserung der Migräne bei Ihrem Patienten/Ihrer Patientin ein?

Wie schätzen Sie die Wirksamkeit von SMARTGEM hinsichtlich der Verbesserung der Migräne bei Ihrem Patienten/Ihrer Patientin ein?	Sehr gute Wirkung	Gute Wirkung	Mäßige Wirkung	Wenig Wirkung	Keine Wirkung	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 22)	4	4	3	2	4	5
Interventionsgruppe (n = 37)	6	10	6	4	3	8
Nach 6 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 19)	3	7	3	1	1	4
Interventionsgruppe (n = 31)	7	7	5	1	6	5
Nach 9 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 18)	5	6	3	3	0	1
Interventionsgruppe (n = 30)	3	12	3	3	6	3
Nach 12 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 25)	5	8	5	2	4	1
Interventionsgruppe (n = 34)	5	11	5	5	5	3

Anhang Tabelle A-11 Prozessevaluation: Wie zufrieden sind Sie mit SMARTGEM?

Wie zufrieden sind Sie mit SMARTGEM?	Sehr zufrieden	Eher zufrieden	Weder noch	Eher unzufrieden	Sehr unzufrieden	Fehlend
Nach 3 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 22)	11	2	3	1	0	5
Interventionsgruppe (n = 37)	15	8	7	0	0	7
Nach 6 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 19)	10	5	0	0	0	4
Interventionsgruppe (n = 31)	12	10	3	0	1	5
Nach 9 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 18)	9	7	1	0	0	1
Interventionsgruppe (n = 30)	11	11	5	0	0	3
Nach 12 Monaten:						
Kontrollgruppe (n = 25)	18	4	2	0	0	1
Interventionsgruppe (n = 34)	15	11	3	2	0	3

Anhang Tabelle A-12 M-sense Adhärenz

M-sense Adhärenz (Durchschnitt, SD)	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Ausgangswert	0,95 (0,10)	0,96 (0,10)
Monat 3	0,86 (0,24)	0,85 (0,25)
Monat 6	0,84 (0,25)	0,82 (0,27)
Monat 9	0,82 (0,28)	0,82 (0,27)
Monat 12	0,79 (0,30)	0,81 (0,28)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Ausgangswert	0,97 (0,06)	0,98 (0,03)
Monat 3	0,89 (0,19)	0,89 (0,27)
Monat 6	0,80 (0,31)	0,74 (0,29)
Monat 9	0,81 (0,28)	0,78 (0,35)
Monat 12	0,82 (0,28)	0,82 (0,27)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Ausgangswert	0,95 (0,11)	0,95 (0,10)
Monat 3	0,85 (0,24)	0,85 (0,25)
Monat 6	0,84 (0,25)	0,82 (0,27)
Monat 9	0,82 (0,28)	0,83 (0,26)
Monat 12	0,79 (0,30)	0,81 (0,28)

Anhang Tabelle A-13 M-sense Ausdauersporttage

M-sense Ausdauersporttage (Durchschnitt, SD)	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Monat 3	5,50 (6,54)	*
Monat 6	4,89 (6,60)	*
Monat 9	4,31 (6,52)	3,83 (5,93)
Monat 12	4,18 (6,37)	3,32 (5,69)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Monat 3	8,09 (7,28)	*
Monat 6	7,12 (7,94)	*
Monat 9	4,48 (5,27)	4,26 (5,71)
Monat 12	5,09 (6,05)	3,70 (5,45)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Monat 3	5,21 (6,41)	*
Monat 6	4,64 (6,41)	*
Monat 9	4,29 (6,65)	3,79 (5,96)
Monat 12	4,08 (6,41)	3,29 (5,71)

* Diese Funktion ist für Patient*inne in der Kontrollgruppe nach Monat 6 verfügbar

Anhang Tabelle A-14 M-sense Entspannungstage

M-sense Entspannungstage (Durchschnitt, SD)	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Monat 3	3,71 (6,04)	*
Monat 6	3,22 (5,87)	*
Monat 9	2,69 (5,68)	3,02 (5,66)
Monat 12	2,14 (5,20)	2,57 (5,46)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Monat 3	6,06 (7,36)	*
Monat 6	5,85 (8,30)	*
Monat 9	4,58 (7,60)	2,85 (5,80)
Monat 12	3,36 (6,95)	2,93 (6,12)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Monat 3	3,45 (5,84)	*
Monat 6	2,93 (5,47)	*
Monat 9	2,48 (5,40)	3,04 (5,66)
Monat 12	2,01 (4,96)	2,54 (5,41)

* Diese Funktion ist für Patient*innen in der Kontrollgruppe nach Monat 6 verfügbar

Anhang 5: Detaillierte Ergebnisse der explorativen Analysen

I. Abkürzungsverzeichnis

AU-Tage	Arbeitsunfähigkeitstage
DASS	Depressions-Angst-Stress-Skala
EQ-5D-5L	gesundheitsbezogene Lebensqualität
HIT-6	Headache Impact Test
IG	Interventionsgruppe
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
MARS	Medication Adherence Report Scale
Max	Maximum
Min	Minimum
NRS	numerische Ratingskala
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“
VAS	Visual Analogue Scale

II. Abbildungsverzeichnis

Anhang Abbildung A-1 Migränetage/pro 28 Tage über die Zeit und pro Gruppe	1
Anhang Abbildung A-2 Kopfschmerztage/pro 28 Tage über die Zeit und pro Gruppe.....	2
Anhang Abbildung A-3 DASS Depression über die Zeit und pro Gruppe	5
Anhang Abbildung A-4 DASS Angst über die Zeit und pro Gruppe	6
Anhang Abbildung A-5 DASS Stress über die Zeit und pro Gruppe	6
Anhang Abbildung A-6 EQ-5D VAS über die Zeit und pro Gruppe.....	7
Anhang Abbildung A-7 EQ-5D Score über die Zeit und pro Gruppe	7
Anhang Abbildung A-8 HIT-6 Score über die Zeit und pro Gruppe.....	8
Anhang Abbildung A-9 PROMIS-29 Körperliche Funktionsfähigkeit über die Zeit und pro Gruppe.....	9
Anhang Abbildung A-10 PROMIS-29 Angst über die Zeit und pro Gruppe	9
Anhang Abbildung A-11 PROMIS-29 Depression über die Zeit und pro Gruppe.....	10
Anhang Abbildung A-12 PROMIS-29 Erschöpfung über die Zeit und pro Gruppe.....	10
Anhang Abbildung A-13 PROMIS-29 Schlafbeeinträchtigung über die Zeit und pro Gruppe.	11
Anhang Abbildung A-14 PROMIS-29 Beeinträchtigung durch Schmerzen über die Zeit und pro Gruppe	11
Anhang Abbildung A-15 PROMIS-29 Teilhabe an sozialen Rollen über die Zeit und pro Gruppe.....	12
Anhang Abbildung A-16 PROMIS-29 Schmerzintensität über die Zeit und pro Gruppe.....	12
Anhang Abbildung A-17 MARS-D Fragebogen über die Zeit und pro Gruppe	13

III. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Anzahl der Patient*innen mit mindestens 30%-iger Reduktion der Migränetage/28 Tage	2
Anhang Tabelle A-2 Schmerzintensität auf der Numerical Rating Scale (NRS).....	3
Anhang Tabelle A-3 Tage mit NRS > 5	4
Anhang Tabelle A-4 Veränderungen vom Ausgangswert bis zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 sowie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe	14
Anhang Tabelle B-1 Migränetage/28 Tage.....	16
Anhang Tabelle B-2 Kopfschmerztage/28 Tage	16
Anhang Tabelle B-3 Durchschnittliche DASS-21 Scores pro Domäne	17
Anhang Tabelle B-4 Durchschnittlicher EQ-VAS nach Gruppe	19
Anhang Tabelle B-5 EQ-5D-5L Index Value	20
Anhang Tabelle B-6 HIT-6 Score	20
Anhang Tabelle B-7 PROMIS-29 Scores pro Domäne.....	21
Anhang Tabelle B-8 MARS-D Score	24

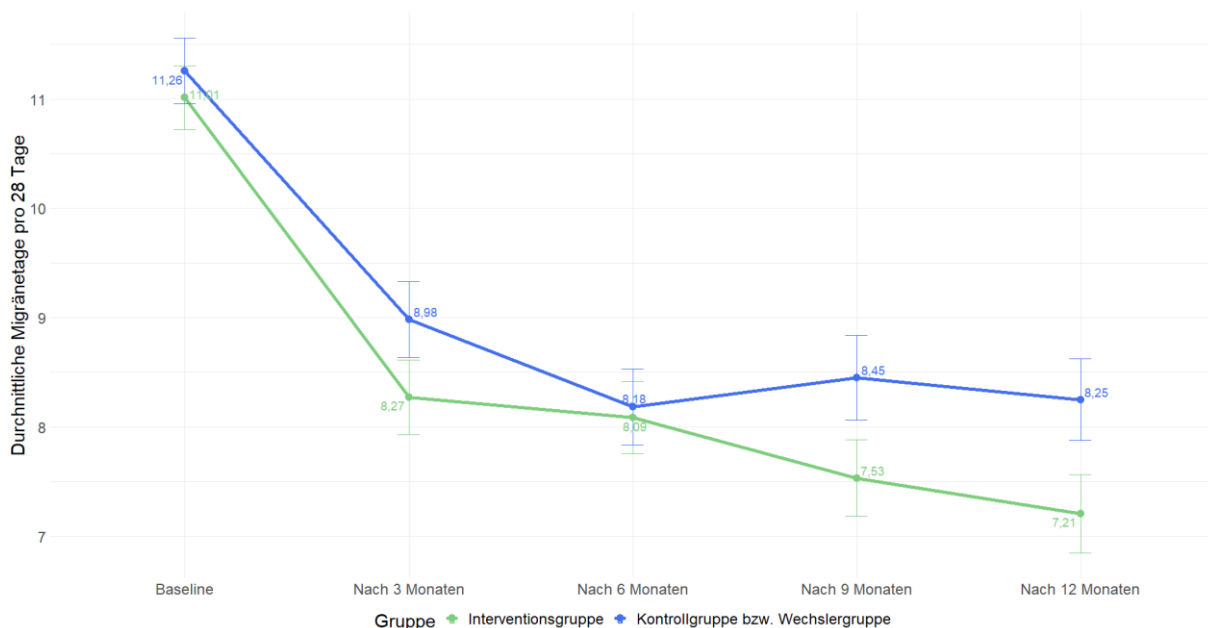
A Detaillierte Ergebnisse der explorativen Analysen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der rein explorativen Analysen zu den sekundären Endpunkten beschrieben. Alle aufgeführten p-Werte sind rein deskriptiv und es ist keine kausale Interpretation möglich.

A.1. Primäre und Sekundäre Endpunkte

Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

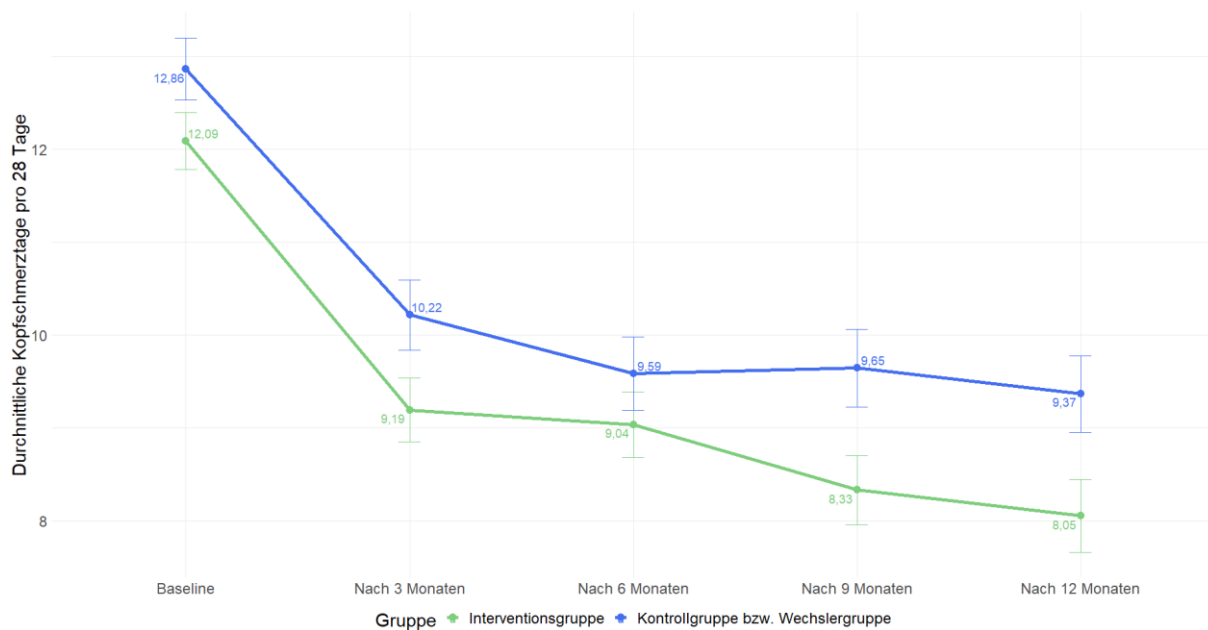
Anhang Abbildung A-1 gibt hierzu zunächst einen Überblick über die Entwicklung der Migränetage/28 Tage in den jeweiligen Gruppen im 12-monatigen Follow-Up-Zeitraum. In der IG nahmen die Migränetage über den gesamten Zeitraum von 12 Monaten ab. Der stärkste Rückgang war zwischen dem Ausgangswert und Monat 3 zu verzeichnen. In der KG war der Rückgang der Migränetage/28 Tage ebenfalls zwischen dem Ausgangswert und Monat 3 am stärksten. Die Migränetage/28 Tage nahmen von Monat 3 bis Monat 6 weiter ab, stiegen dann aber von Monat 6 bis Monat 9 leicht an und gingen dann von Monat 9 bis Monat 12 wieder leicht zurück.



Anhang Abbildung A-1 Migränetage/pro 28 Tage über die Zeit und pro Gruppe

Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Anhang Abbildung A-2 gibt hierzu zunächst einen Überblick über die Entwicklung der Kopfschmerztage in den jeweiligen Gruppen im 12-monatigen Follow-Up-Zeitraum. Analog zu den Migränetagen/28 Tage zeigten die Patient*innen in beiden Gruppen die stärkste Verringerung ihrer Kopfschmerztage/28 Tage zwischen Baseline und Monat 3.



Anhang Abbildung A-2 Kopfschmerzstage/pro 28 Tage über die Zeit und pro Gruppe

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 30%-iger Reduktion der Migränetage/28 Tage im Monat 3, 9 und 12 im Vergleich zur Baseline und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

In der IG nahm der Anteil der Responder während der 12-monatigen Nachbeobachtungszeit stetig zu. So wurde im Monat 12 der höchste Anteil an Respondern (53,3%) verzeichnet. In der KG war der Anteil der Responder in Monat 9 am höchsten, wobei 49,8% aller Patient*innen eine 30%-ige Reduktion ihrer Migränetage/28 Tage im Vergleich zum Ausgangswert aufwiesen. In Monat 12 sank dieser Anteil um zwei Prozentpunkte auf 49,0%.

Anhang Tabelle A-1 Anzahl der Patient*innen mit mindestens 30%-iger Reduktion der Migränetage/28 Tage

Patient*innen mit mindestens 30%-iger Reduktion der Migränetage/28 Tage	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Anzahl (%)	N	Anzahl (%)
Monat 3	314	142 (45,2%)	301	124 (41,2%)
Monat 6	302	137 (45,4%)	287	142 (49,5%)
Monat 9	276	139 (50,4%)	263	131 (49,8%)
Monat 12	257	137 (53,3%)	247	121 (49,0%)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Monat 3	32	12 (37,5%)	27	12 (44,4%)
Monat 6	32	17 (53,1%)	24	13 (54,2%)
Monat 9	29	10 (34,5%)	23	12 (52,2%)
Monat 12	26	13 (50,0%)	20	7 (35,0%)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Monat 3	282	130 (46,1%)	274	112 (40,9%)
Monat 6	270	120 (44,4%)	263	129 (49,0%)
Monat 9	247	129 (52,2%)	240	119 (49,6%)
Monat 12	231	124 (53,7%)	227	114 (50,2%)

Reduktion der durchschnittlichen Schmerzintensität auf der NRS (1-10) im Monat 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Anzahl der Patient*innen pro Zeitpunkt/Gruppe unterscheidet sich von anderen Endpunkten, denn wenn z. B. ein Patient/eine Patientin keine Kopfschmerz Tage in einem Monat angibt, ist die NRS ein fehlender Wert. In diesem Fall kann diese Variable nicht einfach auf 0 gesetzt werden, da dies ein gültiger Durchschnittswert ist (Menschen können Migräne ohne Kopfschmerzen haben, d.h. nur Migräne mit Aura-Symptomen).

In der IG nahm die Schmerzintensität vom Ausgangswert bis zum 3. Monat ab, stieg jedoch vom 3. bis zum 6. Monat und vom 6. bis zum 9. Monat leicht an. Vom Monat 9 bis Monat 12 nahm die Schmerzintensität wieder ab, sodass der Wert weiterhin unter dem Ausgangswert lag. In der KG nahm die Schmerzintensität bis Monat 9 kontinuierlich ab, stieg dann aber von Monat 9 bis Monat 12 leicht an.

Anhang Tabelle A-2 Schmerzintensität auf der Numerical Rating Scale (NRS)

Schmerzintensität auf der NRS	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt, SD	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	314	5,73 (1,42)	301	5,66 (1,44)
Monat 3	298	5,61 (1,67)	289	5,50 (1,70)
Monat 6	286	5,68 (1,61)	273	5,48 (1,76)
Monat 9	254	5,71 (1,67)	247	5,44 (1,72)
Monat 12	232	5,54 (1,74)	229	5,49 (1,89)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	5,66 (1,52)	27	5,64 (1,47)
Monat 3	29	5,78 (1,55)	27	5,77 (1,84)
Monat 6	30	5,40 (1,38)	24	5,23 (1,67)
Monat 9	27	5,17 (1,50)	21	5,39 (1,94)
Monat 12	25	5,07 (1,52)	19	5,29 (1,87)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	282	5,74 (1,41)	274	5,66 (1,44)
Monat 3	269	5,59 (1,68)	262	5,47 (1,68)
Monat 6	256	5,71 (1,64)	249	5,51 (1,77)
Monat 9	227	5,78 (1,68)	226	5,44 (1,71)
Monat 12	207	5,60 (1,76)	210	5,51 (1,90)

NRS - Numerical Rating Scale

Änderung der Tage mit NRS > 5 im Monat 3, 6, 9 und 12 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Bei den Patient*innen in der IG nahm die Anzahl der Tage mit einer Schmerzintensität > 5 vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab, stieg jedoch von Monat 3 bis zum Monat 6 leicht an. Die Anzahl der Tage nahm anschließend von Monat 6 auf Monat 9 und von Monat 9 auf Monat 12 ab. Bei den Patient*innen in der KG verringerte sich die Anzahl der Tage mit einer Schmerzintensität von > 5 über die 12 Monaten.

