

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 22.10.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.3.1 Referenzliste für Modul 2.....	16

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Arzneimittel mit hoher/guter wissenschaftlicher Evidenz zur Migräneprophylaxe laut deutscher S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie ...	9
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Wirkmechanismus von Erenumab als CGRP-Rezeptor-Antagonist..... 8

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ACE	<i>angiotensin-converting-enzyme</i>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
AV	atrioventrikulär
CGRP	<i>calcitonin gene related peptide</i>
CLR	<i>calcitonin receptor-like receptor</i>
CMDh	<i>Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human</i>
GABA	<i>γ-Aminobutyric acid</i>
5-HT	5-Hydroxytryptamin
IgG2	Immunglobulin G2
PZN	Pharmazentralnummer
RAMP1	<i>receptor activity-modifying protein 1</i>
RCP	<i>receptor component protein</i>
SNAP-25	<i>synaptosomal-associated protein 25</i>
USA	<i>United States of America</i>

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

Innerhalb des Dossiers werden zur Bezeichnung des zu bewertenden Arzneimittels die Begriffe Aimovig®, Erenumab und AMG 334 synonym verwendet.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Erenumab
Handelsname:	Aimovig®
ATC-Code:	N02CX07

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14236568	EU/1/18/1293/001	70 mg	Packung mit 1 Fertigpen
14292176	EU/1/18/1293/002	70 mg	Bündelpackung mit 3 (3 x 1) Fertigpens

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Erenumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat und wird durch subkutane Injektionen alle vier Wochen verabreicht (1).

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen Rezeptor des Neuropeptids CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) bindet. Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges, welcher wesentlich zur Pathogenese der Migräne beiträgt, führt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Abnahme monatlicher Migränetage (2, 3).

Durch die gezielte Intervention am CGRP-Rezeptor des CGRP-Signalweges unterscheidet sich Erenumab von konventionellen, systemischen Prophylaxe-Therapien, die ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden. Somit können spezifisch und zielgerichtet Migräneattacken verhindert und dadurch die Anzahl von Migränetagen reduziert werden.

Aktuell wird davon ausgegangen, dass eine Migräneattacke bei genetisch anfälligen Personen mit einer Überaktivität von Nervenzellen im Hirnstamm beginnt (4, 5). Dabei wird die Stimulation des trigeminovaskulären Systems als einer der primären Schritte bei der Schmerzentstehung und dem Auftreten von Begleitsymptomen bei Migräneattacken angesehen. Die primären Komponenten einer Migräneattacke involvieren das Zusammenspiel von Hirnstamm, Cortex und trigeminovaskulärem System und hängen zudem mit dem Phänomen der kortikalen Streudepolarisierung (*cortical spreading depression*) zusammen (6). Das trigeminovaskuläre System ist bei Migräneattacken aktiviert und es erfolgt eine vermehrte Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide (CGRP und Substanz P) aus peripheren Nervenenden des Trigeminusnervs (5). Die Bindung von CGRP an die CGRP-Rezeptoren in den Blutgefäßwänden der Hinhaut verursacht eine Vasodilatation und gleichzeitig Sensibilisierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren in den Blutgefäßwänden. Das Pulsieren der erweiterten Blutgefäße wird zum Schmerzreiz, den die Patienten als pulsierend-hämmernden Migräneschmerz wahrnehmen, der sich bei körperlicher Anstrengung verstärkt. Darüber hinaus induziert die Freisetzung von CGRP und weiterer Mediatoren, wie Substanz P, eine neurogene

Entzündungsreaktion, die u.a. eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit Ödembildung hervorrufen kann (6).

