

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten mit
mindestens vier Migränetagen pro Monat*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	13
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	13
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	28
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	48
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	62
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	64
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	76
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	86
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	92
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	94
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	95
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	98
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	98
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	99
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	100
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	100
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	102
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel zur Akuttherapie der Migräne nach der S1-Leitlinie	21
Tabelle 3-2: Empfohlene Arzneimittel zur Migräneprophylaxe nach der S1-Leitlinie	22
Tabelle 3-3: Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei Migräneprophylaktika mit guter wissenschaftlicher Evidenz nach der S1-Leitlinie	25
Tabelle 3-4: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche.....	30
Tabelle 3-5: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung für die GKV-Population	33
Tabelle 3-6: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung.....	34
Tabelle 3-7: Angenommene Prävalenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer	35
Tabelle 3-8: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche.....	36
Tabelle 3-9: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung auf die GKV-Population	37
Tabelle 3-10: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung	38
Tabelle 3-11: Angenommene Inzidenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer	39
Tabelle 3-12: Ermittlung der Prävalenz-Wachstumsrate	40
Tabelle 3-13: Fünfjahresprognose für die Prävalenz der Migräne bei Erwachsenen	40
Tabelle 3-14: Ermittlung der Inzidenz-Wachstumsrate	41
Tabelle 3-15: Fünfjahresprognose für die Inzidenz der Migräne bei Erwachsenen	41
Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten und der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation im Jahr 2018	42
Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	49
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	65
Tabelle 3-22: Kosten nicht-medikamentöser Maßnahmen	68

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	83
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	84
Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	87
Tabelle 3-27: Abbruchraten für Erenumab in klinischen Studien.....	93
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) in Patientenpopulation c.....	94
Tabelle 3-29: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	101

Abbildungsverzeichnis

In Modul 3 sind keine Abbildungen enthalten.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNutzenv	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPA-Rezeptoren	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptoren
AMPP	American Migraine Prevalence and Prevention
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem
BMBF	Bundesministerium für Bildung und Forschung
BSC	Best-Supportive-Care
bzw.	beziehungsweise
CGRP	Calcitonin gene-related peptide
CMDh	Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Human
DDD	Defined Daily Dose
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d.h.	das heißt
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision, German Modification
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
INR	International Normalized Ratio

IU	International Unit
Mio.	Millionen
NHWS	National Health and Wellness Survey
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
RCT	Randomized controlled trial
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SGOT	Aspartat-Aminotransferase, früher Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Alanin-Aminotransferase, früher Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
WHO	World Health Organization
WPAI	Work Productivity and Activity Impairment
z.B.	zum Beispiel

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Erenumab (Handelsname Aimovig®) ist für die Migräneprophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen, indiziert (1).

Vom G-BA wurde für das geplante Anwendungsgebiet folgende zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 28. September 2017 bestätigt (2):

a) Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:

-Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin

b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

-Valproinsäure¹ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A²

c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

-Best-Supportive-Care (BSC)

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Aufgrund der vorliegenden Evidenz werden im Dossier Daten für die Patientenpopulation c im Vergleich zu **Best-Supportive-Care** (RCT LIBERTY-Studie) gezeigt. Für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen a und b strebt Novartis zunächst einen Verordnungsausschluss an, da für diese Patienten zurzeit keine Evidenz aus direkt vergleichenden Studien mit der vom G-BA bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegt. Mit einer geplanten Head-to-Head-Studie, einem direkten Vergleich von Erenumab gegenüber Topiramamat, wird mittelfristig für den überwiegenden Teil der Zulassungspopulation Evidenz vorliegen. Die neuen Studienergebnisse werden dem G-BA zeitnah nach Studienabschluss zur Bewertung vorgelegt.

¹ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

² entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Erenumab in der Indikation Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten fand am 30. März 2016 ein Beratungsgespräch nach § 8 AMNutzenv (3) mit dem G-BA statt. Die vom G-BA in diesem Gespräch bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie lautet wie folgt (Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Absatz 1 AMNutzenv Beratungsanforderung 2016-B-009 (4)):

Unter Berücksichtigung der Zulassung und ggf. der Vorbehandlung:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramid

Sofern sich das zugelassene Anwendungsgebiet auch auf weitere Therapielinien bezieht, lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt:

Bei Patienten, die auf mehr als eine der oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

- Valproinsäure (entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie)³ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A (entsprechend der Zulassung).

Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:

- Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In seinem Schreiben vom 22. Juni 2017 übermittelte der G-BA Informationen über eine Änderung der in oben genanntem Beratungsgespräch 2016-B-009 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse sowie eines EU-Harmonisierungsverfahrens zur Zulassung von Amitriptylin hatte der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA in seiner Sitzung am 20. Juni 2017 die zweckmäßige Vergleichstherapie geändert und wie folgt bestimmt (5):

³ wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab als Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten ist:

- a) Bei unbehandelten Patienten und bei Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie:
 - Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramamat oder Amitriptylin
- b) Bei Patienten, die auf die oben genannten Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - Valproinsäure⁴ oder Clostridium botulinum Toxin Typ A⁵.
- c) Für Patienten, die auf keine der oben genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - Best-Supportive-Care (BSC)

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

In der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 28. September 2017 wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie wie im Schreiben vom 22. Juni 2017 bestätigt. Weiterhin wurde hier ausgeführt, dass in der Behandlungssituation der Migräneprophylaxe idealerweise die verschiedenen Therapieoptionen in Erwägung gezogen werden sollen, aber es nicht zwingend vorausgesetzt werden kann, dass die Patienten auf alle Therapieoptionen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) vorher nicht angesprochen haben, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen haben, bevor Best-Supportive-Care in Frage kommt. Daher kann im Rahmen einer Studie die Behandlung mit Best-Supportive-Care in Patientenpopulation c dann infrage kommen, wenn die Patienten zuvor auf mindestens 2 medikamentöse Therapien (Wirkstoffklassen aus Gruppe a) nicht angesprochen haben oder diese nicht vertragen haben. Weiterhin kann die beschriebene Patientenpopulation der LIBERTY-Studie als hinreichende Annäherung an die in der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmte Patientenpopulation c angesehen werden, so dass Best-Supportive-Care als Komparator akzeptabel erscheint (2).

⁴ entsprechend Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie: wenn eine Behandlung mit allen anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.

⁵ entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu den Beratungsgesprächen mit der Geschäftsstelle des G-BA basieren auf den entsprechenden Niederschriften zum Beratungsgespräch (Niederschriften zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AMNutzenV – Beratungsanforderung 2016-B-009 (4) und zur Beratungsanforderung 2017-B-145 (2)) sowie auf dem Schreiben des G-BA vom 22. Juni 2017 (5).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-145. 2017.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 12. April 2018. 2018.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2016-B-009. 2016.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie Beratungsanforderung 2016-B-009 2017.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Ätiologie

Die Migräne ist eine neurobiologisch bedingte Funktionsstörung des Gehirns, der Hirnhaut und der jeweiligen Blutgefäße, für die eine erbliche Veranlagung besteht. Während einer Migräneattacke kommt es zu einer vorübergehenden Fehlfunktion schmerzregulierender Systeme. Die Ursachen der Migräne sind weitgehend ungeklärt. Eine multifaktorielle Ursache wird angenommen:

Neurovaskuläre Theorie

Früher wurde eine Fehlsteuerung der Blutgefäße im Gehirn als ursächlich für die Entstehung einer Migräne betrachtet. Nach dieser *vaskulären Theorie* verengen sich kurz vor einer Migräneattacke die Blutgefäße, weswegen die betroffene Hirnregion schlechter durchblutet wird. In einer überschießenden Gegenreaktion erweitern sich anschließend die Blutgefäße. Diese Gefäßdehnung verursacht dann die migränetypischen Schmerzen (1).

Nach aktuellen Untersuchungen ist das Geschehen vermutlich auf eine Störung des Gleichgewichtszustandes von Schmerzzentren im Hirnstamm zurückzuführen. Mit Hilfe der Positronenemissionstomografie konnte nachgewiesen werden, dass während einer Migräneattacke im Gehirn ein Bereich – das so genannte „Migräne-Zentrum“ im Hirnstamm – aktiviert und verstärkt durchblutet wird. Dieses Migräne-Zentrum reagiert überempfindlich auf Reize. Man geht heute daher davon aus, dass eine Migräneattacke mit einer Überaktivität von Nervenzellen im Hirnstamm beginnt (*neurovaskuläre Theorie*) (2).

Demzufolge hängen die Mechanismen der Migränekopfschmerzen und der -aura mit dem trigemino-vaskulären System und dem Phänomen der kortikalen Streudepolarisierung (Cortical Spreading Depression) zusammen (1). Zwischen den Blutgefäßen des Gehirns und den Nervenzellen des Gesichtsnervs (Nervus trigeminus) besteht eine wichtige Verflechtung. Feinste Verästelungen des Nervus trigeminus befinden sich in den Wänden aller Blutgefäße im Gehirn. Die Überaktivität der Nervenzellen im Hirnstamm führt dazu, dass die (C-)Fasern des Trigeminiernervs Schmerzsignale an das Gehirn senden (über den trigemino-thalamischen Trakt). Dies hat auch eine vermehrte Ausschüttung vasoaktiver Neuropeptide (Calcitonin Gene-

Related Peptid und Substanz P) aus peripheren Nervenenden des Nervus trigeminus zur Folge, die eine Dehnung der Blutgefäße bewirken und die Gefäßwände für Blutflüssigkeit durchgängig machen, so dass bestimmte Blutbestandteile (z. B. entzündliche Eiweißstoffe) freigesetzt werden (1). Es kommt zu einem Ödem und einer Art Entzündung des Hirngewebes und der Hirnhäute. Diese so genannte neurogene Entzündung verursacht wiederum Schmerzimpulse, welche ausstrahlen und den Migränekopfschmerz bewirken. Eine solche Entzündung steigert die Schmerzempfindlichkeit derart, dass die Pulsschlagwelle des Blutes als pulsierender Schmerz empfunden wird. (1, 2)

Zudem wird dem erregenden Neurotransmitter Glutamat eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie der Migräne zugeschrieben. Bei Migränepatienten wurde eine höhere Glutamatkonzentration im Plasma gefunden. Zu den ionotropen Glutamatrezeptoren gehören AMPA-Rezeptoren, NMDA-Rezeptoren und Kainat-Rezeptoren. Deshalb wird davon ausgegangen, dass diese Rezeptoren auch potenzielle Zielstrukturen für die Behandlung der Migräne darstellen (3, 4).

Genetische Disposition

Der Einfluss der familiären Prädisposition ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (5). Bei einem Elternteil mit einer Migräne-Erkrankung besteht für das Kind eine um 40 % erhöhte Wahrscheinlichkeit, ebenfalls an Migräne zu erkranken. Sind beide Elternteile betroffen, so steigt das Risiko an Migräne zu erkranken für das Kind um 75 % (6).

Auslösefaktoren (Trigger)

Eine Vielzahl an externen und internen Faktoren (Trigger) kann eine Migräneattacke auslösen. Diese Faktoren beeinflussen das Migränemanagement. So kann die Erkrankung besser kontrolliert bzw. können Migräneattacken verhindert werden, wenn die individuellen Trigger erkannt, beseitigt oder vermieden werden können. In einer retrospektiven Studie wurde Stress als der häufigste Migränetrigger identifiziert. Weitere häufig genannte auslösende Faktoren waren weibliche Hormone, Wetter, Schlafstörungen, Schlafmangel, Parfüm/Gerüche, Licht, Alkohol, Hitze und Anstrengung (7, 8).

Diese auslösenden Faktoren können sich im Lauf des Lebens verändern oder durch eine medikamentöse Prophylaxe verändert werden (7, 8).

Beschreibung und Klassifizierung der Erkrankung

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung (9). Gemäß der „*International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*“, abgekürzt ICHD-3, zählt Migräne zusammen mit Kopfschmerzen vom Spannungstyp oder Clusterkopfschmerzen zu der Gruppe der *primären Kopfschmerzen* (10).

In einer weltweiten systematischen Untersuchung, der *Global Burden of Disease Study*, aus dem Jahr 2013 (GBD 2013) wurde Migräne an Platz 6 der Hauptgründe, die zu Einschränkungen im Leben führen, eingeordnet und von der WHO entsprechend gelistet (11, 12). In der GBD-Analyse aus dem Jahr 2015 wurde Migräne als dritthäufigster Grund für Einschränkungen im Leben sowohl bei Männern als auch Frauen unter 50 Jahren genannt (13).

Gemäß der ICHD-3 wird Migräne wie folgt eingeteilt (10):

- Migräne ohne Aura
- Migräne mit Aura
- Chronische Migräne
- Migränekomplikationen
- Wahrscheinliche Migräne
- Episodische Syndrome, die mit einer Migräne assoziiert sein können.