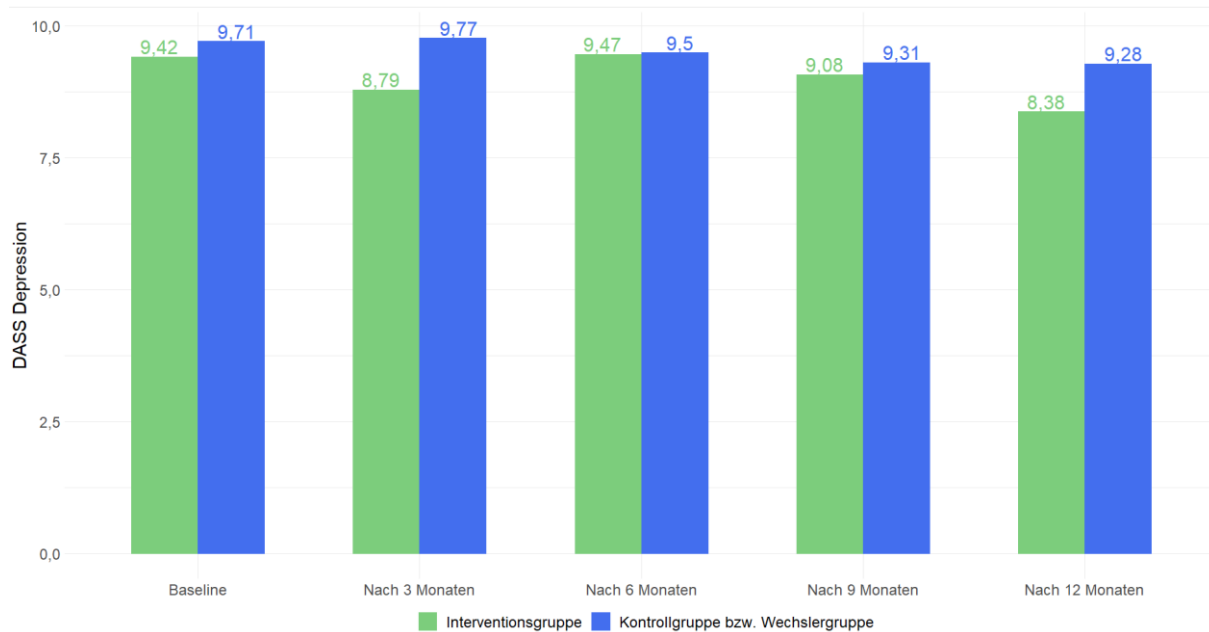
Anhang Tabelle A-3 Tage mit NRS > 5

Tage mit NRS > 5	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	314	8,39 (5,63)	301	8,67 (5,95)
Monat 3	302	6,60 (6,01)	290	6,84 (5,96)
Monat 6	288	6,68 (5,63)	275	6,49 (6,33)
Monat 9	256	6,42 (5,94)	248	6,42 (6,21)
Monat 12	233	6,17 (5,80)	231	6,36 (6,11)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	8,78 (6,50)	27	10,63 (8,22)
Monat 3	30	8,20 (6,83)	27	9,00 (9,21)
Monat 6	30	7,00 (6,41)	24	9,46 (10,15)
Monat 9	27	8,19 (7,46)	21	9,57 (9,75)
Monat 12	25	7,48 (7,92)	19	9,00 (8,55)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	282	8,35 (5,53)	274	8,48 (5,67)
Monat 3	272	6,42 (5,90)	263	6,62 (5,50)
Monat 6	258	6,64 (5,54)	251	6,21 (5,79)
Monat 9	229	6,21 (5,71)	227	6,13 (5,72)
Monat 12	208	6,01 (5,50)	212	6,12 (5,81)

NRS - Numerical Rating Scale

Verbesserung der ängstlichen und depressiven Symptomatik gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 (mittels DASS) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

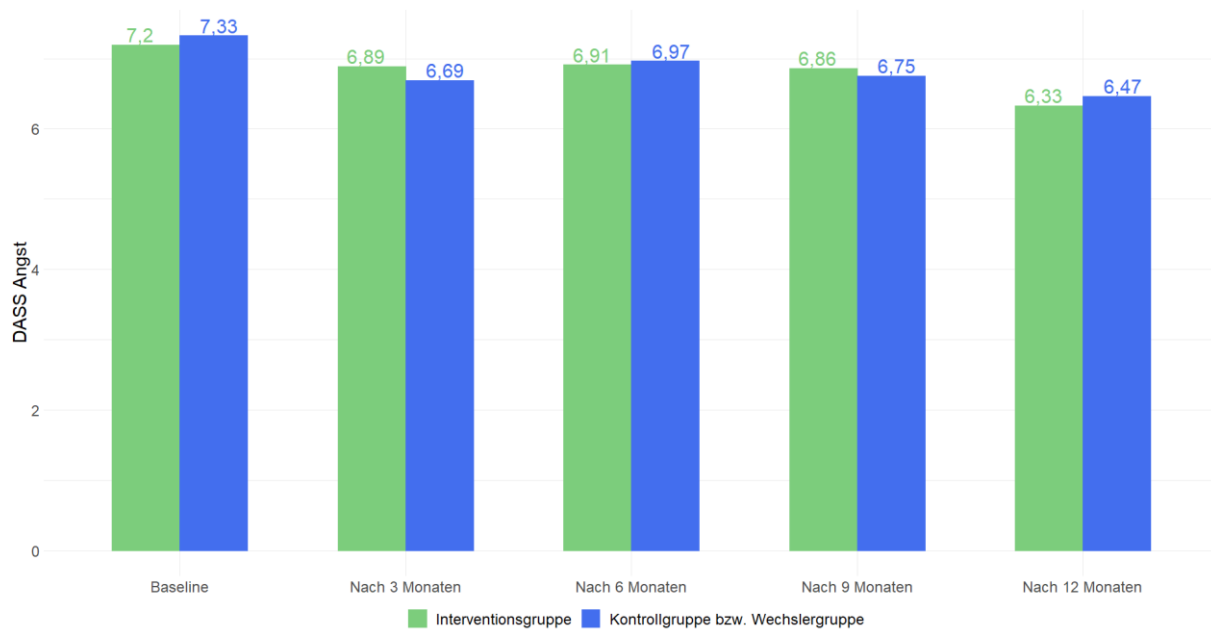
Die Patient*innen der IG wiesen eine Verbesserung ihrer depressiven Symptomatik vom Ausgangswert bis Monat 3 auf, dann aber eine Zunahme von Monat 3 bis Monat 6, wo sie fast relevante depressive Symptome zeigten (Cut-off-Wert von 10²). Die depressiven Symptome nahmen von Monat 6 bis Monat 9 und von Monat 9 bis Monat 12 ab. Der Ausgangswert für depressive Symptome bei Patient*innen der KG wies fast auf relevante depressive Symptome hin.



Anhang Abbildung A-3 DASS Depression über die Zeit und pro Gruppe

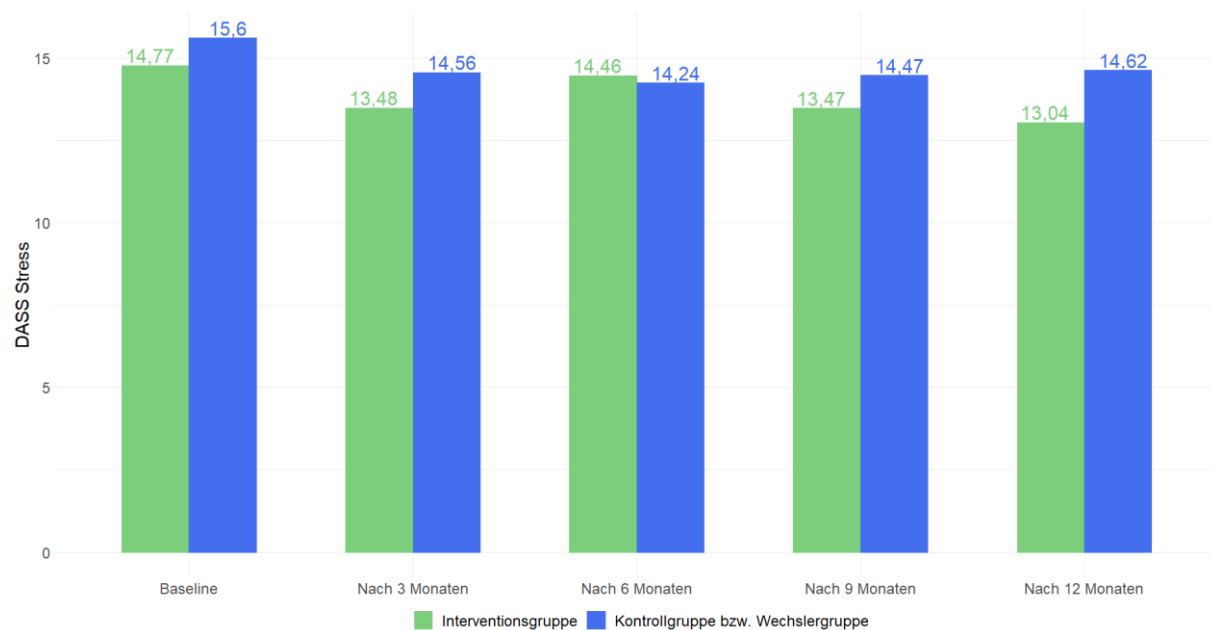
In beiden Gruppen nahm das Angstniveau vom Ausgangswert bis zum 3. Monat ab, stieg jedoch vom 3. bis zum 6. Monat leicht an, und ging anschließend von Monat 6 bis Monat 9 und von Monat 9 bis Monat 12 zurück. Der Wert im Monat 12 (für beide Gruppen) lag weiterhin unter dem Ausgangswert. In allen fünf untersuchten Zeitpunkten wiesen die Patient*innen aus beiden Gruppen hohe Angstwerte auf (über dem Grenzwert von 6).

² Gemäß den Anweisungen des Fragebogens DASS, "Ab einem Cut-off-Wert von 10 für die Skalen Depression und Stress bzw. einem Wert von 6 für die Skala Angst kann eine erhöhte Ausprägung dieser Merkmale angenommen werden".



Anhang Abbildung A-4 DASS Angst über die Zeit und pro Gruppe

In allen fünf untersuchten Zeitpunkten wiesen die Patient*innen aus beiden Gruppen hohe Stresswerte auf (über dem Grenzwert von 10).



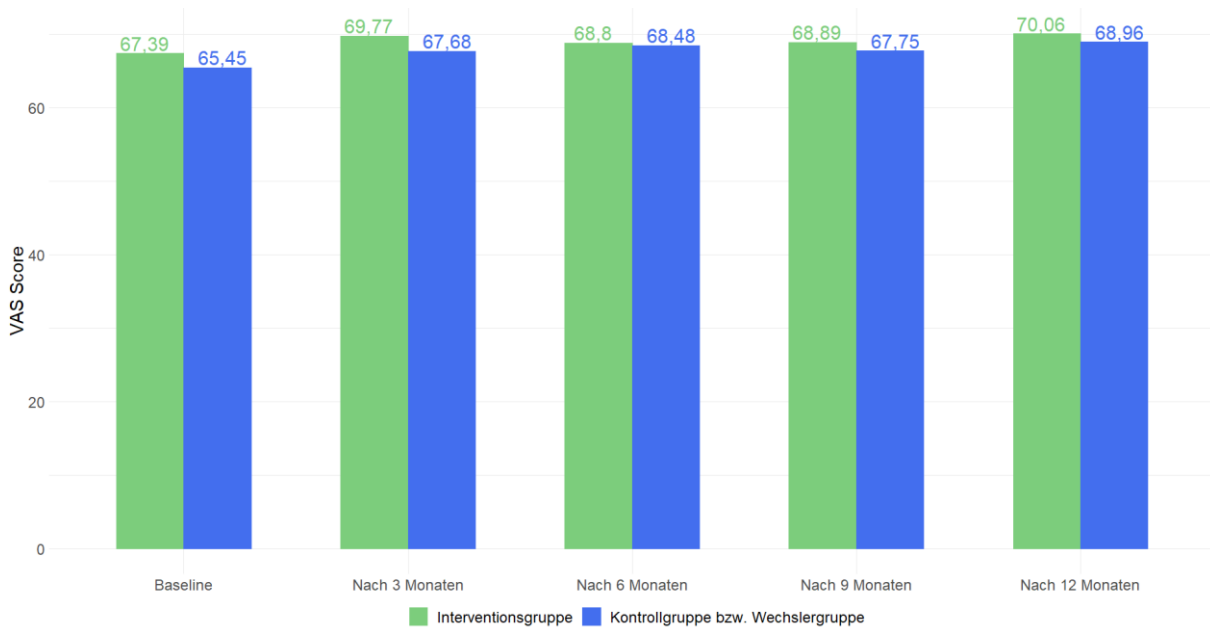
Anhang Abbildung A-5 DASS Stress über die Zeit und pro Gruppe

Verbesserung der Lebensqualität (Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 9 und 12 gemessen anhand EQ-5D-5L) und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS) Score kann zwischen 0 und 100 liegen, wobei ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand anzeigt.

Wie bei anderen explorativen Endpunkten zeigte sich bei den Patient*innen der IG eine Verbesserung des Gesundheitszustands vom Ausgangswert bis Monat 3, gefolgt von einer Verschlechterung von Monat 3 bis Monat 6. Der Gesundheitszustand nahm anschließend von

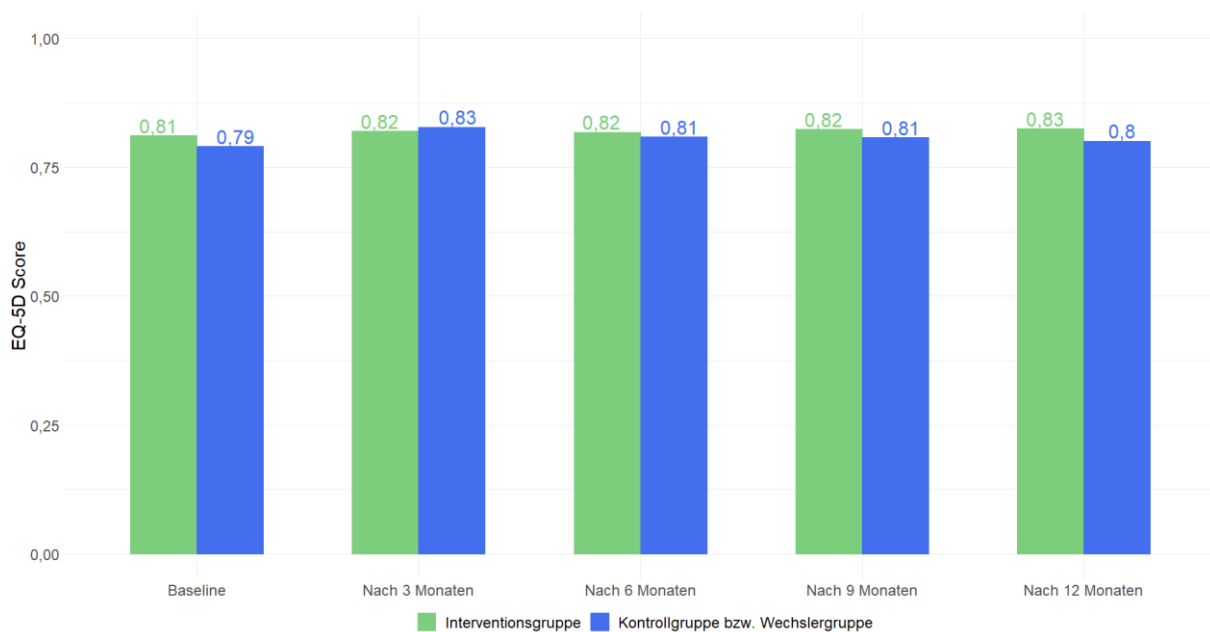
Monat 6 auf Monat 9 und von Monat 9 auf Monat 12 zu. In der KG zeigten die Patient*innen eine Verbesserung von Baseline bis Monat 3 und von Monat 3 bis Monat 6. Von Monat 6 bis Monat 9 kam es zu einer Verschlechterung des Gesundheitszustands, der sich dann in Monat 12 wieder verbesserte.



Anhang Abbildung A-6 EQ-5D VAS über die Zeit und pro Gruppe

Index Value

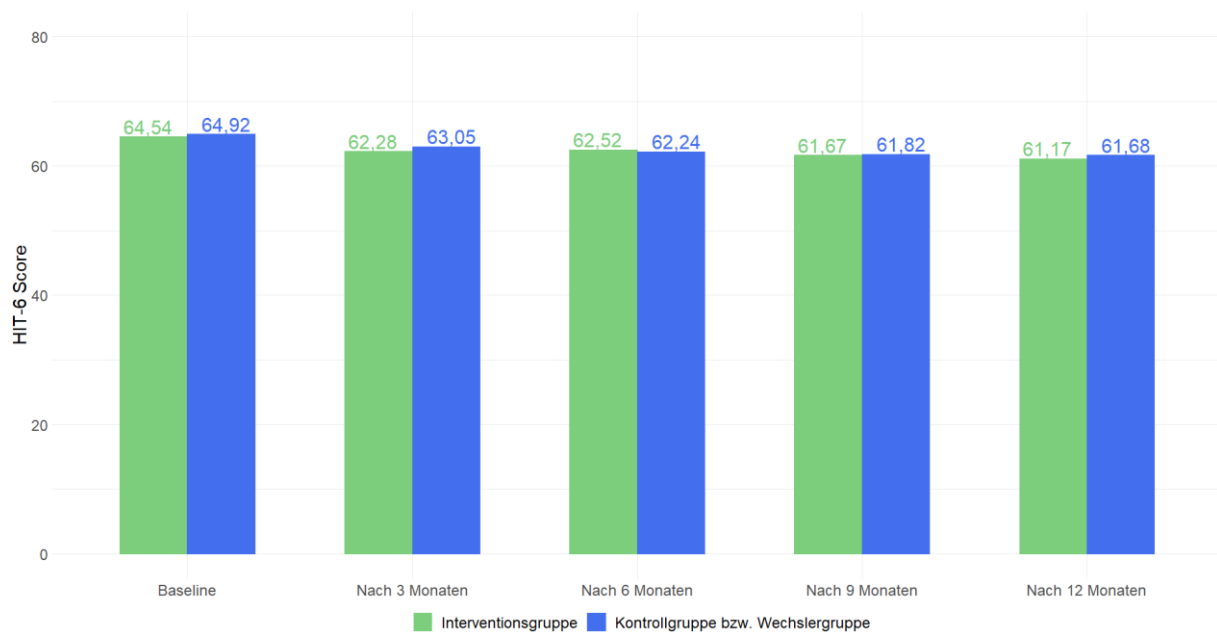
Der EQ-5D-Wert wies bei den Patient*innen der IG über die 12 Follow-Up-Monate hinweg keine großen Schwankungen auf. Er stieg vom Ausgangswert bis Monat 3 an und blieb dann bis Monat 9 konstant. Von Monat 9 bis Monat 12 gab es eine weitere kleine Verbesserung. In der KG gab es eine Verbesserung von der Baseline bis zum Monat 3, gefolgt von einer Verschlechterung von Monat 3 bis Monat 6. Von Monat 6 bis Monat 9 blieb die Lebensqualität gemessen anhand EQ-5D-5L dieser Patient*innen unverändert. Von Monat 9 bis Monat 12 nahm sie dann leicht ab.