In den letzten Jahren konnte auf unterschiedliche Weise gezeigt werden, dass CGRP eine potenziell maßgebliche Rolle in der Pathophysiologie der Migräne spielt und es somit einen vielversprechenden Ansatz für eine Migräne-spezifische Prophylaxe darstellen kann:

1. CGRP und CGRP-Rezeptoren werden im trigeminovaskulären System exprimiert (7-9) CGRP-Spiegel sind bei Migränepatienten während einer Attacke erhöht (10-12).
2. Der CGRP-Spiegel normalisiert sich nach einer Behandlung mit Triptanen als akute Migränemedikation, für die angenommen wird, dass sie die Aktivität des Trigemini durch Hemmung der Neuropeptid-Freisetzung (u.a. CGRP) unterbinden. Die Normalisierung der CGRP-Spiegel erfolgt dabei in zeitlichem Zusammenhang mit dem Nachlassen des Kopfschmerzes und der Minderung von weiteren Begleitsymptomen der Migräne (13, 14).
3. Eine CGRP-Infusion löst bei Migränepatienten eine Migräneattacke aus (15-17).
4. *small molecule* CGRP-Rezeptor-Antagonisten haben sich klinisch wirksam gezeigt in der akuten Migränebehandlung (18, 19).
5. CGRP-Rezeptor-Antagonisten und CGRP-Ligand-Antagonisten haben sich in der Migräneprävention als klinisch wirksam gezeigt (20-23).

Erenumab ist ein hochwirksamer und selektiver CGRP-Rezeptor-Antagonist

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper vom Isotyp IgG2, der durch subkutane Injektion alle vier Wochen verabreicht wird. Erenumab bindet mit hoher Affinität an den aus den beiden Untereinheiten „CLR“ (*calcitonin receptor-like receptor*) und „RAMP1“ (*receptor activity modifying protein 1*) zusammengesetzten CGRP-Rezeptor und blockiert diesen kompetitiv und reversibel (siehe Abbildung 1). Hierdurch erfolgt eine Hemmung der CGRP-induzierten Vasodilatation, eine Reduktion von CGRP-induzierten neurogenen Entzündungen sowie die Inhibition der Schmerzweiterleitung an das trigeminale Ganglion und den trigeminalen Nukleus (24-26). Die Blockierung der CGRP-Rezeptoren über einen längeren Zeitraum sollte somit der Aktivierung dieses Systems vorbeugen bzw. dieses regulieren und somit das Auftreten von Migräneattacken verhindern.

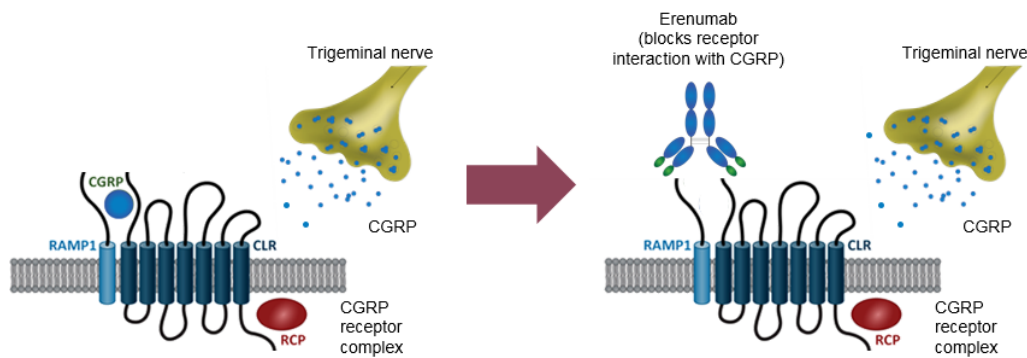


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Erenumab als CGRP-Rezeptor-Antagonist.

CLR: calcitonin receptor-like receptor, RAMP1: receptor activity-modifying protein 1, RCP: receptor component protein

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 2-3 gibt eine Übersicht der Arzneimittel, die gemäß der derzeit gültigen deutschen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie aufgrund der vorliegenden wissenschaftlichen Evidenz als Arzneimittel zur Migräneprophylaxe eingesetzt werden können (27). Diese Auswahl entspricht allen Arzneimitteln, die derzeit in Deutschland zugelassen sind. Gelistet ist zudem Valproinsäure, welche für die Migräneprophylaxe keine Zulassung, aber Verordnungsfähigkeit in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet aufweist (28).