Die klinische Diagnose der Migräne erfolgt auf der Basis der typischen Anamnese, d.h. Schilderung der Beschwerden des Patienten zu Lokalisation, Dauer und Frequenz der Kopfschmerzen und der Begleitsymptome, sowie eines unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefundes, der den Schmerz als Folge einer anderen pathologischen Ursache ausschließt (9, 14). Für Deutschland wird die Prävalenz der Migräne in der Literatur mit Werten zwischen 10,6 % und 14 % angegeben (15, 16). Migräne tritt vor allem in den mittleren Lebensjahren auf und deutlich häufiger bei Frauen als bei Männern. Mit höherem Alter sinkt der Anteil der Migräne-Diagnosen mit weiter zunehmendem Alter kontinuierlich (17). Für mehr Informationen zur geschlechts- und altersspezifischen Prävalenz siehe Abschnitt 3.2.3.

Migräneattacken und Begleitsymptome

Migräne ist eine neurologische Krankheit und gekennzeichnet durch das attackenweise Auftreten von starken Kopfschmerzen, die häufig einseitig pulsierend-pochend sind und bei körperlicher Betätigung an Intensität zunehmen. Einseitige Kopfschmerzen können innerhalb einer Attacke oder von Attacke zu Attacke die Seite wechseln. Zudem kann die Intensität der Attacken stark variieren. Dabei treten verschiedene Begleitsymptome, wie Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40-50 %), Photophobie (60 %), Phonophobie (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %), auf. Die Dauer der Attacken beträgt zwischen vier und 72 Stunden. Bei einem Teil der Patienten geht der Attacke eine Prodromalphase voraus und/oder schließt sich eine Erholungsphase an. Beide Phasen können

wenige Stunden bis Tage andauern und sind durch Symptome wie zum Beispiel euphorische Stimmung, Heißhungerattacken, Müdigkeit, depressive Stimmungslage und/oder Erschöpfungsgefühl gekennzeichnet (9, 10).

Gemäß ICHD-3 sind für die Migräne folgende Kriterien definiert:

- **Die Kopfschmerzen weisen mindestens zwei der folgenden vier Charakteristika auf:**
 - einseitige Lokalisation
 - pulsierender Charakter
 - mittlere oder starke Schmerzintensität
 - Verstärkung durch körperliche Routineaktivitäten (z. B. Gehen oder Treppensteigen) oder – bedingt durch den Schmerz – Vermeidung dieser Aktivitäten
- **Während des Kopfschmerzes besteht mindestens eines der Symptome:**
 - Übelkeit und/oder Erbrechen
 - Photophobie und Phonophobie

Bei der Migräne werden zwei Formen unterschieden: Migräne ohne Aura und Migräne mit Aura. Letztere ist definiert durch das minutenlange Auftreten von reversiblen neurologischen Symptomen, die meistens visueller Art sind (z. B. Sehstörungen, Gesichtsfeldausfälle, Auftreten von Lichtblitzen), aber auch sensorisch oder motorisch sein können (z. B. Sprach- und/oder Sprechstörungen oder Motorikausfällen bis hin zu Lähmungserscheinungen). Diese entwickeln sich langsam und können zwischen fünf und 60 Minuten lang anhalten. Meistens folgt auf diese Aura-Symptome dann die Kopfschmerzphase mit den typischen Migränesymptomen (10). Die Migräne mit Aura tritt bei ungefähr 30 % aller Migränepatienten auf (15, 18).

Unabhängig davon, ob die Migräneattacken mit oder ohne Aura auftreten, wird aufgrund der monatlichen Anzahl an Migräne- und Kopfschmerztagen gemäß ICHD-3 die chronische Form der Migräne abgegrenzt. Die chronische Form ist definiert über Kopfschmerzen an mindestens 15 Tagen pro Monat über einen Zeitraum von mehr als drei Monaten, wobei der Kopfschmerz an mindestens acht Tagen im Monat die Kriterien einer Migräne erfüllen oder auf eine Therapie mit Triptanen oder Ergot-Derivaten ansprechen muss (10). Außerdem müssen die Betroffenen mindestens 5 Migräneattacken aufweisen. Patienten, die neben der chronischen Migräne auch einen Medikamentenübergebrauch aufweisen, werden sowohl für chronische Migräne als auch für den medikamenteninduzierten Kopfschmerz diagnostiziert. In der Fachwelt wird Migräne von niedrigerer Häufigkeit (1-14 Migränetage/Monat) oft als episodische Migräne bezeichnet (vgl. (19)), wobei der Übergang zwischen beiden Formen fließend ist:

Bei der episodischen und chronischen Migräne handelt es sich um ein ineinander übergehendes Kontinuum. Es kann zu Fluktuationen zwischen den beiden Formen kommen, sodass diese bei dem einzelnen Patienten nicht immer klar voneinander abgrenzbar sind. Es gibt Patienten, deren

Anzahl an monatlichen Migränetagen über Jahre hinweg die Kriterien einer chronischen Migräne erfüllen, und Patienten, für die ein Wechsel zwischen der chronischen und der episodischen Form zu beobachten ist. Pro Jahr chronifizieren ca. 2,5 – 3 % der Patienten mit episodischer Migräne. Es kann aber auch zu einer Remission von der chronischen zur episodischen Form kommen (20-24).

Die Lebensqualität von Migränepatienten ist stark eingeschränkt und verschlechtert sich mit zunehmender Anzahl an Migränetagen pro Monat. Im Vergleich zur episodischen Migräne bestehen bei der chronischen Migräne erheblich mehr Komorbiditäten. In Studien zur Behandlung von Migräne wurden chronische Patienten häufig ausgeschlossen und es gibt nur wenige prospektive randomisierte Studien zu ausschließlich chronischer Migräne (20).

Begleiterkrankungen

Migräne ist mit dem Auftreten verschiedener Begleiterscheinungen verbunden. Im Vordergrund stehen dabei Depression und Angstsyndrom (19, 25). Zudem tritt bei Migränepatienten ein höherer Anteil an kardiovaskulären und respiratorischen Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Schlaganfall, Emphysem oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung sowie Asthma auf (19).

Charakterisierung der Zielpopulation

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Zusatznutzen von Erenumab (Aimovig®) in der Migräneprophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen, bewertet. Der G-BA hat die Zielpopulation in die drei Patientenpopulationen a-c eingeteilt (26). Diese Populationen sind im Detail in Abschnitt 3.1 beschrieben.

Die Größe der Zielpopulation wird in Abschnitt 3.2.4 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Art und Umfang der Beeinträchtigung von Migränepatienten

Migräne hat sowohl physisch als auch psychisch einen erheblichen Einfluss auf das Leben der Migränepatienten und deren privates sowie berufliches Umfeld. Während einer Migräneattacke ist es den Patienten kaum möglich, ihren täglichen Aktivitäten zu Hause und bei der Arbeit nachzugehen. Leistungsfähigkeit und Konzentration sind stark eingeschränkt. Ein beträchtlicher Anteil der Migränepatienten (54 %) leidet unter schweren Beeinträchtigungen oder benötigt Bettruhe (27). Für Deutschland konnte in einer repräsentativen Studie im Jahr 2004, in der über 7.000 Erwachsene telefonisch interviewt wurden, gezeigt werden, dass Migränepatienten stärker unter den Kopfschmerzen leiden als andere Kopfschmerzpatienten und dies auch mit einer höheren Anzahl an Kopfschmerztagen und Krankschreibungen einhergeht (15). Insgesamt sind Frauen durch die Auswirkungen der Migräne stärker betroffen als Männer: 18 % der betroffenen Männer und 28 % der betroffenen Frauen verlieren über 10 % nutzbare Zeit bezogen auf Beruf, Hausarbeit oder soziale Aktivitäten aufgrund von Migräne (28).

Auswirkungen auf das berufliche Umfeld

Häufige und unerwartet auftretende Migräneattacken machen eine zuverlässige Anwesenheit beispielsweise bei beruflichen Terminen unmöglich. Patienten beiderlei Geschlechts verlieren durchschnittlich einen Tag pro Monat wegen Migräne aufgrund von Arbeitsausfall (Absentismus) oder eingeschränkter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz (Präsentismus) (28). Die Auswirkungen auf die Teilnahme am Arbeitsleben sowie auf die Produktivität bei der Arbeit sind vor allem bei Patienten mit häufigen Migräneattacken ausgeprägt. In einer europäischen Patienten-Onlinebefragung von 2017 (National Health and Wellness Survey, NHWS) wurde beobachtet, dass in Deutschland Migränepatienten im Vergleich zu gesunden Erwachsenen grundsätzlich sowohl einen statistisch signifikant höheren Absentismus (18,9 vs. 10,4 % Arbeitsausfall) als auch Präsentismus (37,5 vs. 20,3 % Reduktion der Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz) auf Basis des WPAI-Fragebogens aufweisen (29). Darüberhinaus zeigen deutsche Daten einer weltweit durchgeführten Patienten-Onlinebefragung von 2017 (MyMigraineVoice) eine Zunahme des Absentismus und Präsentismus mit steigender Zahl an Therapieversagen aufgrund von Kopfschmerzen: Für die deutsche Kohorte wurde bei Patienten mit mindestens zwei vorherigen Therapieversagen ein 20 %iger Arbeitsausfall bzw. eine um 55 % reduzierte Leistungsfähigkeit beobachtet, während bei Patienten ohne bisheriges Therapieversagen diese Werte bei 10 % bzw. 43 % lagen (30). Die Folge sind nachhaltig negative Auswirkungen auf die eigene Leistungsfähigkeit, was das berufliche Weiterkommen der Betroffenen einschränkt (31).

Auswirkungen auf das private Umfeld

Auch im privaten Umfeld erleben Migränepatienten erhebliche und permanente Einschränkungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da die Erkrankung durch die Unvorhersehbarkeit des Zeitpunktes der nächsten Attacke gekennzeichnet ist, wird es den Patienten massiv erschwert, Aktivitäten zu planen oder Verabredungen einzuhalten. Die Angst vor einer erneuten Attacke ist verbunden mit den Sorgen, welche Auswirkungen die sich

wiederholenden Migräneattacken auf das Familienleben, Partnerschaft und soziale Kontakte haben werden. Aktivitäten, die eigentlich Freude bereiten sollten, werden aus Furcht vor einer erneuten Migräneattacke vermieden. Diese Sorgen sind ein weiterer Stressfaktor, der nicht nur die Lebensqualität mindert, sondern auch weitere Migräneattacken auslösen kann. Männliche Patienten sind durchschnittlich an einem Tag pro Monat nicht fähig Hausarbeiten durchzuführen, während dies weiblichen Patienten durchschnittlich sogar an zwei Tagen pro Monat nicht möglich ist. Zusätzlich verlieren Patienten beiderlei Geschlechts ca. zwei Tage im Quartal in Bezug auf die Teilhabe an sozialen Aktivitäten (28).

Viele Patienten fühlen sich der Krankheit ausgeliefert und sind frustriert. Die verminderte Lebensqualität führt bei vielen Migränepatienten zum sozialen Rückzug, der sich zusätzlich negativ auf die Lebensqualität auswirkt. So kann ein Teufelskreis entstehen: Durch den Rückzug erhöht sich der individuelle Leidensdruck der Patienten, was wiederum häufigere oder schmerzintensivere Attacken nach sich ziehen und zudem Komorbiditäten wie Depressionen oder Angststörungen auslösen kann. Für die Migränepatienten ist ihre Erkrankung somit stark belastend und schränkt ihre Lebensqualität im Allgemeinen nachhaltig ein (32-35).

Anforderungen, die an eine adäquate pharmakologische Migränetherapie zur Erreichung der Therapieziele (nach der deutschen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN); (9)) zu stellen sind, sind wie folgt: Die Therapie muss

- eine hohe Wirksamkeit zur Minimierung der Krankheitsschwere aufweisen
- eine schnell eintretende und langfristige Wirksamkeit zeigen
- eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewirken
- über eine gute Verträglichkeit und Sicherheit verfügen.

Behandlung der Migräne gemäß aktueller Therapieempfehlungen

Bei der Behandlung der Migräne ist die Akuttherapie von der prophylaktischen Therapie zu unterscheiden.

Medikamentöse Akuttherapie bei einem Migräneanfall

In der Akuttherapie werden gemäß der aktuellen S1-Leitlinie der DGN sowie der Europäischen Leitlinie der European Federation of Neurological Societies (EFNS) insbesondere Analgetika und Triptane eingesetzt (9, 36). Die Wirkung der Triptane ist umso besser, je früher sie während einer Migräneattacke eingenommen werden. Zur Vorbeugung der Entwicklung eines Kopfschmerzes durch Medikamentenübergebrauch wird eine frühe Einnahme jedoch nur dann empfohlen, wenn die Migräneattacken nicht zu häufig sind (<10 Kopfschmerztagen pro Monat) und wenn der Patient eindeutig seinen Kopfschmerz als Migräneattacke identifizieren kann (9). Gemäß der S1-Leitlinie der DGN gibt es ein breites Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten für die Akuttherapie: Die zur Wahl stehenden Arzneimittel werden in Tabelle 3-1 aufgelistet (9).

Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel zur Akuttherapie der Migräne nach der S1-Leitlinie

Wirkstoffe	Empfohlene Dosierung und Applikationsart
Akuttherapie	
5-HT _{1B/1D} -Agonisten (Triptane)	Sumatriptan: 50 oder 100 mg p.o., 25 mg Supp.*, 10 oder 20 mg nasal, 6 mg s.c. Zolmitriptan: 2,5 oder 5 mg Tablette oder Schmelztablette p.o., 5 mg nasal Naratriptan: 2,5 mg p.o. Rizatriptan: 5 oder 10 mg (Schmelz-)Tablette p.o. Almotriptan: 12,5 mg p.o. Eletriptan: 20 oder 40 mg p.o. Frovatriptan: 2,5 mg p.o.
Analgetika (Nichtopioidanalgetika und NSAR) (jeweils Einzeldosen angegeben)	Acetylsalicylsäure (250, 265 mg) + Paracetamol (200, 265 mg) + Koffein (50, 65 mg) Acetylsalicylsäure: 900-1000 mg p.o., 1000 mg i.v. Ibuprofen: 200, 400, 600 mg p.o. Phenazon: 1000 mg Naproxen 200, 250, 500, 825 mg p.o. Diclofenac-Natrium: 50, 100 mg p.o. Diclofenac-Kalium: 12,5, 25, 50, 100 mg p.o. Metamizol: 1000 mg p.o. oder i.v. Paracetamol: 1000 mg p.o. oder i.v. Ketoprofen: 50, 100, 200 mg p.o., 100 mg i.m. Dexketoprofen: 25 mg p.o. Celecoxib: 400 mg p.o.
Antiemetika (bei Übelkeit und Erbrechen im Rahmen einer Migräneattacke)	Metoclopramid: 10 mg p.o., 10 mg rektal, 10 mg i.m. oder i.v. Domperidon: 10 mg p.o.
*Sumatriptan Supp. in der Schweiz erhältlich	

Medikamentöse Migräneprophylaxe

Der Bedarf für eine medikamentöse Migräneprophylaxe ergibt sich nach der deutschen S1-Leitlinie der DGN aus dem besonderen Leidensdruck der Patienten, der Einschränkung der Lebensqualität und dem Risiko eines Medikamentenübergebrauchs (9). Ziel der medikamentösen Migräneprophylaxe ist sowohl die Reduktion der Migränetage als auch die Minderung der Schwere sowie Dauer und Häufigkeit der Attacken – und damit eine Verbesserung der Lebensqualität des Migräne-Patienten. Zusätzlich soll die Einnahmehäufigkeit der Akutmedikation reduziert und dadurch einem medikamenteninduzierten Dauerkopfschmerz vorgebeugt werden (9, 37, 38). Eine Migräneprophylaxe wird bei einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit als wirksam betrachtet (9). Zusätzliche Kriterien für einen Behandlungsbedarf sind (9, 39):

- drei und mehr Migräneattacken pro Monat, die die Lebensqualität beeinträchtigen, bzw. mindestens vier Tage mit kopfschmerzbedingten Einschränkungen pro Monat
- Migräneattacken, die regelmäßig länger als 72 Stunden anhalten
- Attacken, die auf eine Therapie, entsprechend der gegebenen Empfehlungen zur Akuttherapie (inkl. Triptanen), nicht ansprechen
- Patienten, welche die Nebenwirkungen der Akuttherapie nicht tolerieren können
- Zunahme der Attackenfrequenz und Einnahme von Schmerz- oder Migränemitteln an mehr als 10 Tagen im Monat
- komplizierte Migräneattacken mit beeinträchtigenden (z. B. hemiplegischen) und/oder langanhaltenden Auren
- nach einem migränösen Hirninfarkt bei Ausschluss anderer Infarktorsachen

Um den Therapieerfolg beurteilen zu können, wird das Führen eines Kopfschmerzkalenders empfohlen (9). Die laut S1-Leitlinie der DGN zur Wahl stehenden Arzneimittel in der Migräneprophylaxe werden in Tabelle 3-2 aufgelistet (9).

Tabelle 3-2: Empfohlene Arzneimittel zur Migräneprophylaxe nach der S1-Leitlinie

Wirkstoffe	Empfohlene Dosierung und Applikationsart
Migräneprophylaxe – Prophylaktika mit hoher/guter wissenschaftlicher Evidenz	
Betablocker Metoprolol, Propranolol, Bisoprolol*	Metoprolol: 50-200 mg; Propranolol: 40-240 mg; Bisoprolol: 5-10 mg
Kalziumantagonist Flunarizin	5-10 mg
Antikonvulsivum Topiramat	25-100 mg
Antikonvulsivum Valproinsäure*	500-1.000 mg
Trizyklikum Amitriptylin	50-75 mg
Migräneprophylaxe – Prophylaktika mit geringer wissenschaftlicher Evidenz	
Opipramol	50-150 mg
Acetylsalicylsäure	300 mg
Magnesium	2 x 300 mg
Magnesium + Vitamin B12 + Coenzym Q10	2 x 300 mg + 2 x 200 mg + 2 x 75 mg
ACE-Hemmer (Lisinopril)*	Keine Angabe [#]
Sartane (Candesartan)*	Keine Angabe [#]
Migräneprophylaxe – bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemitteln	
Antikonvulsivum Topiramat	25-100 mg
Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne (auch Clostridium botulinum Toxin Typ A)	155-195 Einheiten i.m.
*Off-label-Anwendung	
[#] große Dosis-Wirkungs-Studien fehlen	

Auch in der Europäischen Leitlinie der European Federation of Neurological Societies (EFNS) wird – neben Metoprolol und Propranolol, Flunarizin und Topiramat – Valproinsäure als Prophylaktikum der ersten Wahl genannt. Amitriptylin wird in der EFNS-Leitlinie als Prophylaktikum der zweiten Wahl empfohlen (36).

Die European Headache Federation nennt in ihren Behandlungsempfehlungen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Valproinsäure und Amitriptylin als Prophylaktika mit guter Evidenz (40).

Nicht-medikamentöse Migräneprophylaxe

Im Bereich der nicht-medikamentösen Migräneprophylaxe ist gemäß der S1-Leitlinie der DGN und der Leitlinie der DKMG wenig Evidenz hinsichtlich der Wirksamkeit folgender nicht-medikamentöser Verfahren verfügbar (9, 41):

- Akupunktur
- Ausdauersport
- psychotherapeutische Behandlung – Verhaltenstherapie:
 - Entspannungstraining (z.B. progressive Muskelrelaxation nach Jacobson)
 - Biofeedback-Training
 - Kognitive Verhaltenstherapie bzw. Stressmanagement
 - Kombination von medizinischen Maßnahmen und Verhaltenstherapie
- Neurostimulation (invasive und nicht-invasive)

Akupunktur kann zur Prophylaxe der Migräne eingesetzt werden bei Patienten, die eine medikamentöse Prophylaxe ablehnen oder nicht vertragen. Es besteht eine geringe Evidenz für einen zusätzlichen Nutzen in der episodischen Migräne (9).

Regelmäßiger Ausdauersport kann nach den vorliegenden Daten empfohlen werden. Ein Nachweis der Wirksamkeit konnte bislang jedoch noch nicht erbracht werden (9, 41).

Die Biofeedbacktherapie weist in der Prophylaxe der Migräne eine hohe Effektivität auf und auch Entspannungsverfahren und kognitive Verhaltenstherapie werden zur Prophylaxe der Migräne empfohlen (9).

Die invasive Neurostimulation sollte nur für Patienten mit chronischer Migräne mit zusätzlicher Therapieresistenz erwogen werden, wird aber nicht empfohlen. Nicht-invasive Stimulationsverfahren können bei Patienten zum Einsatz kommen, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe ablehnen (9).

Therapeutischer Bedarf für eine prophylaktische Migränetherapie

Wie bereits im Abschnitt „Art und Umfang der Beeinträchtigung von Migränepatienten“ beschrieben, leiden Migränepatienten unter starken Beeinträchtigungen im täglichen Leben, beruflich wie privat. Demgegenüber zeigt sich jedoch, dass viele Migränepatienten nicht oder nicht mehr zum Arzt gehen oder keine optimale prophylaktische Behandlung mit ausreichender Adhärenz erhalten (15, 42). Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der nicht-diagnostizierten Migränepatienten bei ca. 50-60 % liegt (42, 43). Gemäß einer telefonischen Patientenbefragung in Deutschland suchten 58 % der Migränepatienten in den letzten 12 Monaten keinen Arzt auf (42). Diese Beobachtung wird gestützt durch europäische Daten aus der NHWS-Patienten-Onlinebefragung 2017 (29), in der 53% der Migränepatienten in den letzten 12 Monaten keinen Arzt aufsuchten und keine ärztlich gesicherte Diagnose aufwiesen. In einer neueren Untersuchung an einer allerdings kleinen deutschen Stichprobe (n = 109) suchten sogar nur knapp 20 % der befragten Migränepatienten einen Arzt auf (44).

Die Daten zur Versorgungssituation zeigen, dass nur ein geringer Anteil derjenigen diagnostizierten Migränepatienten, die für eine Prophylaxe-Therapie in Frage kommen, eine solche anwenden. In der Eurolight-Studie, einer Querschnittsbefragung von Patienten in zehn europäischen Ländern inklusive Deutschland, erhielten in der bevölkerungsbasierten Stichprobe nur 1,6 % bis 13,7 % derjenigen Patienten, die für eine Prophylaxe in Frage kamen, Prophylaktika (44). Dabei würden ca. 30-40 % aller Migränepatienten von einer Prophylaxe profitieren (27, 34, 44, 45). Zudem ergab eine Analyse von knapp 2000 Patienten einer deutschen Kopfschmerzambulanz, dass selbst bei schwer betroffenen Patienten mit durchschnittlich 12 Migränetagen pro Monat nur 47 % bereits eines oder mehrere Migräneprophylaktika angewendet haben, das heißt 53 % haben nie ein Prophylaktikum verschrieben bekommen (46). Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine effektive und sichere Prophylaxetherapie.

Obwohl es einige zugelassene und Off-label-Prophylaktika für die Behandlung der Migräne gibt, reichen sie oft nicht für ein erfolgreiches Migränemanagement aus. Es bestehen Einschränkungen hinsichtlich Wirksamkeit, Verträglichkeit, Sicherheit, Adhärenz, Kontraindikationen etc., woraus ein relevanter Bedarf an wirksameren und/oder besser verträglichen Therapiealternativen resultiert (47). Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen der gängigen Prophylaktika sind in Tabelle 3-3 entsprechend der S1-Leitlinie zusammengefasst (9).

Tabelle 3-3: Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei Migräneprophylaktika mit guter wissenschaftlicher Evidenz nach der S1-Leitlinie

Wirkstoffe	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus,	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Propranolol	Bradykardie, Magen-Darm- Beschwerden, erektile Dysfunktion	
Bisoprolol		
Flunarizin	H: Müdigkeit, Gewichtszunahme G: gastrointestinale Beschwerden, Depression S: Hyperkinesien, Tremor, Parkinsonoid	A: fokale Dystonie, Schwangerschaft, Stillzeit, Depression R: Morbus Parkinson in der Familie
Topiramate	H: Müdigkeit, kognitive Störungen, Gewichtsabnahme, Parästhesien G: Geschmacksveränderungen, Psychosen, Nierensteine, Depression S: Engwinkelglaukom	A: Niereninsuffizienz, Nierensteine, Engwinkelglaukom R: Depression, Angststörung, geringes Körpergewicht, Anorexie
Valproinsäure	H: Müdigkeit, Schwindel, Tremor G: Hautausschlag, Haarausfall, Gewichtszunahme S: Leberfunktionsstörungen	A: Leberfunktionsstörungen, Schwangerschaft (Neuralrohrdefekte), Frauen im gebärfähigen Alter, Alkoholmissbrauch
Amitriptylin	H: Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Gewichtszunahme	A: Herzinsuffizienz, Glaukom, Prostatahypertrophie, -adenom
Onabotulinumtoxin A (auch Clostridium botulinum Toxin Typ A)	G: muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte, Nackenschwäche	A: Myasthenia gravis R: Antikoagulation
H: Häufig, G: Gelegentlich, S: Selten, A: Absolut, R: Relativ		

Wie Tabelle 3-3 zeigt, schränken zahlreiche bedeutsame Kontraindikationen, wie Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Depression, die Anwendung der derzeitigen Migräneprophylaktika deutlich ein. Zudem ist die Mehrzahl der Medikamente mit einer Gewichtszunahme verbunden, die besonders bei dem überwiegend jüngeren weiblichen Patientenkollektiv unerwünscht sein kann.

Zu den häufigen Nebenwirkungen der **Betablocker** zählt neben Müdigkeit auch arterielle Hypotonie (48-50). Da junge Frauen besonders häufig von Migräne betroffen sind und die Hypotonie eine der gehäuft auftretenden Komorbiditäten bei Kopfschmerzpatienten ist (17), sollte dies beim Einsatz von Betablockern berücksichtigt werden.

Unter der Einnahme des Kalziumkanalblockers **Flunarizin** werden häufig als Nebenwirkungen Gewichtszunahme und Müdigkeit beobachtet. Zudem gilt es hier zu beachten, dass selbst bei erfolgreicher prophylaktischer Behandlung und guter Verträglichkeit die Behandlung

spätestens nach sechs Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wiedereingesetzt werden sollte (51). Weiterhin wurden bislang keine Studien zur Anwendung von Flunarizin entsprechend der Fachinformation durchgeführt, d.h. nach Vorbehandlung mit Betablockern (52).