Anhang Abbildung A-7 EQ-5D Score über die Zeit und pro Gruppe

Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 ermittelt anhand von HIT-6 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

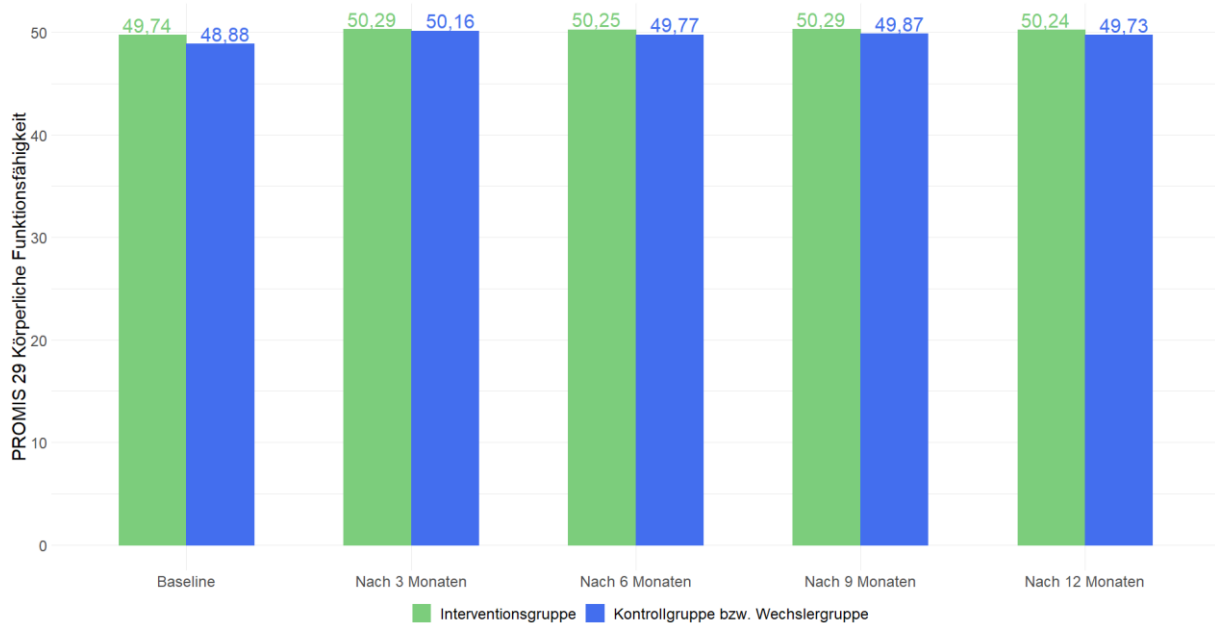
Bei den Patient*innen in der IG nahm die kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung gemessen mit dem HIT-6 vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab, stieg jedoch von Monat 3 bis zum Monat 6 leicht an. Die Anzahl der Tage nahm anschließend von Monat 6 auf Monat 9 und von Monat 9 auf Monat 12 ab. Bei den Patient*innen in der KG verringerte sich die kopfschmerzbezogene Beeinträchtigung über die 12 Monate.



Anhang Abbildung A-8 HIT-6 Score über die Zeit und pro Gruppe

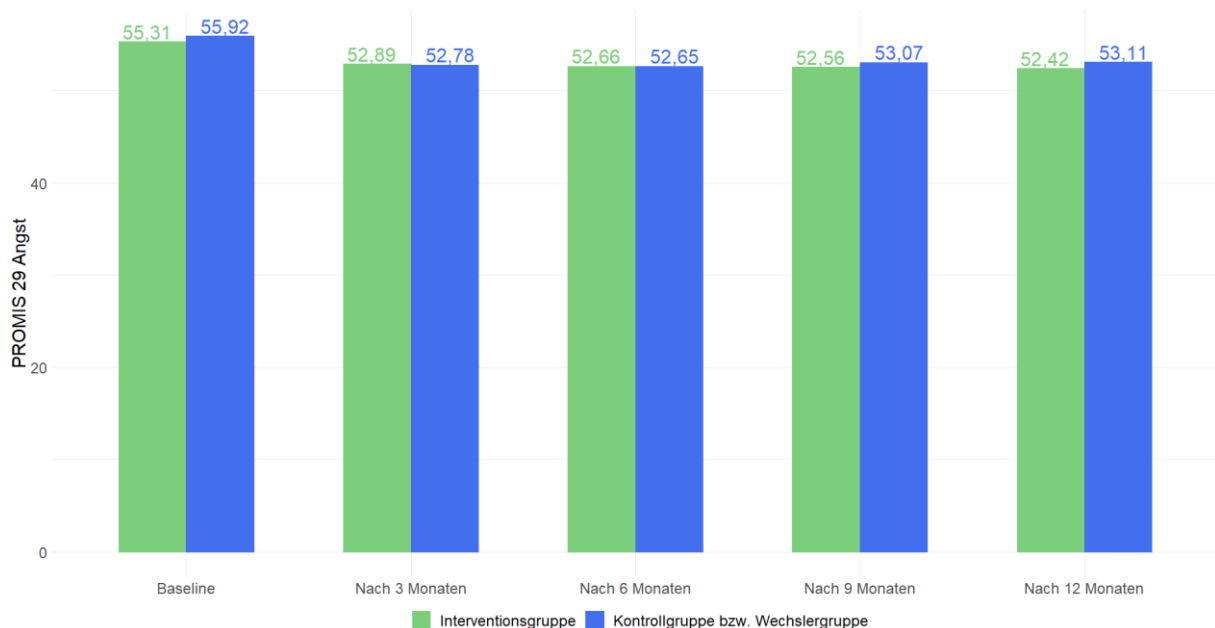
Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 3, 6, 9 und 12 ermittelt anhand PROMIS-29 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

In beiden Gruppen stieg die körperliche Funktionsfähigkeit vom Ausgangswert bis Monat 3, sank dann aber vom Monat 3 bis zum Monat 6. Die körperliche Funktionsfähigkeit nahm dann von Monat 6 auf Monat 9 zu und nahm von Monat 9 auf Monat 12 ab.



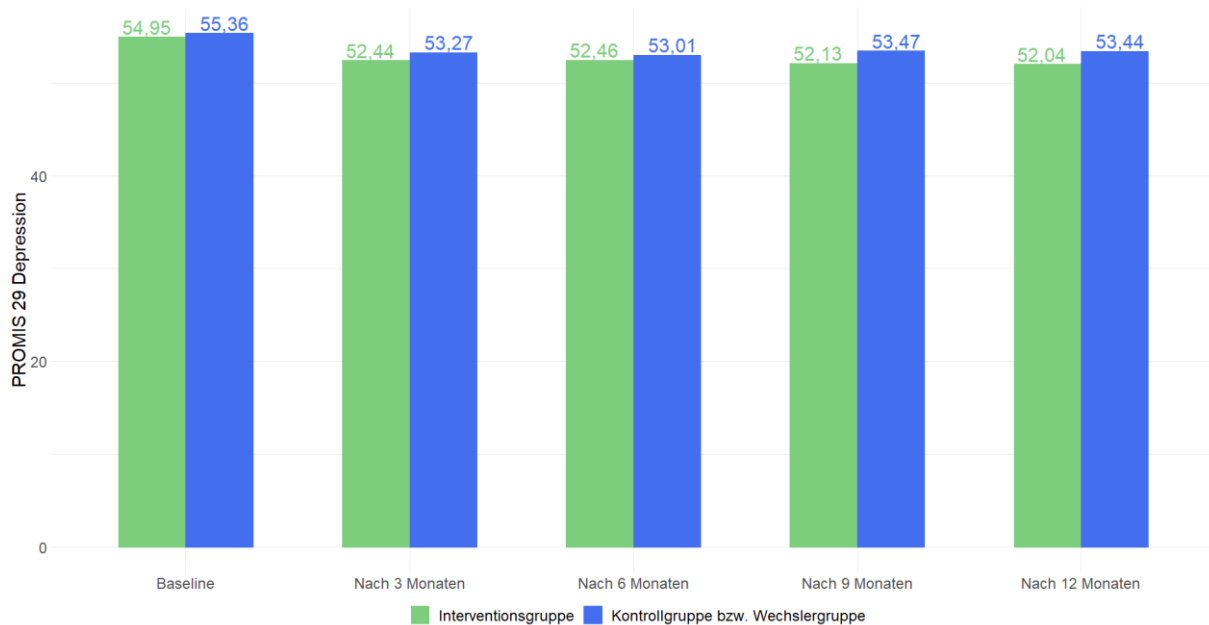
Anhang Abbildung A-9 PROMIS-29 Körperliche Funktionsfähigkeit über die Zeit und pro Gruppe

Bei den Patient*innen in der IG verringerten sich die Angstgefühle über die 12 Monaten. In der KG verringerten sich die Angstgefühle vom Ausgangswert bis zum Monat 3, vom Monat 3 bis zum Monat 6 und nahmen dann vom Monat 6 bis zum Monat 9 und vom Monat 9 bis zum Monat 12 leicht zu.



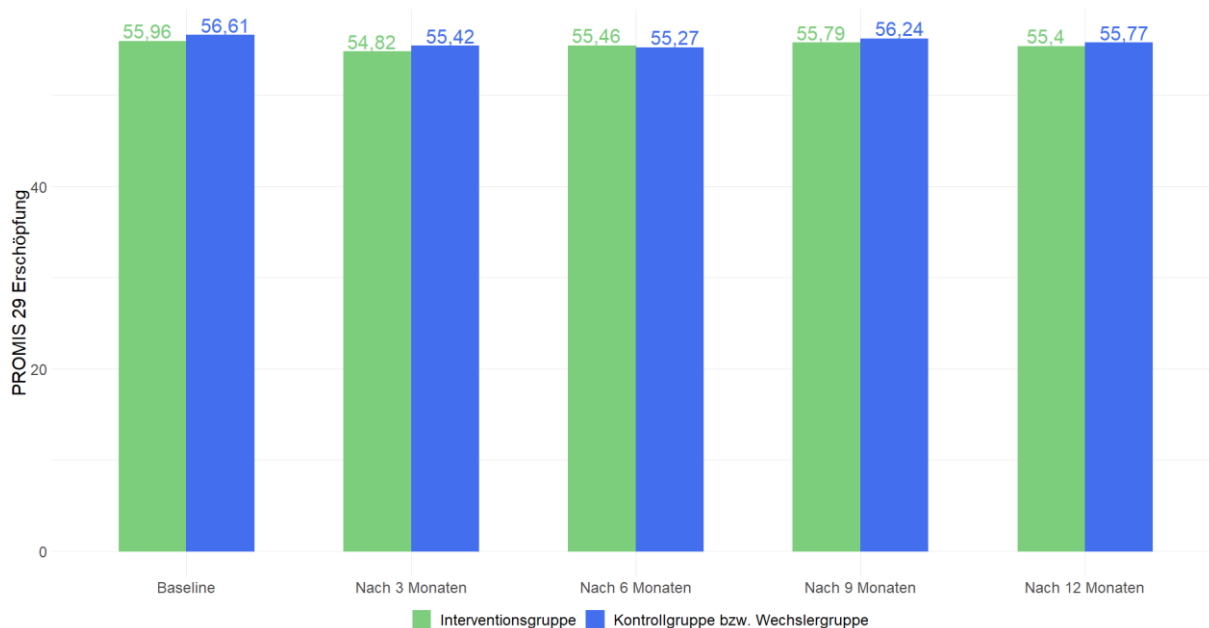
Anhang Abbildung A-10 PROMIS-29 Angst über die Zeit und pro Gruppe

In der IG nahmen die depressiven Gefühle vom Ausgangswert bis Monat 3 ab, stiegen von Monat 3 bis Monat 6 und von Monat 6 bis Monat 9 leicht an und stiegen dann von Monat 9 bis Monat 12 wieder leicht an. Der Wert in Monat 12 war niedriger als zu Beginn der Studie. In der KG nahmen die depressiven Gefühle vom Ausgangswert bis zum Monat 3 und vom Monat 3 bis zum Monat 6 ab.



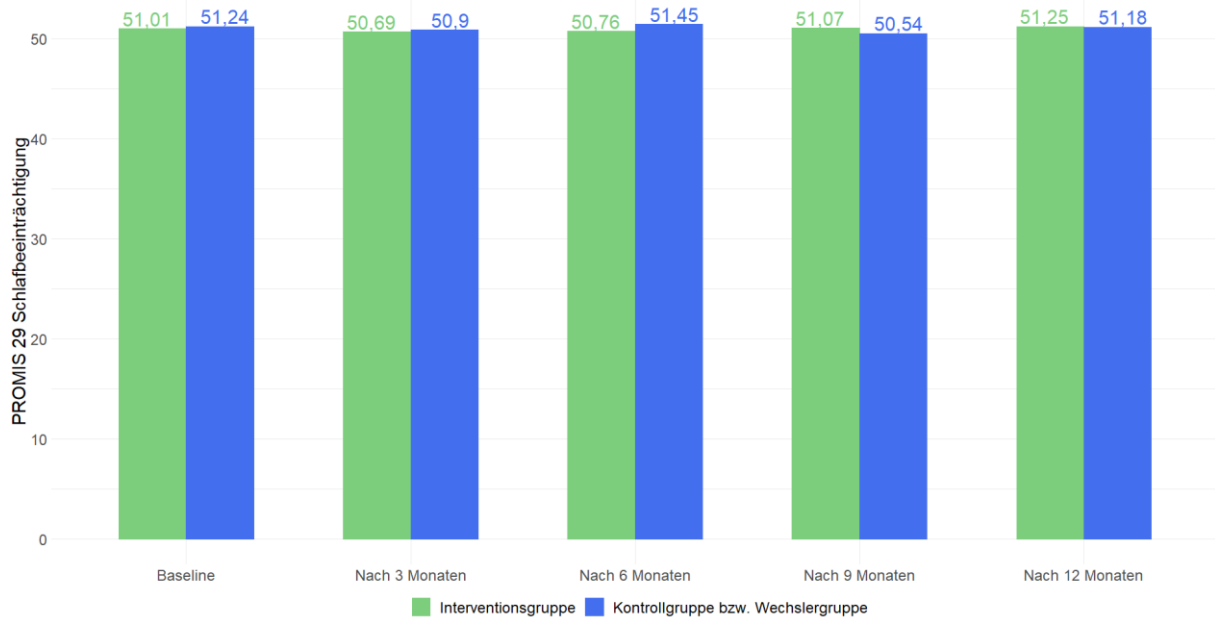
Anhang Abbildung A-11 PROMIS-29 Depression über die Zeit und pro Gruppe

In der IG nahm die Erschöpfung vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab, stieg dann aber vom Monat 3 bis zum Monat 6 und vom Monat 6 zum Monat 9 leicht an. Der Wert in Monat 12 war niedriger als zu Beginn der Studie. In der KG nahm die Erschöpfung sowohl vom Ausgangswert bis zum Monat 3 als auch vom Monat 3 bis zum Monat 6 ab. Die Erschöpfung stieg dann aber vom Monat 6 bis zum Monat 9 leicht an.



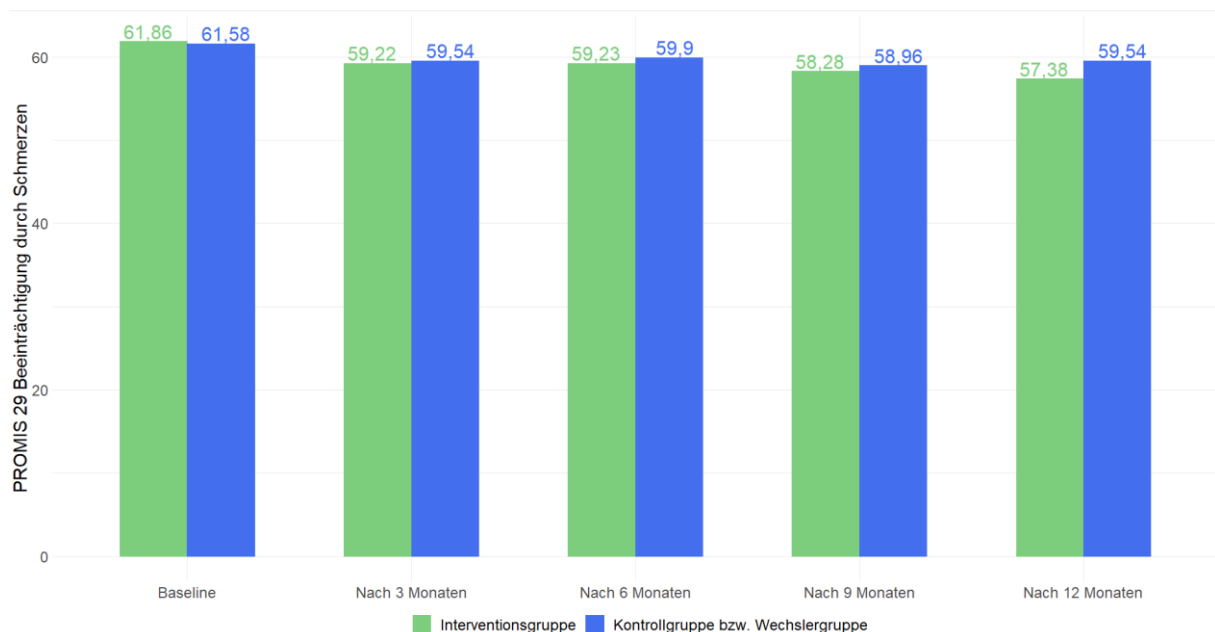
Anhang Abbildung A-12 PROMIS-29 Erschöpfung über die Zeit und pro Gruppe

Die Schlafbeeinträchtigung blieb für beide Gruppen und für alle untersuchten Zeitpunkte relativ stabil. In beiden Gruppen nahm sie vom Ausgangswert bis Monat 3 leicht ab und stieg dann von Monat 3 bis Monat 6 leicht an. In der IG liegt der Wert in Monat 6 unter dem Ausgangswert, während der Wert in der Kontrollgruppe in Monat 6 leicht über dem Ausgangswert liegt.



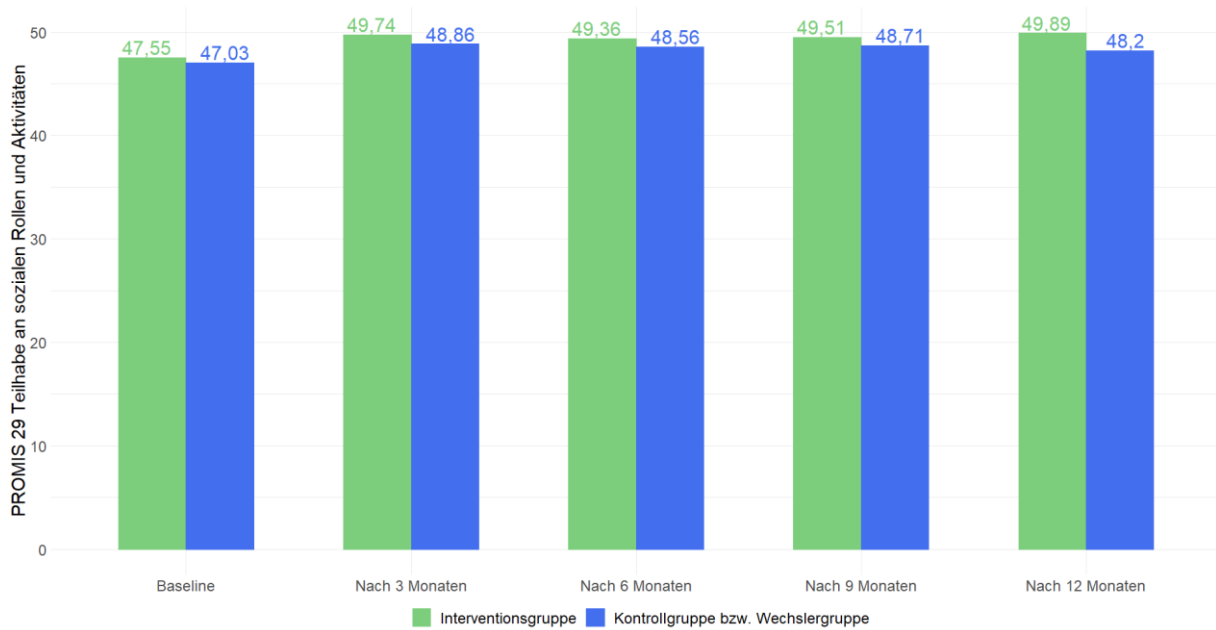
Anhang Abbildung A-13 PROMIS-29 Schlafbeeinträchtigung über die Zeit und pro Gruppe

In beiden Gruppen nahm die Beeinträchtigung durch Schmerzen vom Ausgangswert bis zum Monat 3 ab und nahm vom Monat 3 bis zum Monat 6 zu, blieb jedoch unter dem Ausgangswert.