Zusätzlich zu den in Tabelle 2-3 gelisteten Arzneimitteln, nennt die S1-Leitlinie folgende Arzneimittel mit einer geringen Evidenzlage: Bisoprolol, Opipramol, Acetylsalicylsäure, ACE-Hemmer (Lisinopril) und Sartane (Candesartan) (27). Diese Arzneimittel haben keine Zulassung für die Migräneprophylaxe in Deutschland und spielen nur eine geringere Bedeutung im Behandlungsalltag, so dass sie hier der Vollständigkeit halber genannt werden, ohne im Folgenden weiter darauf einzugehen.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Arzneimittel mit hoher/guter wissenschaftlicher Evidenz zur Migräneprophylaxe laut deutscher S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie

Substanzklasse und Substanz	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Dosierung	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen**
Betablocker				
Metoprolol	„Migräneprophylaxe“ (29)	50 – 200 mg / täglich	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus- Syndrom, Asthma bronchiale
Propranolol	„Migräneprophylaxe“ (30)	40 – 240 mg / täglich	S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, erektile Dysfunktion	R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Kalziumantagonist				
Flunarizin	„Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat.“ (31)	5 – 10 mg / täglich	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: Morbus Parkinson in der Familie
Antikonvulsiva				
Topiramate	„Topiramate ist indiziert bei Erwachsenen zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen nach sorgfältiger Abwägung möglicher alternativer Behandlungsmethoden“ (32)	25 – 100 mg / täglich	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen, Nierensteine, Depression S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom R: Depression, Angststörung, geringes Körpergewicht, Anorexie

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Substanzklasse und Substanz	Anwendungsgebiet laut Fachinformation	Dosierung	Nebenwirkungen*	Kontraindikationen**
Valproinsäure	Keine Zulassung in Deutschland, aber „Besonderheit der Verordnungsfähigkeit in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet“: „Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Verordnung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen“ (28)	500 – 1000 mg / täglich	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Frauen im gebärfähigen Alter ohne Kontrazeption, Alkoholmissbrauch
Muskelrelaxans				
Onabotulinumtoxin A	„Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben“ (33)	155 – 195 Einheiten	G: muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenmuskelschwäche	A: Myasthenia gravis R: Antikoagulation
Antidepressivum				
Amitriptylin	„zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen“ (34)	50 - 75 mg	H: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme H: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme	A: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom
*Nebenwirkungen gegliedert in: H= häufig, G = gelegentlich, S = selten **Kontraindikationen gegliedert in: A = absolut, R = relativ				

Für alle in Tabelle 2-3 gelisteten Arzneimittel gilt, dass sie ursprünglich einem anderen Indikationsgebiet entstammen und ihre Wirkung in der Migräneprophylaxe eher zufällig herausgefunden und anschließend in Studien untersucht wurde. Ihre genauen Wirkmechanismen in Bezug auf die Migräneprophylaxe sind oft nicht vollständig bekannt und eher unspezifisch. Bei dem Einsatz dieser Arzneimittel ist auf nicht unerhebliche Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten (siehe Tabelle 2-3). Diese führen dazu, dass ihr Einsatz für viele Patienten limitiert ist oder es zu frühen, hohen Abbruchraten während der Behandlung kommt (35, 36): Eine Studie zur Persistenz bei Migräneprophylaktika zeigte, dass nach sechs Monaten nur noch ein Viertel der Patienten auf Therapie sind, nach einem Jahr verringerte sich dieser Anteil weiter auf 14 % (37).

Erenumab stellt die erste spezifisch wirkende Therapie zur Migräneprophylaxe dar und weist im Vergleich zu anderen Migräneprophylaktika als Kontraindikation nur eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile auf. Weiterhin liegt das Nebenwirkungsprofil von Erenumab auf Placeboniveau (1). Da Erenumab nur alle 4 Wochen im Vergleich z. B. zu einer täglichen Gabe bei Topiramaten oder Beta-Blockern gegeben werden muss, ist zusätzlich von einer höheren Compliance auszugehen.