Die Therapie mit **Topiramamat** ist vor allem aufgrund kognitiver Beeinträchtigungen, die überwiegend in der Phase der Dosiseinstellung auftreten, limitiert. Zusätzlich können als häufige Nebenwirkungen Parästhesien, Gewichtsabnahme und Müdigkeit auftreten (53). Ein systematischer Literatur-Review zu randomisiert kontrollierten Studien zeigt, dass bereits während der ersten fünf Monaten 25 % der Patienten die Topiramamat-Behandlung überwiegend aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen (54).

Für **Valproinsäure** konnte in mehreren Studien eine deutliche Reduktion der Attackenfrequenz, jedoch keine Veränderung der Intensität der Attacken belegt werden (9, 55, 56). In Deutschland ist Valproinsäure in der Off-Label-Anwendung zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen verordnungsfähig, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist (57). Dabei ist Valproinsäure nur sehr eingeschränkt anwendbar, da überwiegend Frauen im gebärfähigen Alter von Migräne betroffen sind (58) und Valproinsäure in dieser Patientengruppe nur nach entsprechender Aufklärung und unter Anwendung wirksamer Kontrazeption eingesetzt werden darf (Europäisches Risikobewertungsverfahren in 2014; (59)). Da die Patienten trotz dieser Empfehlung nicht immer rechtzeitig über die Risiken einer Anwendung von Valproinsäure informiert wurden, wurden die Einschränkungen für diese Patientengruppe in einem weiteren europäischen Risikobewertungsverfahren durch das CMDh im Juni 2018 zusätzlich verstärkt und festgelegt, dass Valproinsäure zur Migräneprophylaxe nur noch angewendet werden darf, wenn die Bedingungen eines neu eingeführten Schwangerschaftsverhütungsprogramms erfüllt sind. Weiterhin soll bereits die Verpackung visuelle Warnhinweise für die Anwendung in der Schwangerschaft beinhalten (60). Zudem treten unter der Einnahme von Valproinsäure Müdigkeit, Schwindel und Tremor als häufige Nebenwirkungen auf (61).

Amitriptylin sollte bevorzugt zur Prophylaxe gegeben werden, wenn eine Kombination von Migräne mit einem Spannungskopfschmerz, chronisch neuropathischen Schmerzen oder chronischen Rückenschmerzen vorliegt, oder wenn – wie häufig bei chronischen Schmerzen – eine zusätzliche Depression besteht (9). Im Zuge eines EU-Verfahrens zur Harmonisierung der nationalen Amitriptylin-Zulassungen veröffentlichte die Europäische Kommission im Mai 2017 einen Beschluss zur EU-weiten Vereinheitlichung der Anwendungsgebiete, Etikettierungen, Packungsbeilagen und Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels. Amitriptylin ist seitdem in der gesamten EU auch zur Migräneprophylaxe zugelassen (62, 63). Zu den häufigen Nebenwirkungen zählen Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel und Gewichtszunahme (64).

Onabotulinumtoxin A ist nur in der Therapie der chronischen Migräne mit und ohne Übergebrauch von akuter Schmerzmedikation wirksam und sollte ausschließlich von Neurologen, die in der Diagnose und Therapie chronischer Kopfschmerzen erfahren sind, eingesetzt werden (9). Für die Behandlung der episodischen Migräne besteht keine Zulassung.

Zu den gelegentlichen Nebenwirkungen gehören muskelkaterartige Beschwerden, kosmetisch unerwünschte Effekte und Nackenmuskelschwäche (65).

Therapieadhärenz ist ein kritischer Faktor in der Migränetherapie. Migränepatienten haben häufig bereits verschiedene Therapieoptionen angewandt. Oft führen auftretende Nebenwirkungen dazu, dass eine Therapie nicht fortgeführt werden kann. Die verfügbaren, oralen Medikamente zur Migräneprophylaxe haben sowohl aufgrund der moderaten Wirksamkeit als auch der therapieassoziierten Nebenwirkungen eine geringe Adhärenz und Persistenz bei den Patienten (66). Dabei werden Prophylaktika meist nicht länger als drei bis sechs Monate eingenommen (47): Eine Studie zeigte, dass von 4.634 Migränepatienten, die eine medikamentöse Migräneprophylaxe begonnen hatten, ca. 70 % die jeweilige Therapie nach sechs Monaten wieder abgesetzt hatten. Die Unterschiede zwischen den Substanzklassen waren gering: 73 % brachen die prophylaktische Behandlung mit einem Antidepressivum ab, Antiepileptika wurden von 70 % und Betablocker von 68 % der damit behandelten Patienten in diesem Zeitraum abgesetzt. Die Gründe hierfür wurden in der Datenbank nicht erfasst (67). Bei Patienten mit chronischer Migräne sind nach 12 Monaten nur noch 20 % therapieadhärent (68). In einer GKV-Routinedatenanalyse von 2017 haben 65 % der Migränepatienten über die vergangenen sechs Jahre eine oder mehrere Prophylaxetherapien abgesetzt (69). Die Daten von knapp 2000 Patienten einer deutschen Kopfschmerzambulanz bestätigen, dass bei schwer betroffenen Patienten mit durchschnittlich 12 Migränetag pro Monat ca. 86 % der Patienten mindestens eine erfolglos eingesetzte Prophylaxetherapie hinter sich hatten (46).

Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass eine langfristige Einnahme der Prophylaxe-Medikation für Migränepatienten sowohl eine gute Wirksamkeit als auch gleichzeitig insbesondere eine akzeptable Verträglichkeit voraussetzt, wobei mit den aktuell verfügbaren Therapien hohe Abbruchraten nach wenigen Monaten beobachtet werden (70). Eine wirksame Migräneprophylaxe mit gutem Sicherheitsprofil und hoher Therapieadhärenz würde die Lebensqualität der Betroffenen deutlich verbessern (45) sowie Arbeitsausfall und Medikamentenübergebrauch verringern.

Bedarfsdeckung durch Erenumab

Ziel der prophylaktischen Behandlung der Migräne ist eine möglichst weitgehende Reduktion der Migränetage, eine Verbesserung der Lebensqualität und eine gute Verträglichkeit der Behandlung. Zudem ist auch eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung (45). Diese Therapieziele können durch Erenumab aufgrund der signifikanten positiven Effekte hinsichtlich Wirksamkeit, Lebensqualität und Verträglichkeit erreicht werden.

Der CGRP-Signalweg stellt eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der Migräne dar (71-74). Erenumab bindet mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen Rezeptor des

Neuropeptids CGRP (*calcitonin gene-related peptide*). Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges führt bei schnellem Wirkeintritt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität und Abnahme monatlicher Migränetage. Durch die gezielte Intervention am CGRP-Rezeptor des CGRP-Signalweges unterscheidet sich Erenumab von konventionellen, systemischen Therapien, die ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden. Somit kann spezifisch und zielgerichtet die Anzahl der Migränetage signifikant verringert werden.

In klinischen Studien der Phase II und III zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit mindestens 50 %iger Response gegenüber Baseline als unter Placebo. Zudem wurde ein frühzeitiger, signifikanter Anstieg der Lebensqualität unter Erenumab beobachtet (75-77). Zudem weist die Behandlung mit Erenumab ein Sicherheitsprofil auf Placebo-Niveau auf und ist damit sehr viel besser verträglich als die verfügbaren oralen Prophylaktika. Dieses spiegelt sich auch darin wider, dass 91 % der Patienten in den klinischen Studien auf Erenumab verblieben und nur 9 % die Therapie abgebrochen haben (ausführliche Daten dazu befinden sich in Abschnitt 3.3.6). Langzeitdaten bestätigen sowohl die gute Wirksamkeit als auch die gute Verträglichkeit von Erenumab. In einer offenen Extensionsstudie über 52 Wochen zeigte Erenumab ein Placebo-ähnliches Sicherheitsprofil und eine anhaltende Wirksamkeit (77). In der offenen Extensionsphase einer Phase II Studie blieb das Sicherheitsprofil von Erenumab über mehr als 3 Jahre konstant auf Placebo-Niveau (75).

Erenumab stellt damit eine neue wirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit dar, die zu einem besseren Erreichen der Therapieziele der Migräneprophylaxe beitragen kann, als dies bisher möglich war.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

3.2.3.1 Methodik

Zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland wurden Literaturquellen sowie eine GKV-Routinedatenanalyse verwendet. Da sich die Publikationen teilweise in der Methodik, Art der Erhebung der Daten oder Diagnostik unterscheiden, ist mit einer Unsicherheit der Zahlen zu rechnen. Diese wird durch Angaben von Spannen dargestellt.

Die Berechnungen zur Prävalenz und Inzidenz wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen (78). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen gerundet dargestellt.

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Für die retrospektive Analyse deutscher Migränepatienten wurden anonymisierte Datensätze von ca. sieben Millionen GKV-Versicherten (entspricht in etwa 10 % aller GKV-Versicherten in Deutschland) aus der Forschungsdatenbank des InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin) verwendet. Daraus wurde eine in Bezug auf Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet (stratifiziert nach der Alters- und Geschlechtsverteilung gemäß des Statistischen Bundesamtes zum jeweiligen Stichtag). Die auswertbare Stichprobengröße liegt bei ca. vier Millionen Datensätzen.

In die Analyse der Migränepatienten im Jahr 2017 wurden erwachsene Versicherte mit einer verifizierten Migränediagnose (eine Diagnose in mindestens zwei Quartalen desselben Jahres im ambulanten Bereich oder mindestens eine Haupt- oder Nebendiagnose im Krankenhaus) zwischen 01.01.2017 und 31.12.2017 eingeschlossen. Dieses Vorgehen dient der Vermeidung von einmaligen Kodierungsartefakten. Während die Diagnosesicherheit dadurch erhöht ist, ist mit einer deutlichen Unterschätzung der Anzahl der Migränepatienten zu rechnen. Folgende Zahlen bestätigen diese Annahme: Gemäß BARMER-Arztreport konnte bei 22 % aller Migränepatienten über einen Zeitraum von 5 Jahren lediglich ein einzelnes Quartal mit Migränediagnose identifiziert werden; nur bei 20 % wurden weitgehend durchgängig Diagnosen über (nahezu) 20 Quartale dokumentiert (17). Als weitere Limitation dieses Vorgehens ist ein Analyseartefakt zu nennen: Patienten mit einer Diagnose im Analysejahr und zweiter Diagnose am Ende des Vorjahres oder zu Beginn des Folgejahres werden hier nicht erfasst. Dieses Analyseartefakt führt ebenfalls zu einer erheblichen Unterschätzung der Patientenzahlen.

Bei der Selektion der Migränepatienten wurden die G43-Diagnosen der ICD-10-GM Kodierung berücksichtigt. Auf diese Weise wurden die prävalenten Patienten 2017 in der Stichprobe ermittelt. Patienten, die zur Berechnung der Inzidenzrate herangezogen wurden, durften in den vier Quartalen vor der Indexdiagnose keine Migränediagnose aufweisen. Die Prävalenz- bzw. Inzidenzrate wurde durch Bezugnahme der prävalenten bzw. inzidenten Patientenzahl auf die jeweilige Stichprobengröße ermittelt. Dieses Vorgehen wurde analog zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz in den Jahren 2012 und 2015 angewendet.

Im nächsten Schritt erfolgte die Hochrechnung der in der Stichprobe ermittelten absoluten Patientenzahlen auf die erwachsene GKV-Population und die erwachsene deutsche Gesamtbevölkerung. Für die Hochrechnung auf die erwachsene GKV-Population wurde die Größe der GKV-Population im jeweiligen Jahr auf Basis der KM6-Statistik ermittelt (79). Die KM6-Statistik wird jährlich vom Bundesministerium für Gesundheit veröffentlicht und enthält

die Anzahl aller zum 01.07. eines Jahres gesetzlich krankenversicherten Personen, gegliedert nach Altersgruppe, Geschlecht, Wohnort, Versichertenstatus und Kassenart. Nun wurde aus der auswertbaren InGef-Stichprobengröße von ca. vier Millionen Datensätzen und der Größe der GKV-Population ein Hochrechnungsfaktor ermittelt. Dieser Faktor wurde dann mit der in der Stichprobe ermittelten Anzahl prävalenter und inzidenter Patienten verrechnet, um auf die absolute Zahl prävalenter und inzidenter Patienten in der GKV-Population zu kommen.

Für die Berechnung der absoluten prävalenten und inzidenten Migränepatienten in Deutschland wurden die im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Raten der Prävalenz und Inzidenz auf die erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland angewendet (80). Weitere methodische Details finden sich im Abschlussbericht (69).

Die Mortalität wurde bei der Berechnung der Prävalenz aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt. Es ist zudem davon auszugehen, dass die Mortalitätsrate von Migränepatienten von der Rate der Normalbevölkerung nicht wesentlich abweicht, wie die Ergebnisse großer Kohortenstudien (teils $n > 200.000$) nahe legen (81, 82).

Für die Ableitung der Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland werden im Folgenden hauptsächlich die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse herangezogen. Die Ergebnisse der Literaturrecherche werden jeweils ergänzend vorangestellt.