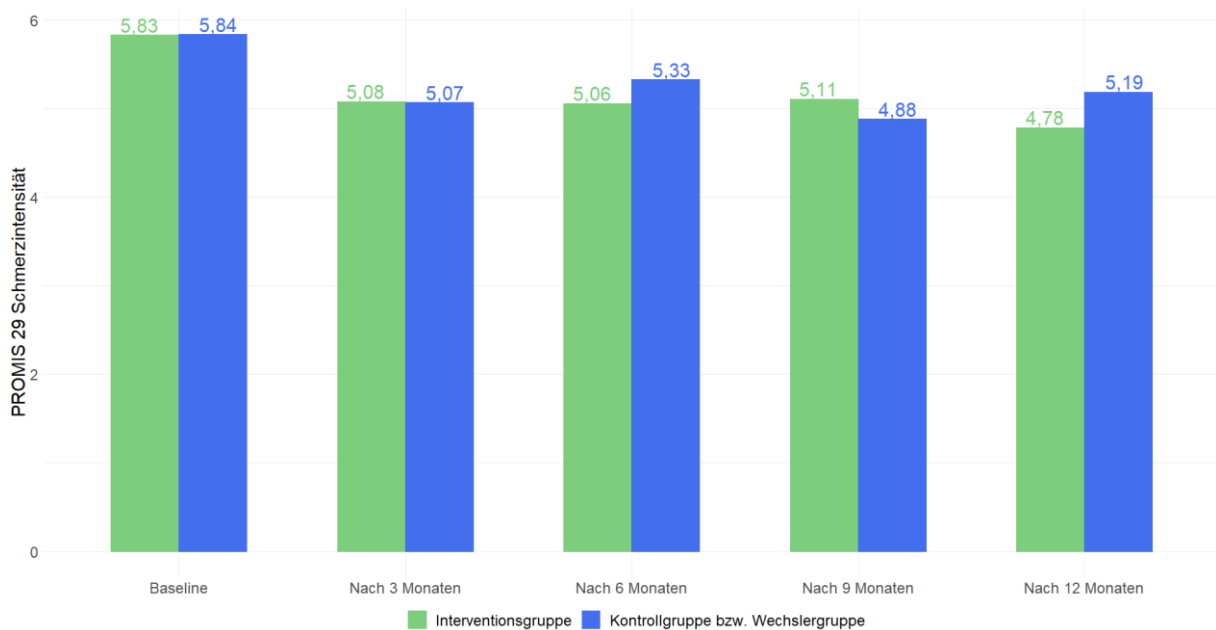


Anhang Abbildung A-14 PROMIS-29 Beeinträchtigung durch Schmerzen über die Zeit und pro Gruppe

In beiden Gruppen stieg die Teilhabe an sozialen Rollen vom Ausgangswert bis zum Monat 3 an und nahm vom Monat 3 bis zum Monat 6 ab, blieb dabei jedoch über dem Ausgangswert.



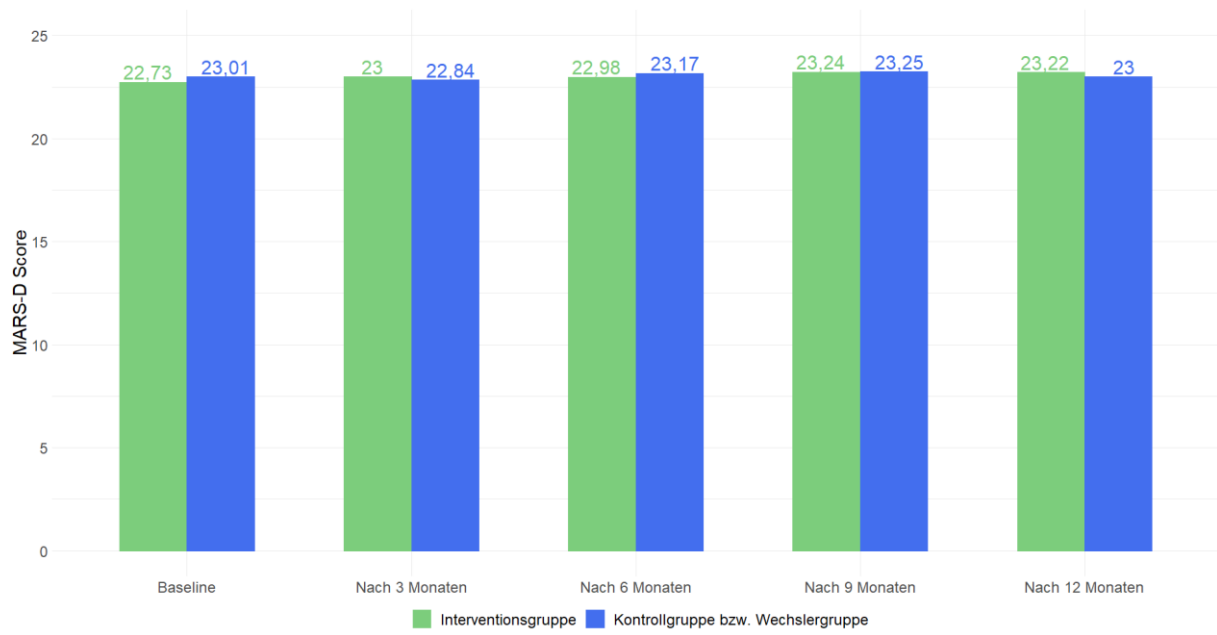
Anhang Abbildung A-15 PROMIS-29 Teilhabe an sozialen Rollen über die Zeit und pro Gruppe



Anhang Abbildung A-16 PROMIS-29 Schmerzintensität über die Zeit und pro Gruppe

Verbesserung der Therapieadhärenz in der IG im Vergleich zur KG anhand MARS-Fragebogen im Monat 3, 6, 9 und 12 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

In der IG nahm die Therapieadhärenz vom Ausgangswert bis zum dritten Monat zu, ging jedoch vom dritten bis zum sechsten Monat leicht zurück, wobei sie immer noch leicht über dem Ausgangswert lag. In der KG nahm die Therapieadhärenz vom Ausgangswert bis zum dritten Monat leicht ab, stieg jedoch vom dritten bis zum sechsten Monat leicht an und lag damit höher als der Ausgangswert.



Anhang Abbildung A-17 MARS-D Fragebogen über die Zeit und pro Gruppe

A.2. Endpunkte im zeitlichen Verlauf

Anhang Tabelle A-4 Veränderungen vom Ausgangswert bis zu den Monaten 3, 6, 9 und 12 sowie zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Endpunkte	Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe					
	N IG	N KG	Veränderung von Monat 3 gegenüber dem Ausgangswert	Veränderung von Monat 6 gegenüber dem Ausgangswert	Veränderung von Monat 9 gegenüber dem Ausgangswert	Veränderung von Monat 12 gegenüber dem Ausgangswert
			Effektschätzung (KI 95%)	Effektschätzung (KI 95%)	Effektschätzung (KI 95%)	Effektschätzung (KI 95%)
Endpunkte, die mit Informationen aus der M-sense-App erfasst wurden						
Migränetage/ 28 Tage	314	301	-0,47 (-1,27; 0,33)	0,11 (-0,70; 0,92)	-0,59 (-1,43; 0,24)	-0,87 (-1,73; -0,02)
Responders*	Diese Analyse kann für diesen Endpunkt nicht durchgeführt werden, da er bereits durch Auswertung der Veränderung der Migränetage bei Studienbeginn gegenüber Monat 6 berechnet wird.					
Kopfschmerz- tage/28 Tage	314	301	-0,24 (-1,06; 0,57)	0,21 (-0,62; 1,03)	-0,43 (-1,28; 0,42)	-0,60 (-1,47; 0,27)
Einnahmetage von Kopfschmerz- medikation	314	301	0,34 (-0,29; 0,97)	0,55 (-0,10; 1,19)	0,05 (-0,61; 0,71)	-0,07 (-0,74; 0,61)
Endpunkte, die mit Informationen aus validierten Fragebögen erfasst wurden (Patient Reported Outcomes)						
HIT-6	284	276	-0,14 (-1,01; 0,72)	0,60 (-0,25; 1,45)	0,25 (-0,64; 1,15)	0,01 (-0,88; 0,91)
EQ-5D	284	276	-0,02 (-0,06; 0,01)	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,00 (-0,04; 0,04)	0,00 (-0,03; 0,04)
PROMIS-29						
<i>Körperliche Funktionsf- ähigkeit</i>	284	276	-0,62 (-1,70; 0,46)	-0,42 (-1,49; 0,65)	0,07 (-1,05; 1,20)	-0,27 (-1,43; 0,86)
<i>Angst</i>	284	276	0,60 (-0,57; 1,77)	0,62 (-0,54; 1,77)	0,28 (-0,93; 1,49)	0,23 (-0,99; 1,45)
<i>Depressiv- ität</i>	284	276	-0,31 (-1,54; 0,93)	-0,08 (-1,31; 1,14)	-0,85 (-2,14; 0,43)	-0,59 (-1,8; 0,70)

<i>Erschöpfung</i>	284	276	0,16 (-1,29; 1,62)	0,66 (-0,78; 2,10)	-0,13 (-1,65; 1,38)	-0,16 (-1,68; 1,36)		
<i>Schlafbeeinträchtigung</i>	284	276	-0,01 (-0,84; 0,83)	-0,44 (-1,27; 0,39)	0,69 (-0,18; 1,56)	0,25 (-0,62; 1,12)		
<i>Beeinträchtigung durch Schmerzen</i>	284	276	-0,55 (-1,94; 0,84)	-0,91 (-2,28; 0,47)	-1,17 (-2,61; 0,27)	-2,28 (-3,72; -0,83)		
<i>Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten</i>	284	276	0,30 (-0,82; 1,42)	0,12 (-0,99; 1,23)	0,24 (-0,92; 1,41)	0,84 (-0,33; 2,00)		
<i>Schmerzintensität</i>	284	276	-0,02 (-0,36; 0,40)	-0,27 (-0,65; 0,11)	0,16 (-0,23; 0,56)	-0,39 (-0,79; 0,01)		
Endpunkte, die mit Informationen aus Routinedaten der Krankenkassen erhoben wurden								
Gesamtkosten		†	†		†		†	
AU-Tage		†	†		†		†	

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† wird in der Wirtschaftlichkeitsanalyse dargestellt

IG - Interventionsgruppe; KG - Kontrollgruppe

B Explorative Endpunkte Rohdaten

Anhang Tabelle B-1 Migränetage/28 Tage

Migränetage/ 28 Tage	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	314	11,01 (5,21)	301	11,26 (5,26)
Monat 3	314	8,27 (6,03)	301	8,98 (6,04)
Monat 6	302	8,09 (5,75)	287	8,18 (5,86)
Monat 9	276	7,53 (5,82)	263	8,45 (6,30)
Monat 12	257	7,21 (5,73)	247	8,25 (5,82)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	11,84 (4,85)	27	13,96 (7,49)
Monat 3	32	9,09 (5,93)	27	10,89 (7,74)
Monat 6	32	7,97 (5,35)	24	10,62 (8,39)
Monat 9	29	8,79 (6,08)	23	11,13 (9,05)
Monat 12	26	7,96 (5,85)	20	11,80 (7,09)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	282	10,92 (5,25)	274	10,99 (4,93)
Monat 3	282	8,18 (6,04)	274	8,80 (5,83)
Monat 6	270	8,10 (5,80)	263	7,96 (5,55)
Monat 9	247	7,38 (5,78)	240	8,20 (5,93)
Monat 12	231	7,12 (5,72)	227	7,94 (5,61)

Anhang Tabelle B-2 Kopfschmerztage/28 Tage

Kopfschmerztage/ Monat	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	314	12,09 (5,43)	301	12,86 (5,83)
Monat 3	314	9,19 (6,09)	301	10,22 (6,50)
Monat 6	302	9,04 (6,09)	287	9,59 (6,69)
Monat 9	276	8,33 (6,17)	263	9,65 (6,77)
Monat 12	257	8,05 (6,24)	247	9,37 (6,46)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	13,44 (5,53)	27	15,37 (7,78)
Monat 3	32	10,91 (6,58)	27	12,30 (8,19)
Monat 6	32	10,09 (6,25)	24	12,25 (8,80)
Monat 9	29	10,34 (6,74)	23	11,57 (9,05)
Monat 12	26	10,12 (6,79)	20	12,80 (7,14)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	282	11,93 (5,40)	274	12,62 (5,56)
Monat 3	282	9,00 (6,02)	274	10,01 (6,29)
Monat 6	270	8,91 (6,07)	263	9,35 (6,43)
Monat 9	247	8,10 (6,08)	240	9,46 (6,50)
Monat 12	231	7,82 (6,15)	227	9,07 (6,33)

Anhang Tabelle B-3 Durchschnittliche DASS-21 Scores pro Domäne

DASS Dimension	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Depression:				
Ausgangswert	284	9,42 (8,82)	276	9,71 (8,45)
Monat 3	252	8,79 (9,00)	243	9,77 (9,01)
Monat 6	263	9,47 (9,45)	250	9,50 (9,02)
Monat 9	232	9,08 (9,53)	212	9,31 (9,02)
Monat 12	223	8,38 (8,79)	215	9,28 (9,67)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	10,8 (9,90)	24	11,5 (10,2)
Monat 3	27	11,7 (11,2)	21	13,3 (11,5)
Monat 6	24	10,4 (9,73)	21	11,3 (10,3)
Monat 9	26	8,38 (7,57)	17	11,3 (9,51)
Monat 12	22	8,36 (6,46)	18	14,3 (13,2)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	9,25 (8,68)	252	9,54 (8,27)
Monat 3	225	8,44 (8,67)	222	9,43 (8,69)
Monat 6	239	9,37 (9,43)	229	9,33 (8,90)
Monat 9	206	9,17 (9,76)	195	9,14 (8,98)
Monat 12	201	8,38 (9,02)	197	8,82 (9,19)
Angst:				
Ausgangswert	284	7,20 (6,57)	276	7,33 (7,19)
Monat 3	252	6,89 (6,47)	243	6,69 (6,91)
Monat 6	263	6,91 (6,94)	250	6,97 (7,39)
Monat 9	232	6,86 (6,96)	212	6,75 (7,33)
Monat 12	223	6,33 (6,64)	215	6,47 (7,27)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	7,06 (6,30)	24	8,58 (7,23)
Monat 3	27	6,59 (7,23)	21	10,0 (8,76)
Monat 6	24	6,42 (4,97)	21	10,1 (9,99)
Monat 9	26	5,31 (4,42)	17	8,71 (6,93)
Monat 12	22	5,36 (5,14)	18	9,67 (8,52)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	7,21 (6,61)	252	7,21 (7,18)
Monat 3	225	6,92 (6,39)	222	6,38 (6,65)
Monat 6	239	6,96 (7,12)	229	6,68 (7,06)
Monat 9	206	7,06 (7,20)	195	6,58 (7,35)
Monat 12	201	6,44 (6,79)	197	6,17 (7,10)
Stress:				
Ausgangswert	284	14,77 (9,05)	276	15,60 (9,01)
Monat 3	252	13,48 (9,14)	243	14,56 (9,04)
Monat 6	263	14,46 (9,53)	250	14,24 (9,48)
Monat 9	232	13,47 (9,02)	212	14,47 (9,31)
Monat 12	223	13,04 (9,10)	215	14,64 (9,84)

Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	17,50 (8,99)	24	17,83 (8,61)
Monat 3	27	15,19 (9,80)	21	16,19 (9,53)
Monat 6	24	16,17 (8,40)	21	16,38 (11,31)
Monat 9	26	14,31 (7,52)	17	14,94 (8,00)
Monat 12	22	13,27 (8,68)	18	15,56 (9,81)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	14,42 (9,01)	252	15,39 (8,77)
Monat 3	225	13,27 (9,06)	222	14,41 (9,00)
Monat 6	239	14,29 (9,64)	229	14,04 (9,30)
Monat 9	206	13,37 (9,21)	195	14,43 (9,44)
Monat 12	201	13,01 (9,16)	197	14,62 (9,82)

Anhang Tabelle B-4 Durchschnittlicher EQ-VAS nach Gruppe

EQ-5D VAS	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	284	67,4 (20,7)	276	65,4 (22,3)
Monat 3	252	69,8 (21,1)	243	67,7 (21,5)
Monat 6	263	68,8 (21,7)	250	68,5 (20,9)
Monat 9	232	68,9 (22,5)	212	67,7 (21,1)
Monat 12	223	70,1 (21,0)	215	69,0 (22,6)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	70,2 (20,0)	24	63,8 (22,7)
Monat 3	27	70,6 (21,9)	21	65,8 (24,8)
Monat 6	24	66,6 (26,2)	21	62,0 (24,9)
Monat 9	26	72,3 (19,6)	17	60,0 (19,0)
Monat 12	22	64,6 (23,3)	18	61,6 (24,0)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	67,0 (20,7)	252	65,6 (22,3)
Monat 3	225	69,7 (21,1)	222	67,9 (21,2)
Monat 6	239	69,0 (21,3)	229	69,1 (20,4)
Monat 9	206	68,5 (22,8)	195	68,4 (21,2)
Monat 12	201	70,7 (20,7)	197	69,6 (22,4)

Anhang Tabelle B-5 EQ-5D-5L Index Value

EQ-5D Index	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	284	0,81 (0,22)	276	0,79 (0,23)
Monat 3	252	0,82 (0,22)	243	0,83 (0,20)
Monat 6	263	0,82 (0,23)	250	0,81 (0,24)
Monat 9	232	0,82 (0,24)	212	0,81 (0,23)
Monat 12	223	0,83 (0,23)	215	0,80 (0,25)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	0,87 (0,11)	24	0,73 (0,24)
Monat 3	27	0,78 (0,27)	21	0,75 (0,24)
Monat 6	24	0,78 (0,23)	21	0,77 (0,23)
Monat 9	26	0,84 (0,19)	17	0,76 (0,29)
Monat 12	22	0,78 (0,23)	18	0,73 (0,30)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	0,80 (0,23)	252	0,80 (0,23)
Monat 3	225	0,83 (0,22)	222	0,84 (0,20)
Monat 6	239	0,82 (0,23)	229	0,81 (0,24)
Monat 9	206	0,82 (0,24)	195	0,81 (0,23)
Monat 12	201	0,83 (0,23)	197	0,81 (0,25)

Anhang Tabelle B-6 HIT-6 Score

HIT-6 Score	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	284	64,54 (3,92)	276	64,92 (4,48)
Monat 3	252	62,28 (5,19)	243	63,05 (5,23)
Monat 6	263	62,52 (5,71)	250	62,24 (5,65)
Monat 9	232	61,67 (6,64)	212	61,82 (5,66)
Monat 12	223	61,17 (6,46)	215	61,68 (5,82)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	64,81 (3,53)	24	65,04 (3,20)
Monat 3	27	62,70 (4,33)	21	64,52 (3,52)
Monat 6	24	62,12 (5,50)	21	62,81 (4,16)
Monat 9	26	61,31 (7,14)	17	61,53 (5,00)
Monat 12	22	60,18 (7,34)	18	63,06 (3,67)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	64,50 (3,97)	252	64,91 (4,59)
Monat 3	225	62,23 (5,30)	222	62,91 (5,35)
Monat 6	239	62,56 (5,74)	229	62,19 (5,78)
Monat 9	206	61,72 (6,59)	195	61,85 (5,73)
Monat 12	201	61,28 (6,37)	197	61,56 (5,97)