Betablocker: Metoprolol und Propranolol

Betablocker werden häufig für die Behandlung der Hypertension verschrieben und sind die am meisten eingesetzten Arzneimittel zur Migräneprophylaxe. Es gibt zahlreiche Studien, die die Wirksamkeit der verschiedenen Betablocker in diesem Bereich untersucht haben. In einer Vielzahl an Studien konnte die Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe für den selektiven Beta-1-Blocker Metoprolol und den nicht-selektiven Betablocker Propranolol gezeigt werden. Allerdings fehlen für Metoprolol Meta-Analysen und die vorhandene Evidenz kann kritisch gesehen werden, da Studien bereits aus den 1980er Jahren stammen (38, 39), kurze Studiendauern von unter zwölf Wochen aufweisen (40) oder die Ergebnisse durch Umstellung auf andere Arzneimittel möglicherweise verzerrt sind (41). Atenolol, Bisoprolol, Nadolol und Timolol scheinen auch wirksam zu sein - Betablocker mit intrinsischer sympathomimetischer Aktivität, wie z. B. Acebutolol oder Alprenolol, sind dagegen nicht wirksam (27, 42). In Deutschland sind nur zwei Betablocker für die Migräneprophylaxe zugelassen: Metoprolol und Propranolol.

Metoprolol ist ein schwach lipophiler Beta-Rezeptorenblocker mit relativer Beta-1-Selektivität („Kardioselektivität“). Propranolol ist ein lipophiler nicht-kardioselektiver Beta-Rezeptorenblocker und hemmt sowohl Beta-1- als auch Beta-2-Rezeptoren. Beide Substanzen sind ohne intrinsische sympathomimetische Aktivität und im Falle von Metoprolol mit nur schwach ausgeprägter membranstabilisierender Wirkung, wohingegen Propranolol eine membranstabilisierende Wirkung zeigt. Als klassische Wirkmechanismen sind für beide Substanzen bekannt, dass sie in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikotonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens, die AV-Überleitungsgeschwindigkeit und die Plasma-

Renin-Aktivität senken. Zudem können sie durch Hemmung von Beta-2-Rezeptoren eine Erhöhung des Tonus der glatten Muskulatur bewirken. Für Metoprolol ist zudem bekannt, dass es die Stimulation des Herzens durch Katecholamine vermindert (29).

Der genaue Wirkmechanismus von Betablockern in der Migräneprophylaxe ist nicht bekannt. Es wird vermutet, dass diese einen Effekt auf das zentrale katecholaminerge System und auf die Serotonin-Rezeptoren im Gehirn ausüben (43). Auf der anderen Seite sind in der Literatur auch Hinweise darauf zu finden, dass die Wirksamkeit auf eine Hemmung der beta-Adrenozeptoren des Zentralnervensystems zurückzuführen ist (44) und nicht auf eine Hemmung von Serotonin-Rezeptoren (45). Für Propranolol konnte gezeigt werden, dass es den Schwellenwert von Zellen des Kortex, eine „*cortical spreading depression*“ auszubilden, reduziert, was somit zudem die Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe erklären kann (27, 46).

Kalziumantagonisten: Flunarizin

Flunarizin gehört zu der Klasse der „*calcium overload blocker*“ und ist der einzige Kalziumkanalblocker, der eine signifikante Wirkung in der Migräneprophylaxe zeigen konnte. Die Wirkung von Flunarizin wurde in älteren, methodisch weniger guten Arbeiten nachgewiesen (47-49) oder es wurden zu geringe Dosierungen Flunarizin eingesetzt (50). Zudem liegen keine Studien entsprechend der Fachinformation für Patienten vor, bei denen die Behandlung mit Betablockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat. Andere Kalziumantagonisten, die nicht zu dieser Klasse gehören, wie z.B. Nifedipin oder Nimodipin, sind hier nicht wirksam (27, 42).

Generell sind der genaue Wirkmechanismus auf biochemischer Ebene sowie die Rezeptorenspezifität und -affinität von Flunarizin bislang nicht vollständig geklärt. In Tierversuchen konnte gezeigt werden, dass Flunarizin den Einstrom von Kalziumionen ins Zellinnere, insbesondere in die Muskelzellen der glatten Gefäßmuskulatur, hemmen kann. Beim Menschen kann angenommen werden, dass ein pathologisch bedingter, vermehrter Einstrom von Kalziumionen gehemmt wird, wodurch ein spasmolytischer Effekt an der Gefäßwand erzeugt wird, der von klinischer Bedeutung sein könnte (31). Weiterhin erzeugt Flunarizin eine Dopamin-Rezeptor-Blockade und hat einen Einfluss auf die Serotonin-Modulation, was beides im Zusammenhang mit der Migränepathophysiologie steht (51).