3.2.3.2 Ergebnisse zur Prävalenz

Ergebnisse der Literaturrecherche

Angaben zur Prävalenz der Migräne aus Literaturquellen

Einen Überblick über die Ergebnisse aus der Literaturrecherche zur Prävalenz der Migräne insgesamt sowie der chronischen Migräne in Europa bzw. Deutschland gibt Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche

Quelle	Daten	Methode	n	Prävalenz
Lebenszeitprävalenz				
Göbel 1994 (83)	Erste Untersuchung in Deutschland	Postalischer Fragebogen	4.061 Teilnehmer ausgewählter repräsentativer Haushalte in Westdeutschland	Lebenszeitprävalenz: 27,5 %
Stovner 2007 (84)	Europaweite Daten	Review	26.915 Teilnehmer	Lebenszeitprävalenz: 14 %

Quelle	Daten	Methode	n	Prävalenz
Prävalenz Migräne insgesamt				
Radtke 2009 (15)	German National Telephone Health Interview Survey 2004	Telefoninterviews	7.341 Teilnehmer (mind. 18 Jahre)	Prävalenz: 10,6 %*
Yoon 2012 (16)	German Headache Consortium Study von 2003 - 2005	Validierter Fragebogen per Post oder per Telefoninterview	18.000 Teilnehmer (mind. 18 Jahre)	Prävalenz: 13,4 % 19,1 % (Frauen) 7,1 % (Männer)
Schramm 2015 (85)	Deutschland im Jahr 2010 - 2012	Fragebogen per Post	5.159 Teilnehmer (18-65) in 3 Städten	Prävalenz: 14,0 %
Woldeamanuel 2017 (86)	Gepoolte Analyse weltweiter Daten aus den Jahren 1920 - 2015	Systematisches Review und Meta-Analyse <i>community</i> basierter Studien	6.216.995 Teilnehmer	Prävalenz: 11,6 % (weltweit) 11,4 % (Europa) 13,8 % (Frauen) 6,9 % (Männer)
Grobe 2017 (17)	Deutschland im Jahr 2005 - 2015	Krankenversicherungsdaten der BARMER/GEK	8,46 Mio. Versicherte (2015)	Prävalenz: 3,5% in 2005 4,5 % in 2015 Ab 18 Jahren in 2015: 2,3 % (Männer) 7,8 % (Frauen)
Prävalenz Chronische Migräne				
Straube 2010 (87) Pfaffenrath 2009 (88)	The German DMKG Headache Study	Persönliche Interviews	7.417 Teilnehmer aus drei Regionen in Deutschland	Prävalenz: 0,2 %* IHS-Kriterien von 2004
Yoon 2012 (16)	German Headache Consortium Study von 2003-2005	Validierter Fragebogen per Post oder per Telefoninterview	18.000 Teilnehmer (mind. 18 Jahre)	Prävalenz: 1,1 %* Def. chronisch: ≥ 15 Tage / Monat
Straube 2015 (89)	BMBF-Studie	k. A.	k. A.	Prävalenz: 0,4, 0,5 und 2,0 % nach IHS Kriterien von 2004, 2006, 2013*

Quelle	Daten	Methode	n	Prävalenz
Prävalenz Chronische Migräne				
Natoli 2010 (90)	Globale Prävalenz der chronischen Migräne	Review	Ca. 177.000 Teilnehmer (12 weltweite populations-bezogene Studien)	Prävalenz: 0-5,1 %*
*geschlechtsspezifische Daten nicht verfügbar k. A.: keine Angaben				

Den in Tabelle 3-4 aufgeführten Publikationen zufolge liegt die Prävalenz der **Migräne insgesamt** in Deutschland zwischen 10,6 % und 14,0 % (15, 16, 85, 88, 91). Der BARMER-Arztreport (17) weist für das Jahr 2015 eine Prävalenz von 4,5 % basierend auf der Migränediagnose G43 nach ICD-10-GM aus. Diese Zahl liegt erwartungsgemäß deutlich niedriger als die zuvor referenzierten Zahlen, da in den BARMER-Arztreport nur Patienten mit einer vom Arzt gesicherten Diagnose eingingen. Die hohe Dunkelziffer der Patienten, die aufgrund ihrer Migräne nicht zum Arzt gehen, ist hier nicht berücksichtigt. Die anderen Literaturquellen hingegen berichten überwiegend Ergebnisse aus Patientenbefragungen, deren Aussagen nicht unbedingt eine gesicherte ärztliche Diagnose zugrunde lag.

Die Angaben zur Prävalenz der **chronischen Migräne** unterscheiden sich teilweise stark in den einzelnen Studien, je nachdem, welche Kriterien für die Definition der Erkrankung zugrunde gelegt wurden. In deutschen Studien finden sich Prävalenzraten von bis zu 2 % für die chronische Migräne (89).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Vor der Pubertät beträgt die Häufigkeit der Migräne 4 – 5 %. Jungen und Mädchen sind gleich häufig betroffen. Laut S1-Leitlinie tritt Migräne am häufigsten zwischen dem 20. und 50. Lebensjahr auf (9). Die Prävalenz ist bei Männern und Frauen zwischen dem 36. und 45. Lebensjahr am höchsten (16). Somit ist die produktivste Lebenszeit der betroffenen Patienten von der Erkrankung und den damit einhergehenden Migränesymptomen beeinträchtigt. Im höheren Alter lässt die Häufigkeit der Migräneattacken bei Männern und Frauen nach und auch die Symptome werden schwächer (92).

Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen etwa dreimal so hoch wie bei Männern (58) und wird für Deutschland mit 19,1 % (Frauen) bzw. 7,1 % (Männer) angegeben (16). Zudem berichten Frauen von länger andauernden Attacken, einem höheren Risiko für rezidivierende Kopfschmerzen und größeren Beeinträchtigungen sowie einer längeren Zeit, die sie zur Erholung benötigen (58). Migräne wurde besonders für Frauen als Risikofaktor für Gefäßerkrankungen identifiziert (58). Allerdings steht aufgrund der begrenzt vorhandenen

Daten der Vergleich zu den Männern noch aus. Es gibt Hinweise, dass weibliche Hormone einen wesentlichen Einfluss auf Migränerisiko und -charakteristika ausüben, wenngleich auch Hinweise auf eine zugrundeliegende genetische Varianz vorliegen. Hinsichtlich eines Risikos für bestimmte Begleiterkrankungen zeigte sich bislang kein geschlechtsspezifischer Unterschied (58).

Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse

Angaben zur Prävalenz der Migräne auf Basis von GKV-Verordnungsdaten

Neben der Literaturrecherche wurde zur Erweiterung der Datenbasis eine GKV-Routinedatenanalyse des InGef durchgeführt. Das primäre Ziel dieser Analyse bestand darin, die Einjahresprävalenz und -inzidenz der Migräne basierend auf der ICD-10-GM G43-Diagnose in Deutschland zu bestimmen (69). Die Ergebnisse zur Prävalenz für die Jahre 2017, 2015 und 2012 sind in Tabelle 3-5 für die GKV-Population und in Tabelle 3-6 für die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-5: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung für die GKV-Population

Erwachsene Population	Zeitraum	Anzahl prävalenter erwachsener Patienten/ Anteil	Quelle
Prävalente Migränepatienten	2017	2.300.455/ 3,76 %	(69)
Prävalente Migränepatienten	2015	2.058.315/ 3,48 %	(69)
Prävalente Migränepatienten	2012	1.814.494/ 3,12 %	(69)

Tabelle 3-6: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung

Erwachsene Population	Zeitraum	Anzahl prävalenter erwachsener Patienten/ Anteil	Quelle
Prävalente Migränepatienten	2017	2.586.512/ 3,76 % (69)	Statistisches Bundesamt (80): 68,8 Mio. Erwachsene in Deutschland 2017*
Prävalente Migränepatienten	2015	2.102.954/ 3,48 % (69)	Statistisches Bundesamt (80): 68,4 Mio. Erwachsene in Deutschland 2015*
Prävalente Migränepatienten	2012	2.381.358/ 3,12 % (69)	Statistisches Bundesamt (80): 67,4 Mio. Erwachsene in Deutschland 2012
*Variante: relativ junge Bevölkerung			

Im Jahr 2017 liegt die mit Hilfe der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz bei 3,76 %. Vergleicht man die für 2015 ermittelte Prävalenz von 3,48 % mit der im BARMER-Arztreport für 2015 ausgewiesenen Prävalenz, so liegt letztere mit 4,5 % höher. Ein Grund dafür liegt darin, dass in die GKV-Routinedatenanalyse nur erwachsene Versicherte eingingen, während der BARMER-Arztreport alle Versicherten umfasst. Weitere Gründe können in Unterschieden in der Patientenstruktur der zugrundeliegenden Krankenkassen beider Quellen ebenso wie in Unterschieden im methodischen Vorgehen hinsichtlich der Selektionskriterien für die Stichprobe liegen.

Im Vergleich zu den in Tabelle 3-4 aufgeführten Literaturquellen, denen eine Patientenbefragung und damit nicht unbedingt eine gesicherte Arzt diagnose zugrunde lag, liegt die im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse bestimmte Prävalenz aufgrund der Nicht-Berücksichtigung der Dunkelziffer deutlich niedriger.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Zahl an Migränepatienten aufgrund der Berücksichtigung einer gesicherten ärztlichen Diagnose die wahre Zahl deutlich unterschätzt. Dies erklärt auch zu einem erheblichen Teil den Unterschied zu den sehr viel höheren Prävalenzraten aus in der Literatur beschriebenen Patientenbefragungen. Hier ist davon auszugehen, dass gesicherte Diagnosen nicht abgefragt und damit auch nicht berücksichtigt werden konnten.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die GKV-Routineanalyse 2017 (69) zeigt eine ähnliche Altersverteilung wie die Literaturquellen, wobei die höchste Prävalenzrate bei 50 Jahren liegt. Ebenfalls vergleichbar mit den Literaturquellen zeigt sich auch in der GKV-Routinedatenanalyse eine deutlich höhere (nahezu 4-mal so hohe) Prävalenz der Migräne bei Frauen im Vergleich zu Männern (69).

Berücksichtigung der Dunkelziffer aus den Literaturquellen bei der Prävalenz 2017

Gemäß einer telefonischen Patientenbefragung in Deutschland suchten 58 % der Migränepatienten in den letzten 12 Monaten keinen Arzt auf (42). Diese Beobachtung wird gestützt durch europäische Daten aus der NHWS-Patienten-Onlinebefragung 2017 (29), die einen Patientenanteil von 53 % ohne Arztbesuch in den letzten 12 Monaten ergab. Diese Patientenpopulation ohne (aktuelle) ärztliche Diagnose besteht zum einen aus Patienten, die zu einem früheren Zeitpunkt einen Arzt aufgesucht und eine Migränediagnose erhalten haben, aber nicht im Befragungszeitraum, und zum anderen aus Patienten, die eine Migräne bei sich vermuten, aber bisher deswegen nicht beim Arzt waren, um eine solche ärztlich abzusichern. Da voraussichtlich nicht alle Patienten im Falle eines Arztbesuches eine Migränediagnose erhalten würden, stellt die für Deutschland beschriebene Dunkelziffer eine obere Spanne dar. Im Folgenden wird die von Radtke und Neuhauser 2012 (42) beobachtete Dunkelziffer von 58 % als beste Abschätzung für Deutschland zugrunde gelegt. Diese Dunkelziffer wird daher für die weiteren Kalkulationen verwendet.

Wendet man die Dunkelziffer von 58 % auf die im Rahmen der GKV-Routinedatenanalyse für 2017 ermittelte Prävalenzrate von 3,76 % bzw. die Anzahl diagnostizierter erwachsener Migränepatienten (s. Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6: GKV: 2,300 Mio., Gesamtbevölkerung: 2,587 Mio.) an, so ergeben sich die in Tabelle 3-7 ausgewiesenen oberen Spannen (78).

Tabelle 3-7: Angenommene Prävalenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer

	Migräne Prävalenzspanne 2017
Prävalenz	3,76 % – 8,95 %
Anzahl Patienten GKV	2,300 – 5,477 Mio.
Anzahl Patienten Gesamtbevölkerung	2,587 – 6,158 Mio.

Zusammenfassend lässt sich die große Spanne der in der Literatur beschriebenen und in der GKV-Analyse ermittelten Prävalenzzahlen auf relevante methodische Unterschiede in den verschiedenen Untersuchungen zurückführen: Abrechnungsdaten, insbesondere, wenn auf gesicherter Diagnose beruhend, bedingen aufgrund der Patientenselektionskriterien und der

Nichtberücksichtigung der hohen Patientenzahl ohne Arztkonsultation niedrige Zahlen. Dahingegen führen patientenberichtete Aussagen ohne sichere ärztliche Diagnosen zu deutlich höheren Prävalenzzahlen. Für die nachfolgenden Abschnitte werden die auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Patientenzahlen verwendet.