Anhang Tabelle B-7 PROMIS-29 Scores pro Domäne

PROMIS-29	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Körperliche Funktionsfähigkeit:				
Ausgangswert	284	49,74 (4,59)	276	48,88 (4,38)
Monat 3	252	50,29 (4,65)	243	50,16 (4,64)
Monat 6	263	50,25 (4,64)	250	49,77 (4,59)
Monat 9	232	50,29 (4,71)	212	49,87 (4,55)
Monat 12	223	50,24 (4,65)	215	49,73 (4,54)
Patient*innen mit IV Vertrag				
Ausgangswert	32	49,86 (4,62)	24	47,03 (3,75)
Monat 3	27	50,71 (4,74)	21	48,15 (4,27)
Monat 6	24	49,20 (4,28)	21	48,39 (4,15)
Monat 9	26	49,85 (4,27)	17	48,74 (4,43)
Monat 12	22	48,83 (4,43)	18	47,11 (3,94)
Patient*innen ohne IV Vertrag				
Ausgangswert	252	49,72 (4,47)	252	49,05 (4,44)
Monat 3	225	50,24 (4,64)	222	50,34 (4,68)
Monat 6	239	50,36 (4,67)	229	49,90 (4,63)
Monat 9	206	50,35 (4,76)	195	49,96 (4,56)
Monat 12	201	50,40 (4,68)	197	49,97 (4,60)
Angst:				
Ausgangswert	284	55,31 (3,20)	276	55,92 (3,12)
Monat 3	252	52,89 (3,48)	243	52,78 (3,50)
Monat 6	263	52,66 (3,59)	250	52,65 (3,60)
Monat 9	232	52,56 (3,63)	212	53,07 (3,49)
Monat 12	223	52,42 (3,62)	215	53,11 (3,55)
Patient*innen mit IV Vertrag				
Ausgangswert	32	57,44 (2,96)	24	56,67 (3,03)
Monat 3	27	54,92 (3,36)	21	54,80 (3,41)
Monat 6	24	54,77 (3,38)	21	54,06 (3,57)
Monat 9	26	52,88 (3,61)	17	53,58 (3,54)
Monat 12	22	54,04 (3,34)	18	58,28 (3,16)
Patient*innen ohne IV Vertrag				
Ausgangswert	252	55,04 (3,23)	252	55,85 (3,13)
Monat 3	225	52,65 (3,50)	222	52,59 (3,51)
Monat 6	239	52,45 (3,61)	229	52,52 (3,60)
Monat 9	206	52,52 (3,63)	195	53,03 (3,49)
Monat 12	201	52,24 (3,65)	197	52,64 (3,59)
Depressivität:				
Ausgangswert	284	54,95 (3,11)	276	55,36 (2,97)
Monat 3	252	52,44 (3,57)	243	53,27 (3,36)
Monat 6	263	52,46 (3,62)	250	53,01 (3,39)
Monat 9	232	52,13 (3,68)	212	53,47 (3,35)
Monat 12	223	52,04 (3,66)	215	53,44 (3,42)

Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	56,58 (2,98)	24	57,54 (2,71)
Monat 3	27	54,90 (3,39)	21	54,93 (3,39)
Monat 6	24	54,44 (3,28)	21	56,09 (3,04)
Monat 9	26	54,72 (3,01)	17	56,35 (3,13)
Monat 12	22	54,35 (2,98)	18	58,28 (2,87)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	54,74 (3,12)	252	55,15 (2,99)
Monat 3	225	52,15 (3,59)	222	53,11 (3,36)
Monat 6	239	52,26 (3,66)	229	52,72 (3,43)
Monat 9	206	51,80 (3,77)	195	53,22 (3,37)
Monat 12	201	51,78 (3,73)	197	52,99 (3,47)
Erschöpfung:				
Ausgangswert	284	55,96 (2,61)	276	56,61 (2,50)
Monat 3	252	54,82 (2,59)	243	55,42 (2,63)
Monat 6	263	55,46 (2,67)	250	55,27 (2,66)
Monat 9	232	55,79 (2,62)	212	56,24 (2,64)
Monat 12	223	55,40 (2,67)	215	55,77 (2,62)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	57,33 (2,57)	24	61,08 (2,40)
Monat 3	27	56,09 (2,62)	21	56,98 (2,61)
Monat 6	24	57,21 (2,70)	21	56,10 (2,84)
Monat 9	26	58,73 (2,48)	17	55,78 (2,65)
Monat 12	22	55,07 (2,48)	18	57,84 (2,76)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	55,78 (2,61)	252	56,18 (2,51)
Monat 3	225	54,66 (2,58)	222	55,27 (2,63)
Monat 6	239	55,29 (2,67)	229	55,20 (2,64)
Monat 9	206	55,42 (2,64)	195	56,28 (2,64)
Monat 12	201	55,44 (2,69)	197	55,58 (2,61)
Schlafbeeinträchtigung:				
Ausgangswert	284	51,01 (3,42)	276	51,24 (3,42)
Monat 3	252	50,69 (3,43)	243	50,90 (3,42)
Monat 6	263	50,76 (3,42)	250	51,45 (3,42)
Monat 9	232	51,07 (3,42)	212	50,54 (3,43)
Monat 12	223	51,25 (3,41)	215	51,18 (3,42)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	50,45 (3,43)	24	51,22 (3,41)
Monat 3	27	49,43 (3,44)	21	50,65 (3,41)
Monat 6	24	49,71 (3,43)	21	51,59 (3,41)
Monat 9	26	48,94 (3,45)	17	49,98 (3,43)
Monat 12	22	50,68 (3,44)	18	52,14 (3,42)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	51,08 (3,41)	252	51,24 (3,42)

Monat 3	225	50,84 (3,42)	222	50,92 (3,42)
Monat 6	239	50,87 (3,42)	229	51,44 (3,42)
Monat 9	206	51,33 (3,42)	195	50,59 (3,43)
Monat 12	201	51,31 (3,41)	197	51,08 (3,42)
Beeinträchtigung durch Schmerzen:				
Ausgangswert	284	61,86 (2,11)	276	61,58 (2,13)
Monat 3	252	59,22 (2,33)	243	59,54 (2,26)
Monat 6	263	59,23 (2,26)	250	59,90 (2,24)
Monat 9	232	58,28 (2,41)	212	58,96 (2,48)
Monat 12	223	57,38 (2,45)	215	59,54 (2,34)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	62,17 (2,27)	24	62,03 (1,83)
Monat 3	27	58,94 (2,46)	21	61,74 (1,99)
Monat 6	24	58,82 (2,11)	21	58,61 (2,29)
Monat 9	26	59,44 (2,19)	17	60,42 (2,22)
Monat 12	22	58,15 (2,63)	18	61,23 (2,20)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	61,82 (2,09)	252	61,54 (2,15)
Monat 3	225	59,26 (2,32)	222	59,33 (2,28)
Monat 6	239	59,27 (2,28)	229	60,02 (2,23)
Monat 9	206	58,14 (2,44)	195	58,83 (2,50)
Monat 12	201	57,30 (2,43)	197	59,39 (2,35)
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten:				
Ausgangswert	284	47,55 (2,35)	276	47,03 (2,31)
Monat 3	252	49,74 (2,64)	243	48,86 (2,58)
Monat 6	263	49,36 (2,55)	250	48,56 (2,56)
Monat 9	232	49,51 (2,61)	212	48,71 (2,58)
Monat 12	223	49,89 (2,69)	215	48,20 (2,52)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	32	46,04 (2,31)	24	43,78 (2,12)
Monat 3	27	46,81 (2,36)	21	45,35 (2,15)
Monat 6	24	46,83 (2,18)	21	46,24 (2,39)
Monat 9	26	47,30 (2,37)	17	45,70 (2,32)
Monat 12	22	48,64 (2,56)	18	44,93 (2,16)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
Ausgangswert	252	44,93 (2,16)	252	47,34 (2,32)
Monat 3	225	50,09 (2,68)	222	49,19 (2,62)
Monat 6	239	49,62 (2,58)	229	48,78 (2,58)
Monat 9	206	49,79 (2,64)	195	48,97 (2,60)
Monat 12	201	50,03 (2,70)	197	48,49 (2,55)
Schmerzintensität:				
Ausgangswert	284	5,83 (2,00)	276	5,84 (1,89)
Monat 3	252	5,08 (2,15)	243	5,07 (2,18)
Monat 6	263	5,06 (2,25)	250	5,33 (2,13)
Monat 9	232	5,11 (2,26)	212	4,88 (2,33)
Monat 12	223	4,79 (2,10)	215	5,19 (2,22)

Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	32	5,69 (2,19)	252	6,17 (1,58)
Monat 3	27	4,93 (2,15)	222	5,24 (2,45)
Monat 6	24	5,08 (1,84)	229	5,19 (2,68)
Monat 9	26	5,00 (2,06)	195	4,94 (2,38)
Monat 12	22	4,68 (2,06)	197	5,39 (2,45)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	252	5,85 (1,98)	252	5,81 (1,92)
Monat 3	225	5,10 (2,15)	222	5,05 (2,16)
Monat 6	239	5,05 (2,29)	229	5,34 (2,08)
Monat 9	206	5,12 (2,29)	195	4,88 (2,33)
Monat 12	201	4,80 (2,11)	197	5,17 (2,20)

Anhang Tabelle B-8 MARS-D Score

MARS-D Score	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	284	22,73 (2,56)	276	23,01 (2,63)
Monat 3	252	23,00 (2,37)	243	22,84 (3,02)
Monat 6	263	22,98 (2,48)	250	23,17 (2,30)
Monat 9	232	23,24 (2,27)	212	23,25 (2,13)
Monat 12	223	23,22 (2,48)	215	23,00 (2,90)
Patient*innen mit IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	32	22,25 (2,95)	24	22,92 (1,95)
Monat 3	27	22,78 (2,55)	21	23,33 (2,39)
Monat 6	24	23,46 (1,62)	21	23,38 (1,40)
Monat 9	26	23,50 (2,06)	17	23,06 (1,78)
Monat 12	22	23,14 (1,98)	18	23,06 (2,34)
Patient*innen ohne IV Vertrag	Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
	N	Durchschnitt (SD)	N	Durchschnitt (SD)
Ausgangswert	252	22,79 (2,51)	252	23,02 (2,69)
Monat 3	225	23,03 (2,36)	222	22,80 (3,07)
Monat 6	239	22,93 (2,55)	229	23,15 (2,36)
Monat 9	206	23,20 (2,29)	195	23,27 (2,16)
Monat 12	201	23,23 (2,53)	197	23,00 (2,95)

Anhang 6: Detaillierte Ergebnisse der Wirtschaftlichkeitsanalyse

I. Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
AU-Tage	Arbeitsunfähigkeitstage
ICD	International Classification of Diseases
IG	Interventionsgruppe
ITT	Intention-to-Treat
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
Max	Maximum
Min	Minimum
PP	Per-Protokoll
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“

II. Abbildungsverzeichnis

Anhang Abbildung A-1 Verteilung der einzelnen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie	9
Anhang Abbildung A-2 Verteilung der einzelnen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor Einschreibung und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie und pro IV-Vertrag Teilnahme.....	10
Anhang Abbildung A-3 Verteilung der einzelnen kopfschmerzspezifischen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor Einschreibung und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie.....	11
Anhang Abbildung A-4 Verteilung der einzelnen kopfschmerzspezifischen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor Einschreibung in die Studie und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie und pro IV-Vertrag Teilnahme.....	11

III. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Merkmale der analysierte Patient*innen	1
Anhang Tabelle A-2 Stationäre Leistungen	2
Anhang Tabelle A-3 Kopfschmerzspezifische stationäre Leistungen	2
Anhang Tabelle A-4 Rehabilitationsleistungen	3
Anhang Tabelle A-5 Ambulante Leistungen	3
Anhang Tabelle A-6 Ambulante Arztbesuche nach Fachgebiet	4
Anhang Tabelle A-7 Kopfschmerzspezifische ambulante Leistungen	4
Anhang Tabelle A-8 Arzneimittelverordnungen	5
Anhang Tabelle A-9 Kopfschmerzspezifische Arzneimittelverordnungen	5
Anhang Tabelle A-10 Heilmittelleistungen.....	5
Anhang Tabelle A-11 Hilfsmittelleistungen.....	6
Anhang Tabelle A-12 AU Tage 6 Monate vor und nach der Studie.....	7
Anhang Tabelle A-13 AU Tage 6 Monate vor und nach der Studie (PP-Population)	8
Anhang Tabelle A-14 Kosten nach Kategorie 6 Monats vor und nach Einschreibung in die Studie (€)	12
Anhang Tabelle A-15 Gesamtkosten nach IV Vertrag 6 Monats vor und nach Einschreibung in die Studie (€)	13
Anhang Tabelle A-16 Gesamtkosten nach IV Vertrag 6 Monate vor und nach Einschreibung in die Studie (€) (PP-Population)	14
Anhang Tabelle B-1 Kopfschmerzspezifische ATC-Codes.....	15
Anhang Tabelle B-2 Fachgruppencodierung für ambulante Leistungen	16
Anhang Tabelle B-3 Kopfschmerzspezifische ICD-10 Codes	16
Anhang Tabelle B-4 Kosten mit Krankentransportleistungen 6 Monate vor und nach Einschreibung in die Studie (€).....	17
Anhang Tabelle B-5 Kosten nach Kategorie und pro Quartal (€)	18

A Detaillierte Ergebnisse der Wirtschaftlichkeitsanalyse

A.1. Basischarakteristika der Patient*innen, die bei einer der beteiligten gesetzlichen Krankenkasse versichert sind

Das Durchschnittsalter der KG zu Beginn der Studie betrug 43,5 Jahre mit einer Standardabweichung von 10,7 Jahren. Der Mittelwert der IG betrug 41,6 (SD = 11,2 Jahre). Die Patient*innen, für die die Routinedaten zur Verfügung standen, waren im Durchschnitt etwas älter als die Gesamtstudienpopulation (42,6 Jahre versus 41,6 Jahre).

Es wurden nur Patient*innen berücksichtigt, die die Studie nicht vor Monat 6 abgebrochen haben. Dies wurde derart gehandhabt, da die Endpunkte, die Routinedaten verwenden, die Ergebnisse im Zeitraum von sechs Monaten vor und nach Beginn der Studie vergleichen.

Anhang Tabelle A-1 Merkmale der analysierte Patient*innen

Merkmale	Insgesamt (n = 209)	Interventionsgruppe (n = 106)	Kontrollgruppe (n = 103)
Alter			
Durchschnitt (SD)	42,6 (11,0)	41,6 (11,2)	43,5 (10,7)
Median [Min; Max]	42,0 [19,0; 70,0]	41,5 [20,0; 70,0]	43,0 [19,0; 67,0]
Geschlecht (%)			
Weiblich	181 (86,6%)	90 (84,9%)	91 (88,3%)
Männlich	28 (13,4%)	16 (15,1%)	12 (11,7%)
Versicherungsstatus (%)			
Mitglied	172 (82,3%)	89 (84,0%)	83 (80,6%)
Familie	8 (3,8%)	5 (4,7%)	3 (2,9%)
Rentner*in	4 (1,9%)	3 (2,8%)	1 (1,0%)
Fehlend	25 (12,0%)	9 (8,5%)	16 (15,5%)
Beitragsgruppe (%)			
pflichtig	175 (83,7%)	88 (83,0%)	87 (84,5%)
freiwillig	18 (8,6%)	9 (8,5%)	9 (8,7%)
mitversichert	10 (4,8%)	6 (5,7%)	4 (3,9%)
Fehlend	6 (2,9%)	3 (2,8%)	3 (2,9%)
Anzahl Versichertentage mit Berufsunfähigkeit / Erwerbsunfähigkeit			
Durchschnitt (SD)	11,7 (63,0)	10,5 (61,4)	13,1 (65,1)
Median [Min; Max]	0 [0; 366]	0 [0; 366]	0 [0; 366]
Fehlend	74 (35,4%)	36 (34,0%)	38 (36,9%)

Max - Maximum

Min - Minimum

SD - Standardabweichung

A.2. Leistungen

A.2.1. Stationäre Leistungen

Anhang Tabelle A-2 Stationäre Leistungen

Stationäre Leistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	6	14	8	10
Patient*innen mit IV Vertrag	1	9	1	1
Patient*innen ohne IV Vertrag	5	5	7	9

In den sechs Monaten vor Teilnahme der Patient*innen an der Studie gab es nur drei stationäre Fälle, die mit Kopfschmerzen verbunden werden konnten. In den sechs Monaten nach Beginn der Studie gab es einen stationären Fall, der mit Kopfschmerzen verbunden werden konnte. Es gab also zu allen untersuchten Zeitpunkten und für beide Gruppen sehr wenig stationäre Fälle, die mit Kopfschmerzen in Verbindung gebracht werden konnten.

Die kopfschmerzspezifischen Leistungen wurden anhand von zuvor definierten International Classification of Diseases-10 (ICD-10)-Codes aus allen Leistungen herausgefiltert (Anhang Tabelle B-3).

Anhang Tabelle A-3 Kopfschmerzspezifische stationäre Leistungen

Kopfschmerzspezifische stationäre Leistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	3	1	0	0
Patient*innen mit IV Vertrag	0	1	0	0
Patient*innen ohne IV Vertrag	3	0	0	0

A.2.2. Rehabilitationsleistungen

In den sechs Monaten vor Teilnahme der Patient*innen an der Studie gab es nur fünf Rehabilitations-Fälle. Es gab nur sechs Fälle 6 Monate nach Beginn der Teilnahme an der Studie.

Anhang Tabelle A-4 Rehabilitationsleistungen

Rehabilitationsleistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	4	3	1	3
Patient*innen mit IV Vertrag	0	1	0	0
Patient*innen ohne IV Vertrag	4	2	1	3

A.2.3. Ambulante Leistungen

Die Patient*innen der IG gingen in den 6 Monaten vor der Teilnahme an SMARTGEM durchschnittlich 6,42-mal (SD = 4,78) zum niedergelassenen Arzt/zur niedergelassenen Ärztin. In den folgenden 6 Monaten stieg die Zahl der Arztbesuche auf durchschnittlich 6,84 Besuche (SD = 4,70). Für die Patient*innen der KG stieg ebenfalls die Zahl der Arztbesuche von durchschnittlich 6,79 Besuchen (SD = 4,47) 6 Monate vor Teilnahme an der Studie auf 7,44 (SD = 4,33) 6 Monate nach Beginn der Teilnahme an der Studie.

Anhang Tabelle A-5 Ambulante Leistungen

Ambulante Leistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	681	725	699	766
Patient*innen mit IV Vertrag	134	145	31	81
Patient*innen ohne IV Vertrag	547	580	668	685

Anhang Tabelle A-6 Ambulante Arztbesuche nach Fachgebiet

Arztbesuche nach Fachgebiet (Anzahl der erbrachten Leistungen, Anteil)	Interventionsgruppe (n = 106) Arztbesuche (n = 1406)		Kontrollgruppe (n = 103) Arztbesuche (n = 1466)	
	6 Monate lang vor Einschreibung Arztbesuche (n = 681)	6 Monate lang nach Einschreibung Arztbesuche (n = 725)	6 Monate lang vor Einschreibung Arztbesuche (n = 699)	6 Monate lang nach Einschreibung Arztbesuche (n = 766)
Allgemeinmediziner*in (Hausarzt/Hausärztin)	132 (19,4%)	139 (19,2%)	117 (16,7%)	128 (16,7%)
Prakt. Arzt/Ärztin (Hausarzt/Hausärztin)	7 (1,0%)	7 (1,0%)	19 (2,7%)	21 (2,7%)
Internist*in (Hausarzt/Hausärztin)	62 (9,1%)	72 (9,9%)	41 (5,9%)	51 (6,6%)
Anästhesiologie	0 (0,0%)	2 (0,3%)	14 (2,0%)	13 (1,7%)
Gynäkol. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin	1 (0,1%)	0 (0,0%)	1 (0,1%)	3 (0,4%)
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde	30 (4,4%)	15 (2,1%)	24 (3,4%)	22 (2,9%)
Neurochirurgie	2 (0,3%)	0 (0,0%)	3 (0,4%)	5 (0,7%)
Neurologie	44 (6,5%)	63 (8,7%)	50 (7,2%)	69 (9,0%)
Andere	403 (59,2%)	427 (58,9%)	430 (61,5%)	454 (59,3%)

In den sechs Monaten vor Teilnahme der Patient*innen an der Studie gab es 48 (Mittelwert = 0,45, SD = 1,17) ambulante Leistungen in der IG, die mit Kopfschmerzen verbunden werden konnten. In den sechs Monaten nach Beginn der Studie gab es 30 (Mittelwert = 0,28, SD = 0,74) Fälle in der IG, die mit Kopfschmerzen verbunden werden konnten. Wie in der IG sanken auch in der KG die absoluten Zahlen und der Durchschnitt der Leistungen von 54 (Mittelwert = 0,52, SD = 1,05) Fällen vor Teilnahme der Patient*innen an der Studie auf 44 (Mittelwert = 0,43, SD = 0,81) Fälle in den sechs Monaten nach Beginn der Studie.