Antiepileptika: Topiramat und Valproinsäure

Für Antiepileptika gibt es zahlreiche Studien, die ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe untersucht haben. Die beste Evidenzlage hat sich hier für Topiramat und Valproinsäure gezeigt (42, 52). Topiramat ist in Deutschland das einzige Antiepileptikum, das für die Migräneprophylaxe zugelassen ist. Valproinsäure hat hier keine Zulassung, aber die „Besonderheit der Verordnungsfähigkeit in einem nicht zugelassenen Anwendungsgebiet“ (28). Insgesamt gibt es nur wenige Antiepileptika, die eine Wirksamkeit in der

Migräneprophylaxe gezeigt haben. Die Therapie mit Topiramate ist vor allem aufgrund kognitiver Nebenwirkungen, die überwiegend in der Titrationsphase auftreten, limitiert. Ihr genauer Wirkmechanismus im Hinblick auf die Migräneprophylaxe ist nicht vollständig geklärt. Ein gemeinsamer Wirkmechanismus von Topiramate und Valproinsäure ist, dass sie Natriumkanäle blockieren, was einen Einfluss auf die neuronale Komponente einer Migräneattacke haben kann. Auf der anderen Seite zeigen sich aber nicht alle Natriumkanalblocker gleich effektiv, weshalb es auch noch andere Wirkmechanismen geben muss, welche noch zu erforschen sind (52). Wie für Propranolol, konnte auch für Topiramate und Valproinsäure gezeigt werden, dass beide Substanzen die Empfindlichkeit von Zellen des Kortex, eine „*cortical spreading depression*“ auszubilden, reduzieren, was ihre Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe erklären kann (27, 42).

Topiramate

Topiramate ist als Sulfamat-substituiertes Monosaccharid klassifiziert. Der genaue Mechanismus, durch den Topiramate seine antiepileptischen und migräneprophylaktischen Eigenschaften ausübt, ist unbekannt. Bezüglich der Migräneprophylaxe wird in der Literatur eine Reihe von Eigenschaften genannt, die hier alleine oder auch in ihrer Kombination eine Rolle spielen könnten, wie beispielsweise: Natrium- und Kalziumkanalblockade, Erhöhung der γ -Aminobuttersäure (GABA)-Konzentration, Inhibition von Glutamat-Rezeptoren sowie einiger Isoenzyme der Carboanhydrase. Weitere Forschungsergebnisse zeigten, dass Topiramate die trigeminovaskuläre Signalweiterleitung beeinflusst und die Freisetzung von CGRP hemmt, was einen direkten Einfluss auf die Pathophysiologie der Migräne haben kann (32, 52, 53).

Valproinsäure

Valproinsäure ist ein Antiepileptikum, das keine strukturelle Ähnlichkeit mit anderen antikonvulsiven Wirkstoffen zeigt. Generell werden als Wirkmechanismen eine Erhöhung der GABA-vermittelten Inhibition durch einen präsynaptischen Effekt auf den GABA-Metabolismus und/oder eine direkte postsynaptische Wirkung auf die spannungsabhängigen Natrium- und Kalziumkanäle der neuronalen Membran angenommen. Ähnlich wie bei Topiramate können diese Eigenschaften einen Effekt auf die neuronale Aktivität im trigeminovaskulären System haben, was die Wirksamkeit der Valproinsäure im Hinblick auf die Migräneprophylaxe erklären kann. Es kann aber nicht mit Sicherheit gesagt werden, welche der verschiedenen Eigenschaften der Valproinsäure genau deren Wirkung in der Migräneprophylaxe ausmachen (52, 54, 55).