3.2.3.3 Ergebnisse zur Inzidenz

Ergebnisse der Literaturrecherche

Angaben zur Inzidenz der Migräne aus Literaturquellen

Für die Berechnung der Inzidenz der Migräne in Deutschland liegen aus der Literatur keine Angaben für Deutschland vor. Angaben aus anderen europäischen Ländern sowie globale Ergebnisse sind in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche

Quelle	Daten	Methode	n	Inzidenz
Becker 2008 (93)	Populationsbasierte Analyse in UK	Follow-up-Studie in Praxisdatenbanken	51.688 Teilnehmer mit Erstdiagnose 1994 – 2001	Inzidenz 0,37 %
Baigi 2015 (94)	Globale Daten	Review	keine Angaben	Inzidenz 0,81 – 1,95 %

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Der BARMER-Report berichtet bei Frauen einen ersten Altersgipfel für die Diagnoserate im Alter von 25 Jahren (17). Die höchste Diagnoserate wurde in der Altersgruppe der 50-Jährigen beobachtet. Oberhalb des 51. Lebensjahres sinkt die Diagnoserate annähernd linear. Bei Männern ist der zweite Gipfel nicht vorhanden, stattdessen bewegt sich die Diagnoserate zwischen dem etwa 30. und 55. Lebensjahr auf einem Plateau, bevor sie dann allmählich abfällt (17).

Übereinstimmend wurde in den Literaturquellen ein Erstauftreten vor dem 40. Lebensjahr berichtet, wobei die Inzidenzspitze zwischen den Studien im Bereich vom 15. bis zum 34. Lebensjahr variierte (93, 94).

Wie für die Prävalenz zeigen auch die Inzidenzraten ein häufigeres Auftreten der Migräne bei Frauen als Männern. In den identifizierten internationalen Studien findet sich ein 2,5- bis 6-facher Unterschied in der Inzidenz zwischen den Geschlechtern (93, 94).

Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse

Angaben zur Inzidenz der Migräne auf Basis von GKV-Verordnungsdaten

Für die Berechnung der Inzidenz in Deutschland wurde die bereits beschriebene GKV-Routinedatenanalyse herangezogen. Die Ergebnisse für die Jahre 2017, 2015 und 2012 sind in Tabelle 3-9 für die GKV-Population und in Tabelle 3-10 für die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-9: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung auf die GKV-Population

Erwachsene Population	Zeitraum	Anzahl inzidenter erwachsener Patienten/ Anteil	Quelle
Inzidente Migränepatienten	2017	284.897/ 0,47 %	(69)
Inzidente Migränepatienten	2015	269.741/ 0,46 %	(69)
Inzidente Migränepatienten	2012	244.323/ 0,42 %	(69)

Tabelle 3-10: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Erwachsene Population	Zeitraum	Anzahl inzidenter erwachsener Patienten/ Anteil	Quelle
Inzidente Migränepatienten	2017	320.324/ 0,47 % (69)	Statistisches Bundesamt (80): 68,8 Mio. Erwachsene in Deutschland 2017*
Inzidente Migränepatienten	2015	312.076/ 0,46 % (69)	Statistisches Bundesamt (80): 68,4 Mio. Erwachsene in Deutschland 2015*
Inzidente Migränepatienten	2012	283.164/ 0,42 % (69)	Statistisches Bundesamt (80): 67,4 Mio. Erwachsene in Deutschland 2012
*Variante: relativ junge Bevölkerung			

Die auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Inzidenzraten zeigen über den Zeitraum von 2012 bis 2017 einen kontinuierlichen Anstieg mit einer Inzidenzrate von 0,47 % im Jahr 2017.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Altersverteilung der GKV-Routinedatenanalyse (69) zeigt bei Männern und Frauen einen ausgeprägten Gipfel in der Altersklasse der 18- bis 29-Jährigen. Im Alter von 30 bis 59 Jahren bewegt sich die Diagnoserate auf einem Plateau und fällt anschließend deutlich ab. Die Altersverteilung ist ähnlich zu der im BARMER-Arztreport beschriebenen Verteilung, allerdings ohne den zweiten Gipfel bei den Frauen.

Analog zur Prävalenzrate ist auch die Inzidenzrate für Frauen dreimal so hoch wie für Männer (69).

Berücksichtigung der Dunkelziffer aus den Literaturquellen bei der Inzidenz 2017

Wie bereits ausgeführt, liegen in der Literatur keine Inzidenzzahlen für Deutschland vor. Ebenso wenig lässt sich eine Aussage zur Dunkelziffer der Inzidenz finden. Daher wird die

Dunkelziffer von 58 % nach Radtke (42) auch als obere Spanne für die Anzahl der Neuerkrankungen an Migräne angenommen.

Somit ergibt sich, wie in Tabelle 3-11 dargestellt, anhand der 284.897 inzidenten erwachsenen GKV-Migränepatienten aus der GKV-Routinedatenanalyse 2017 als obere Spanne eine Gesamtanzahl von 678.327 neu erkrankten erwachsenen GKV-Versicherten. Hochgerechnet auf die erwachsene deutsche Gesamtbevölkerung ergibt sich eine Spanne von 320.324 – 762.676 neu erkrankten Migränepatienten im Jahr 2017 (78).

Tabelle 3-11: Angenommene Inzidenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer

	Migräne Inzidenzspanne 2017
Inzidenz	0,47 % – 1,11 %
Anzahl Patienten GKV	284.897 – 678.327
Anzahl Patienten Gesamtbevölkerung	320.324 – 762.676

3.2.3.4 Erwartete Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz in den nächsten 5 Jahren

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

In der Literatur ist generell ein Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der Migräne beschrieben (17, 95). Um Abschätzungen für die nächsten 5 Jahre für Deutschland treffen zu können, wurde erneut auf die GKV-Routinedatenanalyse zurückgegriffen.

Prävalenz

Zur Ermittlung der Wachstumsrate der Prävalenz wurde das größtmögliche Zeitintervall der GKV-Routinedatenanalyse von 2012 bis 2017 betrachtet. Mit Hilfe der Jahresprävalenzraten 2012 von 3,12 % und 2017 von 3,67 % wurde eine jährliche Wachstumsrate von 3,80 % bestimmt (siehe Tabelle 3-12; (69)).

Tabelle 3-12: Ermittlung der Prävalenz-Wachstumsrate

	GKV-Routinedatenanalyse (%)		Jährlicher Wachstumsfaktor (%)
	2012	2017	
Prävalenz	3,12 %	3,76 %	3,80 % *
* Wachstumsrate = [(Prävalenz 2017 – Prävalenz 2012)^(1/5)]-1			

Im Folgenden wird die so ermittelte Wachstumsrate auf die prävalenten Patienten 2017 angewandt. Unter Annahme einer stabilen Wachstumsrate werden die Patientenzahlen bis zum Jahr 2022 fortgerechnet. Diese Ergebnisse stellen die untere Spanne der Abschätzung dar. Für die obere Spanne wird zusätzlich die Dunkelziffer von 58 % (42) angewandt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-13 dargestellt.

Tabelle 3-13: Fünfjahresprognose für die Prävalenz der Migräne bei Erwachsenen

	Hochrechnung inkl. angenommener Dunkelziffer (Mio.)					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Prävalente Patienten GKV	2,300 - 5,477	2,388 - 5,685	2,479 – 5,901	2,573 – 6,126	2,671 – 6,358	2,772 – 6,600
Prävalente Patienten Gesamtbevölkerung	2,587 – 6,158	2,685 – 6,392	2,787 – 6,635	2,893 – 6,887	3,003 – 7,149	3,117 – 7,421
Untere Spanne: Anwendung des ermittelten jährlichen Wachstumsfaktors von 3,80 % ab 2018 auf die Anzahl der prävalenten Patienten im Vorjahr						
Obere Spanne: Zusätzliche Berücksichtigung der beschriebenen Dunkelziffer von 58 %.						

Inzidenz

Der BARMER-Kopfschmerzreport berichtet einen 30 %igen Anstieg des Bevölkerungsanteils mit Migränediagnose über 10 Jahre (2005-2015) (17). Die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Inzidenzzahlen für die untersuchten Jahre 2012, 2015 und 2017 weisen einen kontinuierlichen Anstieg der Inzidenzrate auf. Analog zur Berechnung der Prävalenz-Wachstumsrate wurde auch die jährliche Wachstumsrate der Inzidenz unter Verwendung der Werte von 2012 und 2017 ermittelt. Der so ermittelte jährliche Wachstumsfaktor der Inzidenzrate beträgt 2,08 % und ist in Tabelle 3-14 dargestellt. Dieser Wert fällt niedriger aus, als der im BARMER-Arztreport (17) ausgewiesene Anstieg von 30 % über 10 Jahre (2005 – 2015), was umgerechnet einem jährlichen Anstieg von 3 % entspricht. Ein Grund dafür liegt darin, dass in die GKV-Routinedatenanalyse nur erwachsene Versicherte eingingen, während der BARMER-Arztreport alle Versicherten umfasst. Weitere Gründe können wie bereits

beschrieben in Unterschieden der Patientenstruktur der zugrundeliegenden Krankenkassen beider Quellen ebenso wie in Unterschieden im methodischen Vorgehen hinsichtlich der Selektionskriterien für die Stichprobe liegen.

Tabelle 3-14: Ermittlung der Inzidenz-Wachstumsrate

	GKV-Routinedatenanalyse (%)		Jährlicher Wachstumsfaktor (%)
	2012	2017	
Inzidenz	0,42 %	0,47 %	2,08 %*
* Wachstumsrate = [(Inzidenz 2017 – Inzidenz 2012)^(1/5)]-1			

Unter Annahme einer stabilen Wachstumsrate wird zur Berechnung der prognostizierten Inzidenzrate für die folgenden fünf Jahre der ermittelte jährliche Wachstumsfaktor von 2,08 % auf die Inzidenzrate von 2017 angewandt. Diese prognostizierten Inzidenzraten sind in Tabelle 3-15 dargestellt. Zur Berechnung der Anzahl inzidenter Migränepatienten bis zum Jahr 2022 wird der jährliche Wachstumsfaktor ebenfalls auf die Patientenzahl von 2017 in der GKV bzw. Gesamtbevölkerung angewandt. Diese Ergebnisse stellen die untere Spanne der Abschätzung dar. Für die obere Spanne wird zusätzlich die Dunkelziffer von 58 % (42) angewandt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-15 dargestellt.

Tabelle 3-15: Fünfjahresprognose für die Inzidenz der Migräne bei Erwachsenen

	Hochrechnung inkl. angenommener Dunkelziffer					
	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Prognostizierte Inzidenzrate	0,466	0,475	0,485	0,495	0,506	0,516
Erwachsene inzidente Patienten GKV	284.897 - 678.327	290.823 - 692.437	296.872 - 706.839	303.047 - 721.542	309.351 - 736.550	315.785 - 751.870
Erwachsene inzidente Patienten Gesamtbevölkerung	320.324 - 762.676	326.987 - 778.540	333.788 - 794.733	340.731 - 811.264	347.818 - 828.138	355.053 - 845.363
Untere Spanne: Anwendung der Inzidenzrate 2017 von 0,47 % mit einem jährlichen Wachstum von 2,08 % auf die GKV-Population und Gesamtbevölkerung der Folgejahre. Obere Spanne: Zusätzliche Berücksichtigung der Dunkelziffer von 58 %.						

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-16: Anzahl der GKV-Patienten und der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation im Jahr 2018

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Erenumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten		
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenpopulation a • Patientenpopulation b • Patientenpopulation c 	2.363.151 - 2.454.216 10.422 - 10.824 14.300 - 14.851	2.657.004 - 2.759.393 11.718 - 12.169 16.078 - 16.698
Untere Spanne: Patientenzahlen aus der GKV-Routinedatenanalyse 2017 auf 2018 hochgerechnet. Obere Spanne: Berücksichtigung der angenommenen jährlichen Zuwachsrate von 4 %.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Berechnungen zur Zielpopulation wurden mit Excel erstellt und basieren auf nicht gerundeten Zahlen (78). Zur vereinfachten Darstellung im Dossier werden die Zahlen jedoch nur mit maximal zwei Nachkommastellen (gerundet) dargestellt.

Ermittlung der Zielpopulation

Definition der Zielpopulation

Gemäß der Fachinformation von Erenumab stellen erwachsene Patienten (mindestens 18 Jahre alt), die unter mindestens vier Migränetagen pro Monat leiden und einer Prophylaxetherapie bedürfen, die Zielpopulation dar (96).

Für das vorliegende Dossier wird die Zielpopulation entsprechend G-BA Beratung vom 28. September 2017 wie folgt in drei Patientenpopulationen aufgeteilt (26):

- **Patientenpopulation a:** Unbehandelte Patienten und Patienten, die auf mindestens eine der folgenden prophylaktischen Therapien nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind unter Berücksichtigung der Zulassung: Betablocker Metoprolol/Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramate, Antidepressivum Amitriptylin.
- **Patientenpopulation b:** Patienten, die auf die folgenden Therapien (Wirkstoffklassen) nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol / Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramate, Antidepressivum Amitriptylin.
- **Patientenpopulation c:** Patienten, die auf keine der folgenden medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen: Betablocker Metoprolol / Propranolol, Kalziumkanalblocker Flunarizin, Antiepileptikum Topiramate, Antidepressivum Amitriptylin, Antiepileptikum Valproinsäure, Neurotoxin Clostridium botulinum Toxin Typ A (letzteres entsprechend der Zulassung nur für die chronische Migräne).