Die wichtigsten Fachgebiete für Migränepatient*innen wurden anhand von zuvor definierten ICD-10-Codes aus allen Leistungen herausgefiltert (Anhang Tabelle B-3).

Anhang Tabelle A-7 Kopfschmerzspezifische ambulante Leistungen

Kopfschmerzspezifische ambulante Leistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	48	30	54	44
Patient*innen mit IV Vertrag	13	1	7	5
Patient*innen ohne IV Vertrag	35	29	47	39

A.2.4. Arzneimittelverordnungen

In den zwei Quartalen vor Studieneinschluss wies die IG weniger Verordnungen auf als die KG.

Anhang Tabelle A-8 Arzneimittelverordnungen

Arzneimittelverordnungen (Anzahl der erbrachten Verordnungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	597	738	635	824
Patient*innen mit IV Vertrag	97	134	26	61
Patient*innen ohne IV Vertrag	500	604	609	763

Anhang Tabelle A-9 Kopfschmerzspezifische Arzneimittelverordnungen

Kopfschmerzspezifische Arzneimittelverordnungen (Anzahl der erbrachten Verordnungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	289	371	300	403
Patient*innen mit IV Vertrag	36	67	12	35
Patient*innen ohne IV Vertrag	253	304	288	368

A.2.5. Heilmittelleistungen

Bei den Heilmitteln waren die Leistungen in den 6 Monaten vor Teilnahme in der IG (Anzahl = 368, Mittelwert = 3,47, SD = 8,20) höher als in der KG (Anzahl = 270, Mittelwert = 2,62, SD = 6,27). Erst 6 Monate nach der Teilnahme lagen die Heilmittelleistungen in der KG über denen der IG (Anzahl = 451, Mittelwert = 4,38, SD = 8,84 vs. Anzahl = 271, Mittelwert = 2,56, SD = 5,64).

Anhang Tabelle A-10 Heilmittelleistungen

Heilmittelleistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	368	271	270	451
Patient*innen mit IV Vertrag	55	46	46	97
Patient*innen ohne IV Vertrag	313	225	224	354

A.2.6. Hilfsmittelleistungen

Die Anzahl der Leistungen vor Teilnahme war in der IG (Anzahl = 24, Mittelwert = 0,23, SD = 0,96) und der KG (Anzahl = 24, Mittelwert = 0,23, SD = 0,72) gleich. In den 6 Monaten nach Beginn der Studienteilnahme waren die Leistungen in der IG etwas höher (Anzahl = 40, Mittelwert = 0,38, SD = 1,40 vs. Anzahl = 32, Mittelwert = 0,31, SD = 0,84).

Hilfsmittelleistungen (Anzahl der erbrachten Leistungen)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Insgesamt	24	40	24	32
Patient*innen mit IV Vertrag	3	1	2	8
Patient*innen ohne IV Vertrag	21	39	22	24

A.2.7. Krankentransportleistungen

Insgesamt gab es über alle analysierten Zeitpunkte und in beiden Gruppen wenig Patient*innen, bei denen Transportkosten anfielen (Anhang Tabelle B-4). Krankentransportleistungen wurden nicht als Teil der Gesamtkosten betrachtet (siehe Evaluationskonzept).

A.2.8. AU-Tage

Neben der Veränderung der Kosten wurde des Weiteren untersucht, wie sich die Entwicklung von AU-Tagen von SMARTGEM Patient*innen darstellt.

Reduktion der AU-Tage im 6 Monatszeitraum.

Die Anzahl der AU-Tage in der IG sind im Durchschnitt von 19,54 AU-Tagen (SD = 59,86) 6 Monate vor der Studienteilnahme auf 11,66 Tage (SD = 26,46) 6 Monate nach Studienbeginn gesunken. In der KG ist die Anzahl der AU-Tage im Durchschnitt von 19,03 AU-Tagen (SD = 64,38) 6 Monate vor der Studienteilnahme auf 15,95 Tage (SD = 63,54) 6 Monate nach der Studienteilnahme gesunken. Der Unterschied der AU-Tage im Zeitraum von 6 Monaten vor und nach Studienbeginn und zwischen den Gruppen betrug -4,30 und war statistisch nicht signifikant ($p = 0,52$, 95% KI = [-17,32; 8,72]). Der Test wurde mit einer linearen Regression durchgeführt.

Anhang Tabelle A-12 AU Tage 6 Monate vor und nach der Studie

AU-Tage (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Insgesamt	106	19,54 (59,86)	11,66 (23,46)	103	19,03 (64,38)	15,95 (63,54)	-4,30 (-17,32; 8,72)	0,52
Patient*innen mit IV Vertrag	19	32,79 (87,10)	10,53 (16,73)	10	73,80 (152,64)	48,40 (123,78)	*	*
Patient*innen ohne IV Vertrag	87	16,64 (52,35)	11,91 (24,76)	93	13,14 (44,21)	12,46 (53,39)	-0,78 (-13,17; 11,61)	0,90

AU - Arbeitsunfähigkeit; SD - Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen war zu gering, um Tests mit einer linearen Regression mit mehreren Kovariablen durchzuführen

Anhang Tabelle A-13 AU Tage 6 Monate vor und nach der Studie (PP-Population)

AU-Tage (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Insgesamt	53	25,00 (64,58)	13,60 (20,37)	61	7,79 (13,74)	14,59 (52,81)	18,20 (-3,42; 39,82)	0,10
Patient*innen mit IV Vertrag	12	38,50 (101,48)	14,66 (22,14)	5	2,40 (4,34)	96,80 (169,16)	*	*
Patient*innen ohne IV Vertrag	41	21,05 (50,19)	14,66 (22,14)	56	8,27 (14,21)	7,25 (17,10)	5,37 (-7,89; 18,63)	0,43

AU - Arbeitsunfähigkeit

SD - Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen war zu gering, um Tests mit einer linearen Regression mit mehreren Kovariablen durchzuführen

A.2.9. Gesamtkrankheitskosten

Die Gesamtkosten setzen sich aus den Kosten für Leistungen im ambulanten und stationären Bereich, Arznei-, Heil- und Hilfsmittel sowie Rehabilitationsleistungen zusammen.

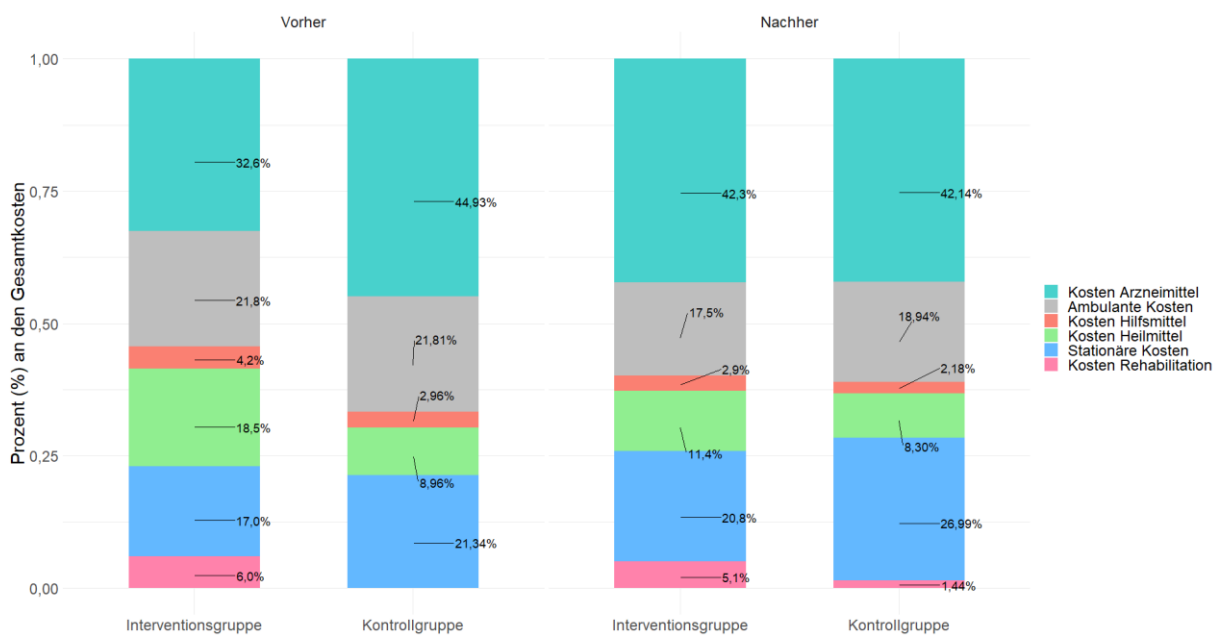
In der IG betragen die Gesamtkosten 460,83 € (SD = 986,19) im zweiten Quartale vor der Intervention und 648,82 € (SD = 1.474,16) ein Quartal vor dem Studienbeginn. Ein Quartal nach dem Studienbeginn beliefen sich die Gesamtkosten der IG auf 699,55 € (SD = 1.136,15) und nach zwei Quartalen auf 900,83 € (SD = 1.622,74).

Die Gesamtkosten in der KG lagen im zweiten Quartale vor dem Studieneinschluss bei 929,13 € (SD = 2957,67) und bei 601,64 € (SD = 1.409,26) ein Quartal vor Studieneinschluss. Nach einem Quartal lagen die Gesamtkosten in der KG bei 799,16 € (SD = 1.594,54) und nach zwei Quartalen bei 1.031,15 € (SD = 1907,40).

Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Die Gesamtkosten vor Studieneinschluss im ersten Halbjahr betragen in der IG 1.109,65 € (SD = 2.000,46) und in der KG 1.530,77 € (SD = 3.638,58). Die Gesamtkosten nach Studieneinschluss im ersten Halbjahr betragen in der IG 1.600,37 € (SD = 2.368,90) und in der KG 1.830,31 € (SD = 2.757,88). Dies bedeutete eine Kostendifferenz – zugunsten der Intervention – von -52,38 € ($p = 0,87$, 95% KI = [-669,92; 565,15]).

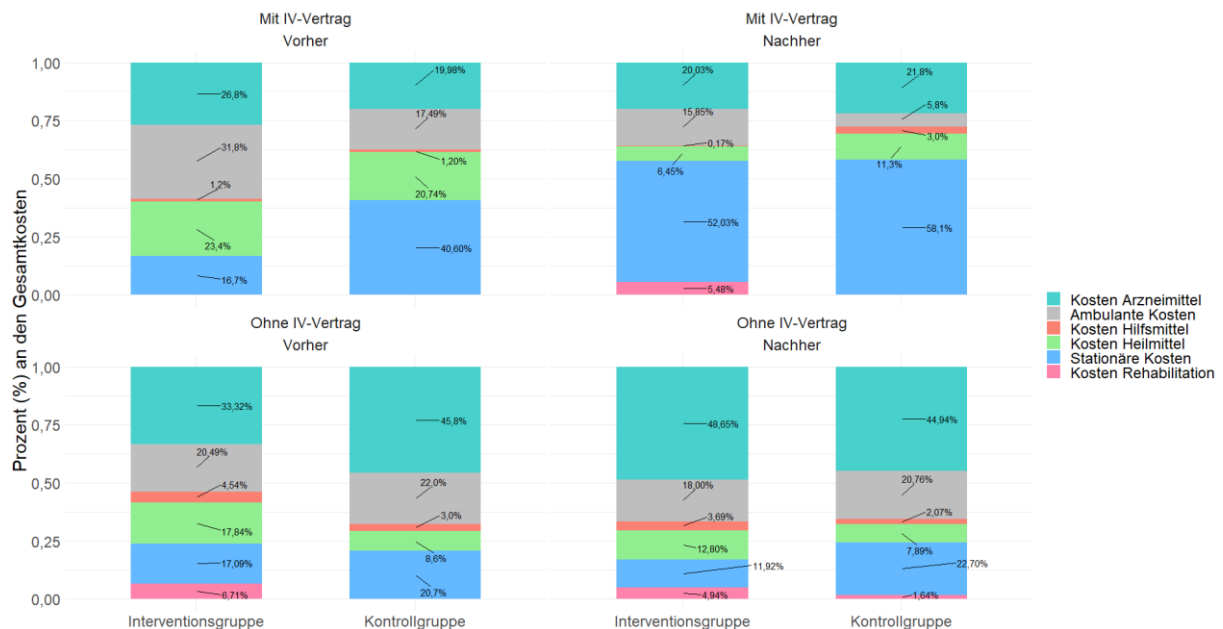
Den höchsten Ressourcenverbrauch in beiden Gruppen machten Arzneimittel- sowie ambulante Kosten aus. Im ersten Halbjahr nach Studieneinschluss stieg der Anteil der Arzneimittelkosten an den Gesamtkosten in der IG im Vergleich mit dem Halbjahr vor dem Studieneinschluss. In beiden Gruppen stieg der Anteil der stationären Kosten, während der Anteil der ambulanten Kosten sank.



Anhang Abbildung A-1 Verteilung der einzelnen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie

Im ersten halben Jahr vor Eintritt in die Studie war die Aufteilung der Kostenkategorien für Patient*innen mit und ohne IV-Vertrag sehr unterschiedlich. Bei den Patient*innen in der KG

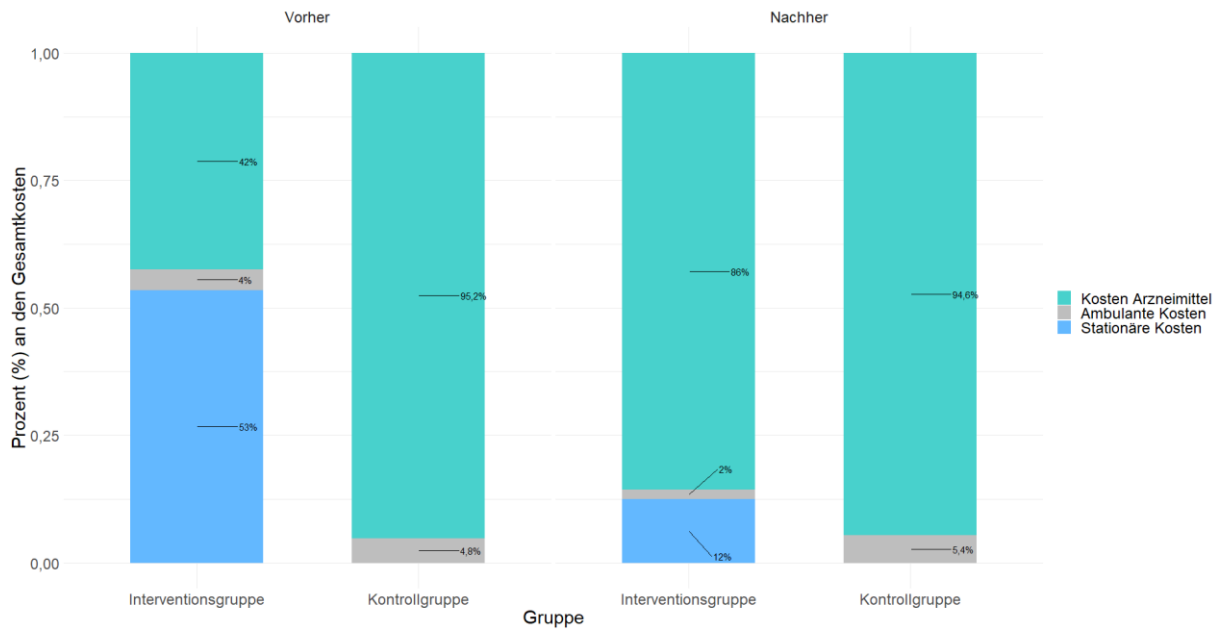
mit IV-Vertrag machten die stationären Kosten einen erheblichen Anteil an den Gesamtkosten aus (40,60%), während bei den Patient*innen in der KG ohne IV-Vertrag die stationären Kosten 20,68 % ausmachten (20 Prozentpunkte weniger als der Anteil an den Gesamtkosten bei den Patient*innen in der KG mit IV-Vertrag). Im ersten halben Jahr nach Eintritt in die Studie war die Aufteilung der Kostenkategorien für Patient*innen mit und ohne IV-Vertrag noch sehr unterschiedlich. Diese Unterschiede lassen sich möglicherweise durch die geringe Zahl der analysierten Patient*innen mit IV-Vertrag erklären.



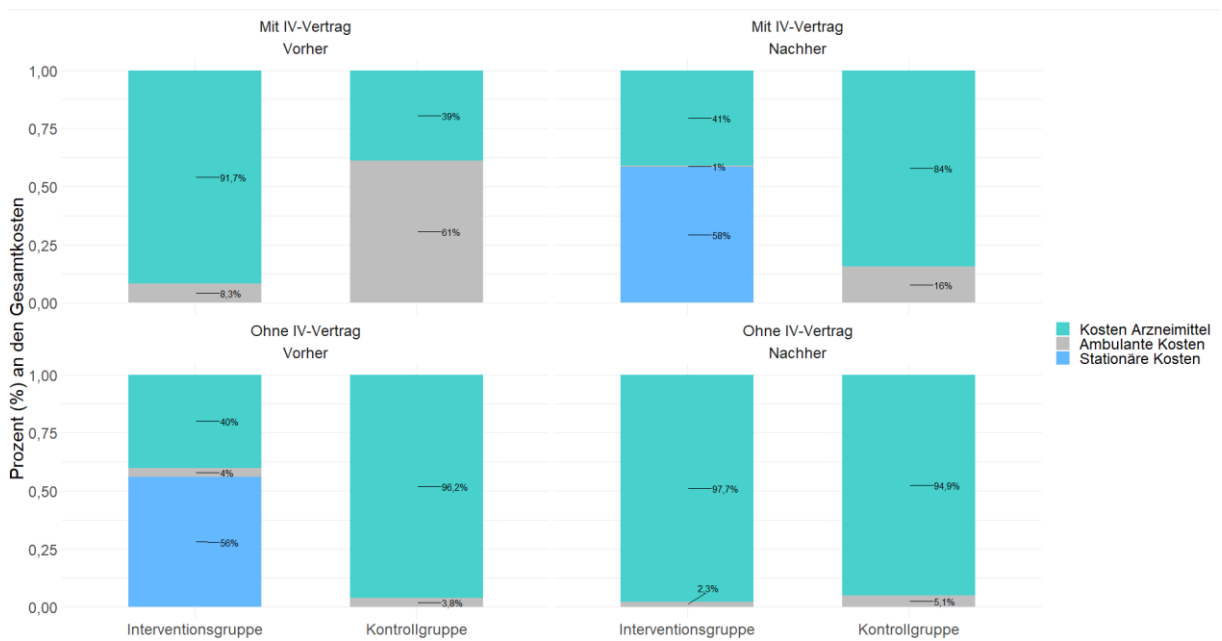
Anhang Abbildung A-2 Verteilung der einzelnen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor Einschreibung und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie und pro IV-Vertrag Teilnahme

Kopfschmerzspezifische Kosten

Die kopfschmerzspezifischen Kosten für ambulante und stationäre Behandlung sowie die Kosten für Arzneimittel wurden ebenso analysiert. Es gab nur drei Patient*innen, alle aus der IG, bei denen kopfschmerzspezifische stationäre Kosten im ersten halben Jahr vor Eintritt in die Studie anfielen. Allerdings waren diese Kosten im Vergleich zu den gesamten Arzneimittelkosten und den ambulanten Kosten sehr hoch (53,50%). In den ersten sechs Monaten nach Studieneintritt gab es nur einen Patienten/eine Patientin aus der IG, der/die kopfschmerzspezifische stationäre Kosten aufwies. Patient*innen aus der KG verursachten in den sechs Monaten vor und nach Studieneintritt keine kopfschmerzspezifischen stationären Kosten.