Valproinsäure ist aufgrund seiner teratogenen Eigenschaft nur sehr eingeschränkt anwendbar, da überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter von Migräne betroffen sind (56) und Valproinsäure in dieser Patientengruppe nur nach entsprechender Aufklärung und unter Anwendung wirksamer Kontrazeption eingesetzt werden darf. Da die Patienten trotz dieser

Empfehlung nicht immer rechtzeitig über die Risiken einer Anwendung von Valproinsäure informiert wurden, wurde in einem Risikobewertungsverfahren durch das CMDh im März 2018 die Einschränkungen für diese Patientengruppe zusätzlich verstärkt und festgelegt, dass Valproinsäure zur Migräneprophylaxe nur noch angewendet werden darf, wenn die Bedingungen eines neu eingeführten Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Zudem soll bereits die Verpackung visuelle Warnhinweise für die Anwendung in der Schwangerschaft beinhalten (57).

Muskelrelaxans: Botulinumtoxin Typ A

Botulinumtoxin Typ A ist das erste Arzneimittel, das speziell für die Prophylaxe der *chronischen* Migräne für Patienten, die auf andere prophylaktische Migränemedikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben, zugelassen wurde. Für die *episodische* Form der Migräne konnte kein Wirkungsnachweis erbracht werden. Botulinumtoxin Typ A wird alle 3 Monate an 31-39 Stellen im Kopf- und Nackenbereich intramuskulär durch speziell ausgebildete Ärzte gespritzt (33, 58).

Botulinumtoxin Typ A ist ein Proteinkomplex, der vom Bakterium *Clostridium botulinum* gebildet wird. Botulinumtoxin Typ A blockiert durch Spaltung von *synaptosomal-associated protein 25* (SNAP-25) die periphere Acetylcholin-Freisetzung an den präsynaptischen Nervenendigungen. SNAP-25 ist ein Protein, das wesentlich für die erfolgreiche Bindung und Freisetzung von Acetylcholin aus den Vesikeln, die sich in den Nervenendigungen befinden, ist. Eine direkte analgetische Wirkung von Botulinumtoxin Typ A zeigte sich dabei weder in tierexperimentellen Studien noch im Humanexperiment. Präklinische Studien belegten jedoch, dass Botulinumtoxin Typ A zusätzlich die periphere Freisetzung von inflammatorischen Neuropeptiden und Neurotransmittern hemmt, die in die Entstehung und Aufrechterhaltung von Schmerzen und Entzündungen involviert sind. Diese schließen Glutamat, Substanz P, CGRP und Neurokinin A ein. Die genannten Wirkmechanismen können die Wirkung von Botulinumtoxin Typ A in der Migräneprophylaxe erklären, auch wenn der Wirkmechanismus hier nicht vollständig nachgewiesen ist (33, 58).

Antidepressivum: Amitriptylin

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum, das in der Migräneprophylaxe eingesetzt wird. Es ist in den USA Mittel der ersten Wahl und hat eine vergleichbare Wirksamkeit wie Topiramate (27, 59), wobei seine Wirkung nur in methodisch weniger guten älteren Arbeiten belegt ist (60-64). Der Wirkmechanismus steht nicht nur mit der Hemmung der neuronalen Wiederaufnahme von Noradrenalin und 5-HT im Zusammenhang, sondern auch mit dem 5-HT₂-Rezeptor-Antagonismus (65). Darüber hinaus wurde in einem experimentellen Modell gezeigt, dass Amitriptylin die 5-HT-Syntheserate am dorsalen Raphe-Nukleus verändert (66). Ein solcher Effekt könnte die 5-HT-Neurotransmission in kortikalen und Hirnstammgebieten

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

erhalten. Die durch Amitriptylin erzeugte Erhöhung der Schmerzschwelle scheint durch die Aktivierung von $\alpha 2A$ -Adrenozeptoren vermittelt zu werden (67). Eine chronische tägliche Verabreichung von Amitriptylin unterdrückt eine kortikale Streudepolarisierung, wohingegen eine Akutbehandlung unwirksam ist. Dieser Effekt könnte als möglicher Mechanismus bei der Migräneprophylaxe angesehen werden (46). Darüber hinaus kann Amitriptylin auch muskarinische und H1-Histamin-Rezeptoren blockieren (68).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Erenumab ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat	nein	26.07.2018	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-4 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Erenumab (1) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 26.07.2018 (69).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein., fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Für kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.	Nicht zutreffend.