Ermittlung der Größe der Patientenpopulationen a-c

In der Literatur sind keinerlei Daten für Deutschland verfügbar, die eine Bestimmung der Größe der drei vom G-BA benannten Patientenpopulationen nach Anzahl der Therapieversagen erlauben. Als beste Annäherung wurde daher auf die bereits beschriebene GKV-Routinedatenanalyse 2017 zurückgegriffen und diese weiterentwickelt. Bei der Aufgreifpopulation handelt es sich, wie bereits in Abschnitt 3.2.3.1 ausgeführt, um erwachsene Versicherte mit einer verifizierten Migränediagnose zwischen dem 01.01.2017 und 31.12.2017. Im nächsten Schritt wurde über einen einheitlichen und maximal möglichen Vorbeobachtungszeitraum die Anzahl der Patienten, die eine oder mehrere Prophylaxe-Therapien eingenommen hatten, die sogenannten Therapieerfahrenen, ermittelt. Um eine möglichst unverzerrte Aussage über die Anzahl der Patienten mit einem oder mehreren Therapieversagen treffen zu können, mussten alle Patienten der Stichprobe über die vergangenen sechs Jahre (von 2012-2017) durchgehend beobachtbar sein. Dabei wurden Patienten, bei denen über den gesamten Beobachtungszeitraum keinerlei prophylaktische

Folgeverordnungen beobachtet wurden oder bei denen ein Wechsel auf ein anderes Prophylaktikum stattfand, als Therapieversager auf ihr vorheriges Medikament gewertet. Dieses Vorgehen könnte die Zahl der Patienten mit Therapieversagen überschätzen, da Patienten auch aufgrund von Therapieerfolg ihre prophylaktische Behandlung beendet haben könnten. Allerdings ist in der Literatur beschrieben, dass es nach Absetzen der Prophylaxetherapie zu einem Rebound-Phänomen kommt und häufig wieder ein späteres Ansetzen einer Prophylaxetherapie notwendig wird bzw. die Notwendigkeit zum Auslassversuch gar nicht besteht, sofern Wirksamkeit und Verträglichkeit gegeben sind (97-99). Zudem bricht ein hoher Prozentsatz der Patienten die Prophylaxetherapie frühzeitig ab oder wendet nur bis zu zwei oder drei Prophylaktika an (100), bevor die Therapie wegen unzureichender Wirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit abgesetzt wird (s. Abschnitt 3.2.2). Insofern wird davon ausgegangen, dass die mögliche Überschätzung der Therapieversager bei dem beschriebenen Vorgehen gering ist.

Im folgenden Schritt wurde bestimmt, in welcher Linie die Patienten ihre Prophylaxetherapie abgesetzt haben. Dieses war die Basis für die spätere Zuordnung der Patienten zu den 3 Patientenpopulationen a-c. In der Analyse wurden Patienten, die zu einem beliebigen Zeitpunkt im Beobachtungszeitraum eine Kombinationstherapie erhielten, außer Acht gelassen, da eine Zuordnung zur Therapielinie, in der das Therapieversagen auftrat, nicht sicher möglich war. Dadurch kommt es zu einer Unterschätzung der Zahl der Therapieversager insbesondere in den höheren Therapielinien. Das hängt damit zusammen, dass gemäß S1-Leitlinie (9) eine Kombinationstherapie erst bei fehlendem oder unzureichendem Ansprechen auf eine Monotherapie zum Einsatz kommt. Zudem ist die Datenlage für eine Kombinationstherapie ungenügend. Das bedeutet, dass Patienten mit Kombinationstherapie bereits mindestens ein Therapieversagen aufweisen und eher schwerer zu therapierende Patienten darstellen. Sie würden also eher in die hinteren Therapielinien fallen.

Da die beschriebenen Einflussfaktoren, die zu einer Über- bzw. Unterschätzung der Patientenzahlen pro Therapieversagerlinie führen können, nicht quantifiziert werden können, wird das beschriebene Vorgehen ohne weitere Korrekturen als beste Annäherung gesehen (69).

Die in der Datenbankstichprobe ermittelten Patientenzahlen wurden nun auf die prävalenten erwachsenen Patienten in der GKV-Population bzw. Gesamtbevölkerung im Jahr 2017 hochgerechnet. Nun erfolgte die Zuweisung der Patienten auf die 3 Patientenpopulationen a bis c. Im letzten Schritt wurden die Zahlen auf das Jahr 2018 unter Berücksichtigung der jährlichen Wachstumsrate von 3,8 % extrapoliert. Dieses Ergebnis stellt die untere Spanne der Patientenzahlen dar. Für die Berechnung der oberen Spanne als Ausdruck der Unsicherheit wurden folgende Überlegungen angestellt: Wie bereits ausgeführt, wurde in den vorangegangenen Abschnitten die in der Literatur angegebene Dunkelziffer von 58 % berücksichtigt (42), um die gesamte Spanne der prävalenten und inzidenten Patienten zu erfassen. Bei der hier durchgeführten Bestimmung der Größe der Zielpopulation für Erenumab ist die Anwendung der Dunkelziffer von 58 % unrealistisch, da nicht davon auszugehen ist, dass dieser gesamte Teil der Patienten zukünftig vollständig ärztlich diagnostiziert wird und für Erenumab in Frage kommt. Nach Expertenmeinung ist jedoch davon auszugehen, dass durch

die neue Wirkstoffklasse der CGRP-Antikörper, die eine neue, wirksame und sehr gut verträgliche Therapieoption darstellt, mehr Patienten beim Arzt Hilfe suchen und damit ein Teil der Patienten aus der bereits beschriebenen Dunkelziffer von 58 % rekrutiert wird. Dies betrifft sowohl bisher nicht ärztlich diagnostizierte Patienten als auch diagnostizierte, aber resignierte Patienten, die nach einem oder mehreren erfolglosen Therapieversuchen nicht mehr zum Arzt gegangen sind und nun wieder einen Arzt aufsuchen. Dieser Zuwachs wird auf jährlich 4 % geschätzt und ab 2018 für die Bestimmung der oberen Spanne berücksichtigt.

Folgende Rechenschritte wurden durchgeführt (s. (78))

1. Prävalenz der Migräne 2017 in der erwachsenen GKV- und Gesamtbevölkerung (Quelle: (69)): 3,76 %, entsprechend:
 - 2.300.455 prävalente erwachsene GKV-Versicherte
 - 2.586.512 prävalente erwachsene Patienten in Deutschland

2. Erwachsene Migränepatienten in 2017 mit bzw. ohne Prophylaxe-Erfahrung in den vergangenen 6 beobachteten Jahren:
 - 42,53 % Prophylaxe-Erfahrene bzw. 57,47 % Prophylaxe-Naive, entsprechend:
 - GKV: 978.360 Prophylaxe-Erfahrene bzw. 1.322.096 Prophylaxe-Naive
 - Gesamtbevölkerung: 1.100.017 Prophylaxe-Erfahrene bzw. 1.486.495 Prophylaxe-Naive

3. Aufteilung der erwachsenen **Prophylaxe-Erfahrenen** nach Anzahl der Therapieversagen in den vergangenen 6 Jahren:
 - Anteil Patienten mit Versagen auf bis zu 3 bisherige Prophylaktika: 97,57 %
 - Anteil Patienten mit Versagen auf 4 Prophylaktika: 1,03 %
 - Anteil Patienten mit Versagen auf mindestens 5 Prophylaktika: 1,41 %

4. Hochrechnung des prozentualen Anteils der Therapieversager auf **alle** prävalenten Migränepatienten (inklusive der Prophylaxe-Naiven):
 - Prophylaxe-Naive: 57,47 %
 - Anteil Patienten mit Versagen auf bis zu 3 bisherige Prophylaktika: 41,49 %
 - Anteil Patienten mit Versagen auf 4 Prophylaktika: 0,44 %
 - Anteil Patienten mit Versagen auf mindestens 5 Prophylaktika: 0,60 %

5. Zuweisung der Patienten in die 3 Patientenpopulationen a bis c:

- Patientenpopulation a (naiv/ bis zu 3 Therapieversagen): 98,96 %
- Patientenpopulation b (4 Therapieversagen): 0,44 %
- Patientenpopulation c (mindestens 5 Therapieversagen): 0,60 %

6. Berechnung der absoluten Patientenzahlen 2017 in den Patientenpopulationen a bis c, basierend auf den 2.300.455 erwachsenen prävalenten GKV-Versicherten bzw. 2.586.512 prävalenten erwachsenen Patienten in Deutschland:

- Patientenpopulation a:
 - GKV: 2.276.639
 - Gesamtbevölkerung: 2.559.734
- Patientenpopulation b:
 - GKV: 10.040
 - Gesamtbevölkerung: 11.289
- Patientenpopulation c:
 - GKV: 13.776
 - Gesamtbevölkerung: 15.489

7. Hochrechnung der Patientenzahlen 2017 auf 2018 unter Berücksichtigung der in Abschnitt 3.2.3.4 ermittelten jährlichen Prävalenz-Wachstumsrate von 3,80 % als untere Spanne der Patientenzahlen in der Zielpopulation:

- Patientenpopulation a:
 - GKV: 2.363.151
 - Gesamtbevölkerung: 2.657.004
- Patientenpopulation b:
 - GKV: 10.422
 - Gesamtbevölkerung: 11.718
- Patientenpopulation c:

- GKV: 14.300
 - Gesamtbevölkerung: 16.078
8. Zusätzliche Berücksichtigung der angenommenen jährlichen Patienten-Zuwachsrates beim Arzt von 4 % als obere Spanne der Patientenzahlen in der Zielpopulation:
- Patientenpopulation a:
 - GKV: 2.454.216
 - Gesamtbevölkerung: 2.759.393
 - Patientenpopulation b:
 - GKV: 10.824
 - Gesamtbevölkerung: 12.169
 - Patientenpopulation c:
 - GKV: 14.851
 - Gesamtbevölkerung: 16.698

Die so ermittelte Anzahl an Patienten in Patientenpopulation c umfasst all diejenigen Patienten, die zuvor mindestens 5 Prophylaxe-Medikamente eingenommen, aber dann wieder abgesetzt haben. Gemäß G-BA Definition von Patientenpopulation c gehören aber auch diejenigen Patienten dazu, die für die vorherigen Prophylaxe-Therapien nicht geeignet waren, z.B. wegen Kontraindikationen, und daher diese auch nicht eingenommen haben. Diese Patienten werden in der GKV-Routinedatenanalyse nicht erfasst und führen zu einer Unterschätzung der Größe der Patientenpopulation c. Bei Berücksichtigung des Nicht-Eignungskriteriums würden Patienten, die ein oder mehrere echte Therapieversagen aufweisen und zusätzlich für ein oder mehrere Prophylaktika nicht geeignet wären, in der Linie der Therapieversager entsprechend um eine oder mehrere Linien nach hinten rücken. Hinzu kommt, dass Valproinsäure als off-label Medikament nur bei Frauen mit ausreichender Kontrazeption und entsprechender Aufklärung eingesetzt werden darf. Auch hier ist davon auszugehen, dass viele Frauen Valproinsäure nicht einnehmen können und daher aus Patientenpopulation a direkt in Patientenpopulation c fallen. Eine Quantifizierung der Patienten mit Nicht-Eignung für Prophylaxe-Medikamente ist hier nicht sinnvoll möglich.

Patienten mit chronischer Migräne haben eine weitere Option der medikamentösen Prophylaxe: Onabotulinumtoxin A, das nur bei chronischer Migräne zugelassen ist. Diese Patienten würden erst in Patientenpopulation c fallen, wenn sie in fünfter Linie auf Onabotulinumtoxin A und in sechster Linie auf Valproinsäure versagt hätten. Dieser Aspekt wurde in der

Patientenzahlkalkulation nicht berücksichtigt, da zum einen der Anteil der Chroniker innerhalb der prävalenten Patienten mit unter 10 % angenommen wird (s. Tabelle 3-4) und zum anderen die Verteilung der Chroniker auf die Behandlungslinien nicht bekannt ist.