Anhang Abbildung A-3 Verteilung der einzelnen kopfschmerzspezifischen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor Einschreibung und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie



Anhang Abbildung A-4 Verteilung der einzelnen kopfschmerzspezifischen Kostenkategorien an den Gesamtkosten 6 Monate vor Einschreibung in die Studie und 6 Monate nach Einschreibung in die Studie und pro IV-Vertrag Teilnahme

Anhang Tabelle A-14 Kosten nach Kategorie 6 Monats vor und nach Einschreibung in die Studie (€)

Kosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe (n = 106)		Kontrollgruppe (n = 103)		Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
ambulante ärztliche Kosten	241,59 (409,82)	280,49 (497,84)	333,82 (580,24)	346,74 (525,05)	-	-
Arzneimittel	361,61 (1131,35)	677,09 (1327,89)	687,80 (2868,85)	771,30 (1360,71)	-	-
Heilmittel	204,94 (586,86)	182,28 (551,71)	137,17 (340,93)	151,98 (375,00)	-	-
Hilfsmittel	46,29 (310,30)	46,53 (211,98)	45,36 (227,88)	39,89 (178,35)	-	-
Rehabilitation	66,06 (476,89)	80,95 (486,16)	0,00 (0,00)	26,42 (263,12)	-	-
stationäre Kosten	189,16 (885,78)	333,05 (1182,18)	326,61 (1791,91)	493,97 (2114,24)	-	-
Gesamtkosten	1109,65 (2000,46)	1600,37 (2368,90)	1530,77 (3638,58)	1830,31 (2757,88)	-52,38 (-669,92; 565,15)	0,87

SD - Standardabweichung

Anhang Tabelle A-15 Gesamtkosten nach IV Vertrag 6 Monats vor und nach Einschreibung in die Studie (€)

Gesamtkosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Patient*innen mit IV Vertrag	19	698,77 (833,53)	1978,52 (3199,77)	10	517,60 (708,41)	2283,31 (4077,12)	*	*
Patient*innen ohne IV Vertrag	87	1199,38 (2166,82)	1517,79 (2161,02)	93	1639,71 (3808,63)	1781,60 (2604,18)	-73,93 (- 661,74; 513,87)	0,80

SD - Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen war zu gering, um Tests mit einer linearen Regression durchzuführen

Anhang Tabelle A-16 Gesamtkosten nach IV Vertrag 6 Monate vor und nach Einschreibung in die Studie (€) (PP-Population)

Gesamtkosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Insgesamt	53	1177,11 (2090,49)	1903,27 (2618,75)	61	1265,13 (2223,10)	1739,42 (2383,30)	-251,88 (-1202,39; 698,63)	0,60
Patient*innen mit IV Vertrag	12	864,97 (954,64)	2565,98 (3843,65)	5	481,89 (475,38)	4021,76 (5456,51)	*	*
Patient*innen ohne IV Vertrag	41	1268,47 (2322,24)	1709,31 (2163,83)	56	1335,06 (2305,27)	1535,64 (1874,91)	-240,27 (-1052,82; 572,28)	0,56

SD - Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen war zu gering, um Tests mit einer linearen Regression mit mehreren Kovariablen durchzuführen

B Weitere Information für die Wirtschaftlichkeitsanalyse

Anhang Tabelle B-1 Kopfschmerzspezifische ATC-Codes

ATC-Code	Beschreibung
C07AA05	Propranolol (0,16 g O)
C07AB02	Metoprolol (0,15 g O bezogen auf Metoprololtartrat)
C07AB07	Bisoprolol (10 mg O bezogen auf Bisoprololhemifumarat)
C08CA08	Nitrendipin (20 mg O)
C08CA13	Lercanidipin (10 mg O)
M01AE	Propionsäure-Derivate
M01AE01	Ibuprofen (1,2 g O,P,R; 0,4 g O,R Kinder DDD)
M01AE02	Naproxen (0,5 g O,R)
M01AE51	Ibuprofen, Kombinationen
N02BA01	Acetylsalicylsäure (3 g O,R; 1 g bezogen auf Lysinacetylsalicylat; 0,3 g O Kinder DDD)
N02BA51	Acetylsäure, Kombinationen exkl. Psycholeptika (3 g O bezogen auf Acetylsalicylsäure)
N02BB01	Phenazon (3 g O; 3 g R)
N02BB02	Metamizol-Natrium (3 g O,P,R; 0,75 g O,R Kinder DDD)
N02BE01	Paracetamol (3 g O,P,R; 0,375 g R Säuglings DDD; 0,75 g O,R Kinder DDD)
N02BE51	Paracetamol, Kombinationen exkl. Psycholeptika
N02BH20	N02BH= homöopathische und anthroposophische Analgetika und Antipyretika → N02BH20= Kombinationen
N02CC01	Sumatriptan (20 mg N; 50 mg O; 6 mg P; 25 mg R)
N02CC02	Naratriptan (2,5 mg O)
N02CC03	Zolmitriptan (2,5 mg N, O)
N02CC04	Rizatriptan (10 mg O)
N02CC05	Almotriptan (12,5 mg O)
N02CC06	Eletriptan (40 mg O)
N02CC07	Frovatriptan (2,5 mg O)
N02CD01	Erenumab (2,5 mg P)
N02CD02	Galcanezumab (4 mg P)
N02CD03	Fremanezumab (7,5 mg P)
N02CX12	Topiramat (0,1 g O)
N03AG01	Valproinsäure (1,5 g O,P,R)
N06AB03	Fluoxetin (20 mg O)
N06AB04	Citalopram (20 mg O,P)
N06AB06	Sertralin (50 mg O)
N06AB10	Escitalopram (10mg O)

Anhang Tabelle B-2 Fachgruppencodierung für ambulante Leistungen

Fachgruppencodierung	Beschreibung
01	Allgemeinmediziner*in (Hausarzt/Hausärztin)
02	Prakt.Arzt/Ärztin (Hausarzt/Hausärztin)
03	Internist*in (Hausarzt/Hausärztin)
04	Anästhesiologie
16	Gynäkol. Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
19	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
52	Neurochirurgie
53	Neurologie

Anhang Tabelle B-3 Kopfschmerzspezifische ICD-10 Codes

ICD-10 Code	Beschreibung
B77Z	Kopfschmerzen
G43	Migräne
G44.0	Cluster-Kopfschmerz
G44.2	Spannungskopfschmerz Inklusive: Chronischer Spannungskopfschmerz, Episodischer Spannungskopfschmerz, Spannungskopfschmerz o.n.A.
G44.4	Arzneimittelinduzierter Kopfschmerz, anderenorts nicht klassifiziert
R51	Kopfschmerzen

Anhang Tabelle B-4 Kosten mit Krankentransportleistungen 6 Monate vor und nach Einschreibung in die Studie (€)

Kosten mit Krankentransportleistungen	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe		
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung
Mittelwert (SD)	106	21,49 (143,22)	49,21 (326,32)	103	7,64 (74,20)	8,95 (57,94)
Patient*innen mit IV Vertrag:						
Mittelwert (SD)	19	0,00 (0,00)	23,42 (102,09)	10	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Patient*innen ohne IV Vertrag:						
Mittelwert (SD)	87	26,18 (157,86)	54,84 (357,28)	93	8,46 (78,08)	9,91 (60,93)

SD - Standardabweichung

Anhang Tabelle B-5 Kosten nach Kategorie und pro Quartal (€)

Mittelwert (SD)	Interventionsgruppe (n = 106)					Kontrollgruppe (n = 103)				
	- 2 Q	- 1 Q	Einschrei bequartal	1 Q	2 Q	- 2 Q	- 1 Q	Einschreibe quartal	1 Q	2 Q
ambulante ärztliche Kosten	106,20 (188,68)	135,39 (244,42)	99,56 (165,14)	149,37 (304,37)	131,11 (224,14)	169,66 (299,56)	164,16 (292,85)	112,01 (228,54)	170,06 (267,18)	176,68 (286,70)
Arzneimittel	117,94 (397,54)	243,66 (818,89)	264,55 (599,37)	308,29 (719,64)	368,80 (771,84)	462,34 (2392,96)	225,46 (911,14)	234,59 (615,89)	301,88 (560,72)	469,41 (928,32)
Heilmittel	82,11 (283,92)	122,83 (357,48)	96,14 (342,95)	90,31 (292,07)	91,97 (318,30)	59,46 (177,98)	77,72 (232,16)	39,06 (123,32)	79,25 (233,24)	72,73 (180,58)
Hilfsmittel	17,06 (116,20)	29,23 (249,53)	264,90 (2206,15)	28,15 (180,45)	18,38 (111,66)	41,23 (226,87)	4,13 (28,28)	10,89 (50,70)	19,57 (151,56)	20,32 (98,15)
Rehabilitation	37,55 (386,63)	28,51 (283,03)	0,00 (0,00)	30,16 (310,47)	50,79 (378,23)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	26,42 (263,12)	0,00 (0,00)
stationäre Kosten	99,96 (662,29)	89,20 (603,30)	135,92 (867,04)	93,27 (395,48)	239,78 (998,01)	196,44 (1555,48)	130,17 (918,17)	62,07 (629,92)	201,96 (1380,16)	292,01 (1553,22)
Gesamtkosten	460,83 (986,19)	648,82 (1474,16)	861,07 (2733,74)	699,55 (1136,15)	900,83 (1622,74)	929,13 (2957,67)	601,64 (1409,26)	458,62 (985,75)	799,16 (1594,54)	1031,15 (1907,40)

-2 Q - 2 Quartale vor Teilnahme

-1 Q - Quartal vor Teilnahme

SD - Standardabweichung

2 Q - 2 Quartale nach Teilnahme

1 Q - 1 Quartal nach Teilnahme

Anhang 7: Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse

I. Abkürzungsverzeichnis

CM	Chronische Migräne
CMMU	Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch
CMOMU	Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch
EM	Episodische Migräne
HIT-6	Headache Impact Test
HEM	Hochfrequente episodische Migräne
IG	Interventionsgruppe
IV	Integrierte Versorgung
KG	Kontrollgruppe
KI	Konfidenzintervall
MEM	Mittelfrequente episodische Migräne
Max	Maximum
Min	Minimum
PROMIS	Patient Reported Outcome Measurement Information System
SD	Standardabweichung
SMARTGEM	Innovationsfonds „Smartphone-gestützte Migränetherapie“

II. Tabellenverzeichnis

Anhang Tabelle A-1 Subgruppenanalyse Responders.....	3
Anhang Tabelle A-2 Subgruppenanalyse Kopfschmerztag.....	4
Anhang Tabelle A-3 Subgruppenanalyse HIT-6.....	5
Anhang Tabelle A-4 Subgruppenanalyse PROMIS-29.....	6
Anhang Tabelle A-5 Subgruppenanalyse Gesamtkosten.....	10
Anhang Tabelle A-6 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische Arzneimittelkosten.....	11
Anhang Tabelle A-7 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische ambulante Kosten.....	12
Anhang Tabelle A-8 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische stationäre Kosten.....	13
Anhang Tabelle A-9 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische ambulante Leistung.....	14
Anhang Tabelle A-10 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische stationäre Leistung.....	15
Anhang Tabelle A-11 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische ambulante Rettungsstellenbesuche.....	16

A Detaillierte Ergebnisse der Subgruppenanalyse

Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und im Vergleich zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Chronifizierungssubgruppen war sehr gering und statistisch nicht signifikant. Die Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppen waren gering und statistisch nicht signifikant, was nicht auf einen unterschiedlichen Behandlungseffekt zwischen den Subgruppen hindeutet (Anhang Tabelle A-1).

Reduktion der Kopfschmerztage/Monat im Monat 6 im Vergleich zum Ausgangswert und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen innerhalb der Chronifizierungssubgruppen war gering und statistisch nicht signifikant. Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen für Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne ohne Medikamentenübergebrauch im Vergleich zu Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch wies die (absolute) höchste Effektgröße auf (Anhang Tabelle A-2). Sie betrug -2,63 ($p = 0,40$; 95% KI = [-8,75; 3,48]), was darauf hinweist, dass die Patient*innen ohne Medikamentenübergebrauch in der IG eine höhere Reduktion der Kopfschmerztage haben könnten als die Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch in der KG. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße insbesondere bei Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch sehr klein war und der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Verbesserung der Migräne bezogenen Einschränkung gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 im Fragebogen zur Selbsteinschätzung HIT-6 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Innerhalb der Subgruppe der Patient*innen mit hochfrequenter Migräne zu Beginn der Studie nahm die durch Kopfschmerzen verursachte Beeinträchtigung bei den Patient*innen der KG stärker ab als bei den Patient*innen der IG: 2,29 ($p = 0,02$; 95% KI = [0,19; 2,47]) (Anhang Tabelle A-3). Obwohl dieser Effekt statistisch signifikant ist, muss dieses Ergebnis mit Vorsicht interpretiert werden. Dies liegt daran, dass im Rahmen der Subgruppenanalysen eine große Anzahl von Tests durchgeführt wurde und das Signifikanzniveau nicht angepasst wurde. So ist dieser Unterschied bei einem Signifikanzniveau von 0,05 statistisch signifikant, wäre es aber nicht, wenn das Signifikanzniveau an die Anzahl der durchgeführten Tests angepasst würde.

Die Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppen für Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne ohne Medikamentenübergebrauch im Vergleich zu Patient*innen in der Gruppe der chronischen Migräne mit Medikamentenübergebrauch betrug 3,66 ($p = 0,15$; 95% KI = [-1,38; 8,70]), was darauf hinweist, dass der Behandlungseffekt in diesen Subgruppen heterogen sein kann. Dieses Ergebnis ist jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße insbesondere bei Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch sehr klein war und der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Verbesserung der Lebensqualität gemessen anhand der Änderung der Punktwerte vom Ausgangswert zu Monat 6 im Fragebogen zur Selbsteinschätzung PROMIS-29 und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Da der PROMIS-29-Fragebogen mehrere Dimensionen enthält, mussten viele statistische Tests durchgeführt werden.

Innerhalb der Subgruppe der Patient*innen mit mittelfrequenter Migräne zu Beginn der Studie nahm die Angst bei den Patient*innen der KG stärker ab als bei Patient*innen der IG (Effektgröße = 2,30; $p = 0,02$; KI 95% = [0,38; 5,13]) (Anhang Tabelle A-4).

Obwohl die Ergebnisse dieser Tests bei $p = 0,05$ statistisch signifikant sind, sind diese jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Stichprobengröße insbesondere bei Patient*innen mit Medikamentenübergebrauch sehr klein war und der Unterschied statistisch nicht signifikant war.

Reduktion der Gesamtkrankheitskosten im 6-Monats-Beobachtungszeitraum und zwischen Patient*innen in der IG und Patient*innen in der KG.

Da kein Behandlungseffekt zwischen Subgruppen und innerhalb einer Subgruppe statistisch signifikant war, wurden die Subgruppen nach krankheitsspezifischen Kosten analysiert, und da die krankheitsspezifischen Kosten keine eindeutige Aussage geliefert haben, wurden die Subgruppen auch nach krankheitsspezifischer Inanspruchnahme analysiert. Aufgrund der sehr geringen Anzahl von Beobachtungen bzw. nicht genügend Variation in den Daten (zum Beispiel, wenn alle Beobachtungen Null waren) war es nicht möglich, statistische Tests für alle verschiedenen krankheitsspezifischen Leistungen durchzuführen.

Anhang Tabelle A-1 Subgruppenanalyse Responders

Responders*	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	227	72 (31,72%)		212	71 (33,49%)		0,08	0,77
MEM	88	27 (30,68%)		64	19 (29,69%)		0,00	1,00
HEM	139	45 (32,37%)		148	52 (35,14%)		0,14	0,71
MEM vs. HEM	-	-			-		0,11 (-0,69; 0,93)	0,79
CM	75	24 (32,00%)		75	23 (30,67%)		0,00	1,00
CMOMU	59	18 (30,51%)		65	18 (27,69%)		0,02	0,88
CMMU	16	6 (37,50%)		10	5 (50,00%)		†	†
CMOMU vs. CMMU	-	-		-	-		0,22 (-0,65; 1,09)	0,62
EM vs. CM	-	-		-	-		-0,12 (-0,92; 0,68)	0,76

CM – Chronische Migräne

HEM – Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU – Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

* Anzahl der Patient*innen mit mindestens 50%-iger Reduktion der Migränetage/Monat

† Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

EM – Episodische Migräne

MEM – Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU – Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-2 Subgruppenanalyse Kopfschmerztage

Kopfschmerz- tage/Mona- t (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	227	9,68 (2,89)	7,31 (4,18)	212	10,07 (2,80)	7,58 (4,50)	0,26 (-0,71; 0,92)	0,80
MEM	88	7,15 (1,71)	5,73 (3,58)	64	7,36 (1,68)	6,28 (3,76)	-0,56 (-1,55; 0,87)	0,58
HEM	139	11,29 (2,28)	8,31 (4,23)	148	11,24 (2,34)	8,15 (4,68)	0,21 (-0,94; 1,16)	0,84
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-0,59 (-2,23; 1,04)	0,47
CM	75	19,83 (4,08)	14,27 (7,80)	75	21,00 (4,45)	15,25 (8,45)	0,16 (-2,12; 2,50)	0,87
CMOMU	59	19,90 (4,24)	14,59 (7,68)	65	21,03 (4,56)	15,72 (8,38)	0,00 (-2,44; 2,45)	1,00
CMMU	16	19,56 (3,54)	13,06 (8,37)	10	20,80 (3,82)	12,20 (8,74)	0,61 (-5,12; 9,32)	0,55
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-2,09 (-8,34; 4,16)	0,51
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	0,17 (-1,72; 2,07)	0,86

CM – Chronische Migräne

HEM – Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU – Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

EM – Episodische Migräne

MEM – Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU – Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-3 Subgruppenanalyse HIT-6

HIT-6 (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	198	64,4 (3,96)	62,4 (5,44)	189	64,8 (4,87)	62,1 (5,80)	1,43 (-0,27; 1,72)	0,15
MEM	78	64,3 (3,70)	61,8 (6,07)	55	63,2 (4,80)	61,5 (5,54)	-0,82 (-2,62; 1,09)	0,42
HEM	120	64,4 (4,14)	62,8 (4,97)	134	65,4 (4,77)	62,3 (5,90)	2,53 (0,32; 2,58)	0,01
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-1,57 (-3,61; 0,46)	0,13
CM	66	64,9 (3,84)	63,0 (6,48)	62	64,8 (3,18)	62,7 (5,27)	0,22 (-1,61; 2,02)	0,82
CMOMU	52	64,5 (3,94)	63,7 (5,76)	55	64,9 (3,00)	62,9 (5,38)	1,23 (-0,69; 2,95)	0,22
CMMU	14	66,4 (3,15)	60,6 (8,50)	7	63,9 (4,56)	61,0 (4,28)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	3,66 (-1,38; 8,70)	0,15
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	0,37 (-1,58; 2,32)	0,71