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation zu Erenumab (1) sowie internen Quellen von Novartis. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der aktuell gültigen S1-Leitlinie (27), Informationen aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank Medline sowie den jeweiligen Fachinformationen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf der Fachinformation von Erenumab (1) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (69).

2.3.1 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2018.
2. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2123-32.
3. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2017;16(6):425-34.
4. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RSJ, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *The Lancet*. 2001;357(9261):1016-7.
5. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2017;6(6):534-47.
6. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
7. Tajti J, Uddman R, Moller S, Sundler F, Edvinsson L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst*. 1999;76(2-3):176-83.
8. Hay DL, Walker CS. CGRP and its receptors. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2017;57(4):625-36.
9. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010;169(2):683-96.
10. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
11. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995;15(5):384-90.
12. van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, van den Maagdenberg AM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(1):49-63.
13. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005;25(3):179-83.
14. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia*. 2006;26(3):257-65.
15. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179-86.
16. Guo S, Vollesen ALH, Olesen J, Ashina M. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain*. 2016;157(12):2773-81.

17. Guo S, Christensen AF, Liu ML, Janjoo BN, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide induced migraine attacks in patients with and without familial aggregation of migraine. *Cephalalgia*. 2017;37(2):114-24.
18. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70(16):1304-12.
19. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009;73(12):970-7.
20. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1100-7.
21. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):885-92.
22. Ho TW, Connor KM, Zhang Y, Pearlman E, Koppenhaver J, Fan X, et al. Randomized controlled trial of the CGRP receptor antagonist telcagepant for migraine prevention. *Neurology*. 2014;83(11):958-66.
23. Giamberardino MA, Martelletti P. Emerging drugs for migraine treatment. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2015;20(1):137-47.
24. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*. 2006;46 Suppl 1:S3-8.
25. Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Clark RK, Willette RN, et al. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(25):11480-4.
26. Zimmermann U, Fischer JA, Frei K, Fischer AH, Reinscheid RK, Muff R. Identification of adrenomedullin receptors in cultured rat astrocytes and in neuroblastoma x glioma hybrid cells (NG108-15). *Brain Res*. 1996;724(2):238-45.
27. Diener HC, Gaul C, Kropp P, al. e. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2018.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2016.
29. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Metoprolol Heumann. Stand Juli 2015.
30. TEVA GmbH. Fachinformation Propranolol-GRY(R) 10 mg/- 40 mg/- 80 mg Tabletten. 2013.
31. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln. Stand Februar 2014.

32. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. Stand April 2016.
33. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation BOTOX(R) 50/100/200 Allergan-Einheiten. Stand Januar 2016.
34. Bayer Vital GmbH. Saroten® retard Tabs 75 mg. 2017.
35. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglente GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
36. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med*. 2015;13:279.
37. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-85.
38. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol--a comparison with placebo. *Cephalalgia*. 1983;3(4):207-12.
39. Kangasniemi P, Andersen AR, Andersson PG, Gilhus NE, Hedman C, Hultgren M, et al. Classic migraine: effective prophylaxis with metoprolol. *Cephalalgia*. 1987;7(4):231-8.
40. Siniatchkin M, Andrasik F, Kropp P, Niederberger U, Streng H, Averkina N, et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(9):1024-32.
41. Steiner TJ, Cook GE, Joseph R, Clifford Rose F. Double-blind dose-ranging comparison of metoprolol with placebo in the prophylaxis of classical and common migraine. *Cephalalgia*. 1985;5(Suppl 3):558-9.
42. Silberstein SD. Preventive Migraine Treatment. *Continuum (Minneapolis)*. 2015;21(4 Headache):973-89.
43. Linde K, Rosznagel K. Propranolol for migraine prophylaxis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004(2):CD003225.
44. Shields KG, Goadsby PJ. Propranolol modulates trigeminovascular responses in thalamic ventroposteromedial nucleus: a role in migraine? *Brain*. 2005;128(Pt 1):86-97.
45. Nishio H, Nagakura Y, Segawa T. Interactions of carteolol and other beta-adrenoceptor blocking agents with serotonin receptor subtypes. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1989;302:96-106.
46. Ayata C, Jin H, Kudo C, Dalkara T, Moskowitz MA. Suppression of cortical spreading depression in migraine prophylaxis. *Ann Neurol*. 2006;59(4):652-61.
47. Diamond S, Schenbaum H. Flunarizine, a calcium channel blocker, in the prophylactic treatment of migraine. *Headache*. 1983;23(1):39-42.
48. Diamond S, Freitag FG. A double blind trial of flunarizine in migraine prophylaxis. *Headache Quarterly*. 1993;4(2):169-72.

49. Bordini CA, Arruda MA, Ciciarelli MC, Speciali JG. Propranolol vs flunarizine vs flunarizine plus propranolol in migraine without aura prophylaxis: A double-blind trial. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1997;55(3 B):536-41.
50. Luo N, Di W, Zhang A, Wang Y, Ding M, Qi W, et al. A Randomized, One-Year Clinical Trial Comparing the Efficacy of Topiramate, Flunarizine, and a Combination of Flunarizine and Topiramate in Migraine Prophylaxis. *Pain Medicine*. 2012;13(1):80-6.
51. Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, Chen SP, Wang YF, Chen WT, et al. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand*. 2016.
52. Bagnato F, Good J. The Use of Antiepileptics in Migraine Prophylaxis. *Headache*. 2016;56(3):603-15.
53. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010610.
54. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Valproat-CT 150 mg Filmtablette. Stand November 2015.
55. Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Valproate (valproic acid or sodium valproate or a combination of the two) for the prophylaxis of episodic migraine in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(6):CD010611.
56. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87.
57. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte. Valproat: Vertreter der Mitgliedsstaaten verstärken Warnungen für die Verwendung bei Frauen und Mädchen 2018 [updated 27.03.2018. Available from: https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/s-z/valproat-anwendungseinschraenkung.html.
58. Goebel H, Heinze A. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of chronic migraine. *Schmerz*. 2011;25(5):563-70.
59. Dodick DW, Freitag F, Banks J, Saper J, Xiang J, Rupnow M, et al. Topiramate versus amitriptyline in migraine prevention: a 26-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, parallel-group noninferiority trial in adult migraineurs. *Clinical therapeutics*. 2009;31(3):542-59.
60. Couch JR, Hassanein RS. Migraine and depression: effect of amitriptyline prophylaxis. *Trans Am Neurol Assoc*. 1976;101:234-7.
61. Couch JR, Hassanein RS. Amitriptyline in migraine prophylaxis. *Arch Neurol*. 1979;36(11):695-9.
62. Lampl C, Huber G, Adl J, Luthringshausen G, Franz G, Marecek S, et al. Two different doses of amitriptyline ER in the prophylaxis of migraine: long-term results and predictive factors. *European journal of neurology*. 2009;16(8):943-8.
63. Ziegler DK, Hurwitz A, Hassanein RS, Kodanaz HA, Preskorn SH, Mason J. Migraine prophylaxis. A comparison of propranolol and amitriptyline. *Arch Neurol*. 1987;44(5):486-9.
64. Ziegler DK, Hurwitz A, Preskorn S, Hassanein R, Seim J. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. *Arch Neurol*. 1993;50(8):825-30.

65. Peroutka S, Snyder S. Long-term antidepressant treatment decreases spiroperidol-labeled serotonin receptor binding. *Science*. 1980;210(4465):88-90.
66. Pringsheim T, Diksic M, Dobson C, Nguyen K, Hamel E. Selective Decrease in Serotonin Synthesis Rate in Rat Brainstem Raphe Nuclei Following Chronic Administration of Low Doses of Amitriptyline: an Effect Compatible with an Anti-Migraine Effect. *Cephalalgia*. 2003;23(5):367-75.
67. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Antinociception Induced by Amitriptyline and Imipramine Is Mediated by α_2 -Adrenoceptors. *The Japanese Journal of Pharmacology*. 2000;82(2):130-7.
68. Richelson E. Antidepressants and Brain Neurochemistry. *Mayo Clinic Proceedings*. 1990;65(9):1227-36.
69. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.7.2018 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Aimovig - Erenumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018.