CM – Chronische Migräne

HEM – Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU – Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

EM – Episodische Migräne

MEM – Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU – Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-4 Subgruppenanalyse PROMIS-29

PROMIS-29 (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	Ausgangswert	Monat 6	N	Ausgangswert	Monat 6	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
Körperliche Funktionsfähigkeit								
EM	198	51,1 (7,10)	51,3 (6,68)	189	49,7 (7,84)	50,1 (7,53)	-0,14 (-1,46; 1,28)	0,89
MEM	78	52,1 (6,22)	53,1 (5,74)	55	50,7 (7,92)	51,8 (6,64)	-0,05 (-2,62; 2,48)	0,96
HEM	120	50,4 (7,57)	50,2 (7,01)	134	49,3 (7,80)	49,3 (7,77)	-0,35 (-1,92; 1,35)	0,73
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,35 (-2,13; 2,83)	0,78
CM	66	46,0 (6,59)	47,1 (8,14)	62	46,8 (8,26)	49,0 (8,69)	-0,91 (-3,38; 1,25)	0,36
CMOMU	52	45,6 (6,46)	46,7 (8,24)	55	46,4 (8,39)	48,6 (8,94)	-0,87 (-3,67; 1,44)	
CMMU	14	47,2 (7,15)	48,5 (7,91)	7	50,3 (6,60)	52,4 (5,78)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	0,35 (-6,02; 6,72)	0,91
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	1,90 (-0,52; 4,33)	0,12
Angst								
EM	198	54,6 (7,75)	52,4 (8,46)	189	55,4 (7,86)	51,9 (8,86)	1,82 (-0,10; 2,65)	0,07
MEM	78	52,3 (7,27)	50,7 (8,36)	55	54,6 (8,18)	50,2 (8,67)	2,30 (0,38; 5,13)	0,02
HEM	120	56,1 (7,70)	53,5 (8,37)	134	55,8 (7,73)	52,6 (8,87)	0,61 (-1,16; 2,19)	0,55
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,35 (-2,13; 2,83)	0,78
CM	66	56,6 (8,13)	53,4 (9,71)	62	57,0 (7,86)	54,8 (8,56)	-0,79 (-3,38; 1,46)	0,43
CMOMU	52	56,2 (8,46)	53,0 (10,60)	55	57,7 (7,90)	55,4 (8,44)	-0,70 (-3,40; 1,62)	0,49
CMMU	14	58,0 (6,85)	54,9 (5,34)	7	51,9 (5,64)	50,5 (8,93)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	0,35 (-6,02; 6,72)	0,91
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	2,14 (-0,50; 4,77)	0,11
Depressivität								
EM	198	53,9 (8,30)	51,6 (8,59)	189	54,6 (7,89)	52,5 (8,56)	-0,27 (-1,70; 1,30)	0,79
MEM	78	51,4 (7,86)	50,1 (8,18)	55	52,9 (6,82)	50,8 (7,86)	0,56 (-1,87; 3,35)	0,57
HEM	120	55,6 (8,19)	52,5 (8,75)	134	55,3 (8,21)	53,1 (8,78)	-0,89 (-2,72; 1,02)	0,37

MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,94 (-2,01; 3,89)	0,53
CM	66	56,7 (8,91)	55,1 (11,11)	62	56,9 (8,05)	54,7 (9,02)	0,46 (-2,06; 3,29)	0,65
CMOMU	52	55,9 (9,23)	55,1 (11,10)	55	57,4 (7,80)	55,4 (9,02)	0,86 (-1,48; 3,75)	0,39
CMMU	14	59,6 (7,14)	55,2 (11,20)	7	53,1 (9,57)	49,0 (7,19)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-0,07 (-7,59; 7,44)	0,99
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-0,97 (-3,81; 1,86)	0,50
Erschöpfung								
EM	198	54,8 (8,74)	54,3 (9,55)	189	55,5 (8,07)	54,3 (10,10)	0,73 (-1,08; 2,37)	0,47
MEM	78	52,7 (8,40)	52,7 (9,25)	55	53,0 (8,02)	52,1 (8,26)	0,59 (-2,20; 4,07)	0,56
HEM	120	56,2 (8,71)	55,4 (9,63)	134	56,5 (7,90)	55,3 (10,6)	0,38 (-1,68; 2,49)	0,71
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,50 (-2,97; 3,96)	0,78
CM	66	58,7 (9,90)	59,1 (11,20)	62	58,4 (7,91)	58,2 (9,65)	0,41 (-2,37; 3,60)	0,68
CMOMU	52	57,6 (10,00)	58,8 (11,40)	55	58,8 (7,87)	59,2 (9,50)	0,47 (-2,52; 4,06)	0,64
CMMU	14	63,0 (8,31)	60,4 (10,50)	7	56,0 (8,38)	50,7 (7,72)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-4,20 (-12,37; 3,96)	0,31
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-0,29 (-3,56; 2,98)	0,86
Schlafbeeinträchtigung								
EM	198	50,7 (4,51)	50,5 (4,47)	189	51,2 (4,63)	51,1 (5,16)	-0,41 (-1,20; 0,78)	0,68
MEM	78	50,2 (4,37)	50,3 (5,03)	55	51,1 (4,69)	49,9 (4,33)	1,55 (-0,35; 2,84)	0,13
HEM	120	51,1 (4,58)	50,6 (4,08)	134	51,2 (4,62)	51,6 (5,41)	-1,37 (-2,16; 0,39)	0,17
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	1,70 (-0,13; 3,53)	0,07
CM	66	51,6 (5,22)	51,6 (4,83)	62	51,8 (5,05)	52,5 (4,83)	-0,74 (-2,62; 1,20)	0,46
CMOMU	52	51,8 (5,27)	51,8 (5,00)	55	52,1 (5,06)	52,8 (4,86)	-0,67 (-2,81; 1,39)	0,50
CMMU	14	50,9 (5,18)	50,8 (4,23)	7	49,9 (4,91)	50,5 (4,45)	*	*
CMOMU	-	-	-	-	-	-	-0,79 (-5,21; 3,63)	0,73

vs. CMMU									
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-	0,37 (-1,37; 2,11)	0,68
Beeinträchtigung durch Schmerzen									
EM	198	61,1 (6,91)	58,5 (7,77)	189	60,6 (7,38)	58,9 (7,84)	-1,11 (-2,57; 0,71)	0,27	
MEM	78	60,4 (7,50)	57,8 (8,52)	55	58,5 (7,88)	56,9 (8,03)	-0,63 (-4,21; 2,17)	0,53	
HEM	120	61,6 (6,48)	58,9 (7,24)	134	61,5 (7,00)	59,8 (7,63)	-0,94 (-2,80; 0,99)	0,35	
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,93 (-2,13; 3,99)	0,55	
CM	66	63,5 (6,26)	61,5 (7,37)	62	63,7 (5,12)	62,8 (6,48)	-0,96 (-3,08; 1,07)	0,34	
CMOMU	52	62,9 (6,42)	61,7 (7,77)	55	64,0 (5,08)	63,1 (6,52)	-0,29 (-2,51; 1,87)	0,77	
CMMU	14	65,6 (5,31)	60,6 (5,81)	7	61,8 (5,48)	59,7 (5,64)	*	*	
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	1,21 (-4,49; 6,90)	0,68	
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	0,44 (-2,31; 3,20)	0,75	
Teilhabe an sozialen Rollen und Aktivitäten									
EM	198	48,8 (6,87)	50,0 (7,73)	189	47,9 (6,51)	49,4 (8,12)	-0,38 (-1,53; 1,04)	0,71	
MEM	78	50,3 (6,71)	51,8 (8,20)	55	49,1 (7,02)	51,4 (7,91)	-0,68 (-3,22; 1,58)	0,50	
HEM	120	47,7 (6,80)	48,9 (7,21)	134	47,4 (6,25)	48,6 (8,10)	0,07 (-1,57; 1,46)	0,94	
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-0,51 (-3,14; 2,12)	0,70	
CM	66	44,9 (5,62)	47,3 (8,06)	62	44,5 (6,57)	45,9 (8,26)	0,92 (-1,24; 3,36)	0,36	
CMOMU	52	45,1 (5,95)	46,8 (8,05)	55	44,0 (6,17)	45,0 (7,78)	0,64 (-1,67; 3,27)	0,52	
CMMU	14	44,2 (4,28)	48,9 (8,16)	7	48,9 (8,44)	53,1 (8,92)	*	*	
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	1,48 (-4,99; 7,96)	0,65	
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-1,18 (-3,70; 1,33)	0,36	
Schmerzintensität									
EM	198	5,58 (2,03)	4,78 (2,23)	189	5,60 (1,94)	5,14 (2,19)	-1,42 (-0,80; 0,13)	0,16	
MEM	78	5,32 (2,35)	4,47 (2,35)	55	5,22 (2,05)	4,84 (2,44)	-1,02 (-1,37; 0,44)	0,31	
HEM	120	5,75 (1,77)	4,97 (2,13)	134	5,76 (1,88)	5,26 (2,07)	-0,99 (-0,82; 0,27)	0,32	
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-0,12 (-0,99; 0,75)	0,78	
CM	66	6,45 (1,82)	5,89 (2,08)	62	6,35 (1,64)	5,90 (1,84)	-0,31 (-0,80; 0,59)	0,76	

CMOMU	52	6,37 (1,88)	6,00 (2,14)	55	6,42 (1,66)	5,87 (1,86)	0,45 (-0,61; 0,97)	0,65
CMMU	14	6,79 (1,63)	5,50 (1,87)	7	5,86 (1,46)	6,14 (1,77)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	1,26 (-0,52; 3,04)	0,16
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-0,30 (-1,09; 0,50)	0,46

CM – Chronische Migräne

HEM – Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU – Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

EM – Episodische Migräne

MEM – Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU – Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

* Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

Anhang Tabelle A-5 Subgruppenanalyse Gesamtkosten

Gesamtkosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p- Wert
EM	88	925,49 (1593,98)	1498,84 (2351,37)	75	1714,74 (4171,08)	2018,85 (3106,63)	269,23 (-730,79; 1269,25)	0,59
MEM	31	570,36 (852,97)	1031,74 (1550,01)	21	789,91 (1935,33)	1304,32 (3036,58)	-53,03 (-1795,58; 1689,52)	0,95
HEM	57	1118,63 (1857,34)	1752,87 (2667,59)	54	2074,39 (4733,64)	2296,73 (3116,83)	411,91 (-854,24; 1678,05)	0,52
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-212,79 (-1660,93; 1235,34)	0,77
CM	18	2010,01 (3268,13)	2096,78 (2459,85)	28	1038,00 (1409,24)	1325,27 (1385,23)	-200,49 (-1186,21; 785,22)	0,68
CMOMU	14	2283,77 (3677,58)	2222,18 (2741,84)	25	1078,56 (1482,77)	1216,87 (1395,63)	-199,90 (-1398,20; 998,41)	0,73
CMMU	4	1051,83 (585,73)	1657,87 (1175,35)	3	700,02 (485,08)	2228,61 (1077,11)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	714,11 (-938,69; 2366,92)	0,40
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-556,95 (-2089,35; 975,44)	0,47

CM – Chronische Migräne

HEM – Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU – Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

EM – Episodische Migräne

MEM – Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU – Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-6 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische Arzneimittelkosten

Kopfschmerzspezifische Arzneimittelkosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	88	105,63 (254,01)	395,48 (949,56)	75	457,83 (2611,87)	433,06 (995,31)	314,62 (-342,63; 971,87)	0,34
MEM	31	58,12 (68,77)	280,37 (835,58)	21	35,27 (33,35)	274,89 (1003,28)	-17,37 (-543,19; 508,45)	0,95
HEM	57	131,47 (309,47)	458,08 (1007,70)	54	622,16 (3070,21)	494,56 (994,77)	454,20 (-445,97; 1354,38)	0,32
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	23,16 (-568,12; 614,44)	0,94
CM	18	100,27 (137,49)	269,14 (511,78)	28	244,68 (662,59)	364,44 (844,14)	49,11 (-298,87; 397,10)	0,77
CMOMU	14	74,26 (134,53)	136,72 (154,25)	25	254,77 (700,74)	386,90 (892,52)	-69,67 (-360,69; 221,35)	0,63
CMMU	4	191,30 (120,35)	732,61 (1006,40)	3	160,56 (150,27)	177,25 (41,53)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-245,31 (-913,63; 423,01)	0,47
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	68,60 (-551,74; 688,94)	0,83

CM - Chronische Migräne

HEM - Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU - Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

EM - Episodische Migräne

MEM - Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-7 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische ambulante Kosten

Kopfschmerzspezifische ambulante Kosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	88	9,97 (47,52)	7,09 (31,77)	75	21,34 (67,88)	29,32 (116,50)	10,87 (-31,89; 10,16)	0,31
MEM	31	22,06 (77,62)	13,44 (47,44)	21	13,62 (47,97)	0,99 (3,25)	4,00 (-22,37; 30,38)	0,76
HEM	57	3,40 (12,44)	3,64 (18,11)	54	24,34 (74,38)	40,34 (136,03)	-15,76 (-42,84; 11,33)	0,25
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	13,75 (-23,63; 51,14)	0,47
CM	18	9,88 (17,97)	14,50 (48,20)	28	17,28 (52,01)	8,96 (28,51)	12,94 (-14,08; 39,96)	0,33
CMOMU	14	10,89 (19,50)	17,05 (54,57)	25	15,23 (52,04)	8,62 (29,64)	12,77 (-22,08; 47,62)	0,45
CMMU	4	6,34 (12,69)	5,57 (11,13)	3	34,34 (59,47)	11,79 (20,43)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	23,41 (-18,85; 65,66)	0,28
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-24,33 (-63,42; 14,76)	0,22

CM - Chronische Migräne

HEM - Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU - Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

* Anzahl der Beobachtungen zu gering bzw. nicht genügend Variation in den Daten, um Tests durchzuführen

EM - Episodische Migräne

MEM - Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-8 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische stationäre Kosten

Kopfschmerzspezifische stationäre Kosten (Mittelwert, SD)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	88	95,13 (689,62)	65,66 (615,96)	75	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-29,47 (-226,83; 167,89)	0,77
MEM	31	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	21	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	*	*
HEM	57	146,87 (855,05)	101,37 (765,34)	54	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-45,50 (-353,47; 262,47)	0,77
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-0,80 (-337,64; 177,90)	0,54
CM	18	311,78 (1322,76)	0,00 (0,00)	28	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-311,78 (-969,57; 346,02)	0,33
CMOMU	14	400,86 (1499,87)	0,00 (0,00)	25	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	-400,86 (-1266,86; 465,14)	0,34
CMMU	4	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	3	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-0,61 (-353,55; 232,55)	0,68
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	0,64 (-206,85; 334,82)	0,64

CM - Chronische Migräne

HEM - Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU - Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

SD – Standardabweichung

EM - Episodische Migräne

MEM - Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

* Nicht genügend Variation in den Daten, um Tests durchzuführen (alle Beobachtungen sind null)

Anhang Tabelle A-9 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische ambulante Leistung

Kopfschmerzspezifische ambulante Leistung (Anzahl)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	88	26	20	75	40	33	0,03 (-0,23; 0,28)	0,85
MEM	31	13	10	21	7	2	0,14 (-0,38; 0,66)	0,58
HEM	57	13	10	54	33	31	-0,02 (-0,32; 0,29)	0,92
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,41 (-0,03; 0,85)	0,07
CM	18	22	10	28	14	11	-0,56 (-1,72; 0,60)	0,32
CMOMU	14	20	8	25	12	10	-0,78 (-2,29; 0,73)	0,29
CMMU	4	2	2	3	2	1	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-0,03 (-0,54; 0,48)	0,91
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-0,06 (-0,53; 0,41)	0,81

CM - Chronische Migräne

HEM - Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU - Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

* Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

EM - Episodische Migräne

MEM - Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-10 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische stationäre Leistung

Kopfschmerzspezifische stationäre Leistung (Anzahl)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	88	2	1	75	0	0	-0,01 (-0,05; 0,03)	0,57
MEM	31	0	0	21	0	0	*	*
HEM	57	2	1	54	0	0	-0,02 (-0,02; 0,08)	0,57
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	-0,01 (-0,06; 0,03)	0,54
CM	18	1	0	28	0	0	-0,06 (-0,17; 0,06)	0,33
CMOMU	14	1	0	25	0	0	-0,07 (-0,23; 0,08)	0,34
CMMU	4	0	0	3	0	0	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-0,01 (-0,06; 0,04)	0,68
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	-0,01 (-0,04; 0,06)	0,64

CM - Chronische Migräne

HEM - Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU - Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

* Nicht genügend Variation in den Daten, um Tests durchzuführen (alle Beobachtungen sind null)

EM - Episodische Migräne

MEM - Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Anhang Tabelle A-11 Subgruppenanalyse kopfschmerzspezifische ambulante Rettungsstellenbesuche

Kopfschmerzspezifische ambulante Rettungsstellenbesuche (Anzahl)	Interventionsgruppe			Kontrollgruppe			Vergleich (Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe)	
	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	N	6 Monate lang vor Einschreibung	6 Monate lang nach Einschreibung	Effektschätzung (KI 95%)	p-Wert
EM	88	7	1	75	6	5	-0,05 (-0,17; 0,06)	0,36
MEM	31	3	0	21	2	0	-0,00 (-0,24; 0,24)	0,99
HEM	57	4	1	54	4	5	-0,07 (-0,21; 0,06)	0,30
MEM vs. HEM	-	-	-	-	-	-	0,09 (-0,08; 0,26)	0,28
CM	18	8	0	28	3	3	-0,44 (-1,01; 0,12)	0,11
CMOMU	14	6	0	25	3	3	-0,43 (-1,11; 0,25)	0,20
CMMU	4	2	0	3	0	0	*	*
CMOMU vs. CMMU	-	-	-	-	-	-	-0,10 (-0,29; 0,10)	0,32
EM vs. CM	-	-	-	-	-	-	0,09 (-0,09; 0,26)	0,34

CM - Chronische Migräne

HEM - Hochfrequente episodische Migräne

CMOMU - Chronische Migräne ohne Medikamentenübergebrauch

* Anzahl der Beobachtungen zu gering, um Tests durchzuführen

EM - Episodische Migräne

MEM - Mittelfrequente episodische Migräne

CMMU - Chronische Migräne mit Medikamentenübergebrauch

Danksagung

Der vorliegende Abschlussevaluationsbericht wurde im Zuge der wissenschaftlichen Begleitung und Auswertung des Innovationsfonds-Projektes „SMARTGEM – Smartphone-gestützte Migränetherapie“ für das Deutsche Zentrum für Luft- und Raumfahrt e.V. als Projektträger des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss verfasst. Der Bericht soll Erkenntnisse darüber liefern, inwiefern die Projektmaßnahmen von SMARTGEM das Potential zur Überführung in die gesetzlichen Krankenkassen in sich tragen.

Dieser Bericht wurde von Ana Sofia Oliveira Gonçalves, MSc, Muhammad Barghouth, MSc, und Prof. Dr. Dr. Tobias Kurth des Instituts für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin verfasst. Für die wertvolle Mitarbeit bei der statistischen Analyse bedanken wir uns ganz herzlich bei Marco Piccininni, PhD, Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin. Wir möchten uns auch bei Vanessa Voelskow, MSc und Kerstin Wainwright, MPH vom Institut für Public Health, Charité – Universitätsmedizin Berlin bedanken.

Ohne die Unterstützung und Kooperation einer Vielzahl von Personen hätte dieses Versorgungsprojekt und dessen Evaluation nicht durchgeführt werden können. Wir möchten uns ganz herzlich bei allen Mitgliedern und Partner*innen des Konsortiums sowie allen Projektteilnehmer*innen bedanken.