Da es sich bei der GKV-Routinedatenanalyse um Abrechnungsdaten handelt, liegen zu den erfassten Migränepatienten keine klinischen Daten vor. Daher kann auch nicht ermittelt werden, wieviel monatliche Migränetage die Patienten aufwiesen. Erenumab ist zur Prophylaxe bei Migränepatienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat zugelassen. Der Literatur zufolge ist eine Prophylaxe ab 3 Migräneattacken pro Monat bei entsprechender eingeschränkter Lebensqualität bzw. bei mindestens vier Tagen mit kopfschmerzbedingten Einschränkungen pro Monat indiziert (9, 39). Daher wird angenommen, dass die in der GKV-Routinedatenanalyse ermittelten Prophylaxe-erfahrenen Patienten im Mittel mindestens 4 Migränetage pro Monat aufwiesen, da nicht davon auszugehen ist, dass Prophylaktika bei Patienten mit 1-3 Migränetagen pro Monat regelhaft verordnet werden.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die auf Basis der GKV-Routinedatenanalyse getroffene Abschätzung für Patientenpopulation c mit entsprechender Unsicherheit verbunden ist. Die verschiedenen, zuvor genannten Faktoren können Einfluss auf die Patientenzahlen nehmen, aber mangels vorhandener Daten nicht quantifiziert werden. Von den zuvor erörterten Aspekten dürfte die Nicht-Berücksichtigung der für Prophylaxe-Medikamente nicht geeigneten Patienten quantitativ am meisten zum Tragen kommen und die errechnete Größe der Patientenpopulation c unterschätzen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Erenumab zur Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten	Patientenpopulation a Migräneprophylaxe bei erwachsenen unbehandelten Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikationen ^a nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind.	kein Zusatznutzen nachgewiesen	2.363.151 - 2.454.216
	Patientenpopulation b Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf die unten genannten Therapien (Wirkstoffklassen) ^a nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	kein Zusatznutzen nachgewiesen	10.422 - 10.824
	Patientenpopulation c Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patienten, die auf keine der unten genannten medikamentösen Therapien (Wirkstoffklassen) ^b ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.	beträchtlich	14.300 - 14.851
a: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin b: Metoprolol/Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A (entsprechend Zulassung nur für chronische Migräne)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Größe der Patientengruppe, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der ermittelten Patientenspanne für Patientenpopulation c. Für diese Population besteht ein beträchtlicher Zusatznutzen (siehe Modul 4). Die Herleitung der Patientenzahlen wurde bereits in Abschnitt 3.2.3 und 3.2.4 ausführlich beschrieben.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden.

Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Zur Ermittlung der Prävalenz der Migräne in Deutschland wurde eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierzu wurde in den Datenbanken Pubmed, Embase, Biosis sowie in internen Quellen und im Internet nach Literatur gesucht, wobei die Suchbegriffe Inzidenz / Prävalenz / Epidemiologie und Migräne verwendet wurden (auch die entsprechenden englischen Termini). Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

3.2.6.1 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. H. Abel. Migraine headaches: diagnosis and management. *Optometry*. 2009;80(3):138-48.
2. M. E. Bigal, Ferrari M., Silberstein S. D., Lipton R. B., Goadsby P. J. Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache*. 2009;49 Suppl 1:S21-33.
3. S. Mehrotra, Gupta S., Chan K. Y., Villalon C. M., Centurion D., Saxena P. R., et al. Current and prospective pharmacological targets in relation to antimigraine action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;378(4):371-94.
4. M. Vikelis, Mitsikostas D. D. The role of glutamate and its receptors in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007;6(4):251-7.

5. A. H. Stam, van den Maagdenberg A. M., Haan J., Terwindt G. M., Ferrari M. D. Genetics of migraine: an update with special attention to genetic comorbidity. *Curr Opin Neurol.* 2008;21(3):288-93.
6. E. A. MacGregor. In the clinic. *Migraine.* *Ann Intern Med.* 2013;159(9).
7. L. Kelman. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia.* 2007;27(5):394-402.
8. P. T. Fukui, Goncalves T. R., Strabelli C. G., Lucchino N. M., Matos F. C., Santos J. P., et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr.* 2008;66(3A):494-9.
9. H. C. Diener, Gaul C., Kropp P., al. et. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2018.
10. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1 - 211.
11. Collaborators Global Burden of Disease Study. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800.
12. World Health Organization. Headache disorders - fact sheet 2016 [updated April 2016]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/en/>.
13. T. J. Steiner, Stovner L. J., Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain.* 2016;17(1):104.
14. A. May. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie - Diagnostik und apparative Zusatzuntersuchungen bei Kopfschmerzen (Gültigkeit verlängert bis 29.09.2017). Deutsche Gesellschaft für Neurologie; (Stand: 09/2012). 2012.
15. A. Radtke, Neuhauser H. Prevalence and burden of headache and migraine in Germany. *Headache.* 2009;49(1):79-89.
16. M. S. Yoon, Katsarava Z., Obermann M., Fritsche G., Oezuyurt M., Kaesewinkel K., et al. Prevalence of primary headaches in Germany: results of the German Headache Consortium Study. *J Headache Pain.* 2012;13(3):215-23.
17. T.G. Grobe, Steinmann S., Szecsenyi J. *Arztreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse.* Berlin: BARMER; 2017. 259 p.
18. K. R. Peck, Johnson Y. L., Smitherman T. A. Migraine. *Handb Clin Neurol.* 2016;138:283-93.
19. D. C. Buse, Manack A., Serrano D., Turkel C., Lipton R. B. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(4):428-32.
20. H. C. Diener, Holle D., Muller D., Nagel S., Rabe K. [Chronic migraine]. *Nervenarzt.* 2013;84(12):1460-6.
21. Z. Katsarava, Buse D. C., Manack A. N., Lipton R. B. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep.* 2012;16(1):86-92.

22. A. Manack, Buse D. C., Serrano D., Turkel C. C., Lipton R. B. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8.
23. M. E. Bigal, Serrano D., Buse D., Scher A., Stewart W. F., Lipton R. B. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68.
24. K. Paemeleire, Louis P., Magis D., Vandenheede M., Versijpt J., Vandersmissen B., et al. Diagnosis, pathophysiology and management of chronic migraine: a proposal of the Belgian Headache Society. *Acta Neurol Belg*. 2015;115(1):1-17.
25. M. E. Bigal, Kurth T., Hu H., Santanello N., Lipton R. B. Migraine and cardiovascular disease: possible mechanisms of interaction. *Neurology*. 2009;72(21):1864-71.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2017-B-145. 2017.
27. R. B. Lipton, Bigal M. E., Diamond M., Freitag F., Reed M. L., Stewart W. F., et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
28. T. J. Steiner, Stovner L. J., Katsarava Z., Lainez J. M., Lampl C., Lanteri-Minet M., et al. The impact of headache in Europe: principal results of the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2014;15:31.
29. Novartis Pharma GmbH. Burden of Migraine in Europe from the Patients' Perspective: A Cross-Sectional Analysis of Survey Data in France, Germany, Italy, Spain, and the UK. 2018.
30. Novartis Pharma GmbH. My Migraine Voice - An online Global Patient survey (Germany). 2018.
31. D. Saylor, Steiner T. J. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182-90.
32. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Migräne. *Gesundheitsinformation.de*. 2015.
33. J. Belam, Harris G., Kernick D., Kline F., Lindley K., McWatt J., et al. A qualitative study of migraine involving patient researchers. *Br J Gen Pract*. 2005;55(511):87-93.
34. M. Diamond. The impact of migraine on the health and well-being of women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(9):1269-80.
35. R. B. Lipton, Hamelsky S. W., Kolodner K. B., Steiner T. J., Stewart W. F. Migraine, quality of life, and depression: a population-based case-control study. *Neurology*. 2000;55(5):629-35.
36. S. Evers, Afra J., Frese A., Goadsby P. J., Linde M., May A., et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology*. 2009;16:968-81.
37. T. Pringsheim, Davenport W., Mackie G., Worthington I., Aubé M., Christie S. N., et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 2012;39:1-59.

38. E. Estemalik, Tepper S., Estemalik E., Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013;9:709-20.
39. R. B. Lipton, Silberstein S. D. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 Suppl 2:103-22; quiz 23-6.
40. T. J. Steiner, Martelletti P. Aids for management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain*. 2007;8 Suppl 1:S2.
41. P. Kropp, Dresler T., Fritsche G., Gaul C., Niederberger U., Förderreuther S., et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. 2016.
42. A. Radtke, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia*. 2012;32(14):1023-30.
43. R. B. Lipton, Diamond S., Reed M., Diamond M. L., Stewart W. F. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache*. 2001;41(7):638-45.
44. Z. Katsarava, Mania M., Lampl C., Herberhold J., Steiner T. J. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the Eurolight study. *J Headache Pain*. 2018;19(1):10.
45. T. A. Shamliyan, Choi J. Y., Ramakrishnan R., Miller J. B., Wang S. Y., Taylor F. R., et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med*. 2013;28(9):1225-37.
46. A. May. Abschlussbericht: Charakterisierung des Patientenkollektivs einer Hochschulambulanz am Beispiel der Kopfschmerzambulanz des UKE. 2018.
47. D. D. Mitsikostas, Rapoport A. M. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med*. 2015;13:279.
48. ratiopharm GmbH. Fachinformation Bisoprolol-ratiopharm® 10 mg Tabletten. 2016.
49. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dociton(R) 10-40-80 mg Filmtabletten. 2018.
50. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Metoprolol AbZ 50 mg/100 mg Tabletten. 2013.
51. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Flunarizin acis(R). 2017.
52. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln. 2017.
53. Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Topiramate Desitin (R) 100 mg quadro 200 mg Filmtabletten. 2014.
54. G. Nelles, Delbruck A., Schulze L., Kademann B., Bornhoevd K., Schafer S., et al. Topiramate for migraine prevention in a naturalistic setting: results from an open label, flexible dose study. *Headache*. 2009;49(10):1454-65.
55. F. G. Freitag, Collins S. D., Carlson H. A., Goldstein J., Saper J., Silberstein S., et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58(11):1652-9.
56. J. Klapper. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17(2):103-8.

57. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter. 2010.
58. K. G. Vetvik, MacGregor E. A. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol.* 2017;16(1):76-87.
59. European Medicines Agency. CMDh agrees to strengthen warnings on the use of valproate medicines in women and girls [abgerufen am 14.07.2017]. 2014.
60. 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.
61. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Valpro TAD chrono® 300 mg/- chrono® 500 mg. 2015.
62. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 08.05.2017 über die Zulassung der Humanarzneimittel "Saroten und zugehörige Bezeichnungen" mit dem Wirkstoff "Amitriptylin" gemäß Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates. 2017.
63. European Medicines Agency. Fragen und Antworten zu Saroten und zugehörigen Bezeichnungen (Amitriptylin) - Ausgang eines Verfahrens nach Artikel 30 der Richtlinie 2001/83/EG. EMA/118128/2017 Rev1. 2017;EMA/H/A-30/1430.
64. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Saroten® Tabs 50 mg. 2017.
65. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation BOTOX(R) 50/100/200 Allergan-Einheiten. 2017.
66. Z. Hepp, Bloudek L. M., Varon S. F. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):22-33.
67. A. Berger, Bloudek L. M., Varon S. F., Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract.* 2012;12(7):541-9.
68. Z. Hepp, Dodick D. W., Varon S. F., Gillard P., Hansen R. N., Devine E. B., et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia : an international journal of headache.* 2015;35:478-88.
69. Novartis Pharma GmbH. Health care of migraine patients in Germany – an analysis of German claims data. 2018.
70. A. M. Blumenfeld, Bloudek L. M., Becker W. J., Buse D. C., Varon S. F., Maglante G. A., 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.
71. A. C. Raddant, Russo A. F. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:e36.
72. F. A. Russell, King R., Smillie S. J., Kodji X., Brain S. D. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014;94(4):1099-142.

73. A. F. Russo. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-52.
74. S. Silberstein, Lenz R., Xu C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. *Headache.* 2015;55(8):1171-82.
75. Amgen Inc. Studienbericht CAMG334A 20120178. 2016.
76. Amgen Inc. Studienbericht CAMG334A20120297 - ARISE. 2016.
77. Amgen Inc. Studienbericht CAMG334A20120196 - STRIVE. 2018.
78. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu dem Abschnitt 3.2 des Moduls 3. Version vom 28.09.2018. Erenumab (Aimovig®). 2018.
79. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte), http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc_abr_test_logon?p_uid=gast&p_aid=0&p_knoten=FID&p_sprache=D&p_suchstring=9156. 2018.
80. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerungspyramide. <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/#!y=2018>. 2018.
81. A. N. Asberg, Stovner L. J., Zwart J. A., Winsvold B. S., Heuch I., Hagen K. Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study. *Cephalalgia.* 2016;36(4):351-7.
82. M. Schurks, Rist P. M., Shapiro R. E., Kurth T. Migraine and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia.* 2011;31(12):1301-14.
83. H. Gobel, Petersen-Braun M., Soyka D. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society. *Cephalalgia.* 1994;14(2):97-106.
84. L. J. Stovner, Zwart J. A., Hagen K., Terwindt G. M., Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *European journal of neurology.* 2006;13(4):333-45.
85. S. H. Schramm, Moebus Susanne, Lehmann Nils, Galli Ursula, Obermann Mark, Bock Eva, et al. The association between stress and headache: A longitudinal population-based study. *Cephalalgia.* 2015;35(10):853-63.
86. Y. W. Woldeamanuel, Cowan R. P. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. *J Neurol Sci.* 2017;372:307-15.
87. A. Straube, Pfaffenrath V., Ladwig K. H., Meisinger C., Hoffmann W., Fendrich K., et al. Prevalence of chronic migraine and medication overuse headache in Germany--the German DMKG headache study. *Cephalalgia.* 2010;30(2):207-13.
88. V. Pfaffenrath, Fendrich K., Vennemann M., Meisinger C., Ladwig K. H., Evers S., et al. Regional variations in the prevalence of migraine and tension-type headache applying the new IHS criteria: the German DMKG Headache Study. *Cephalalgia.* 2009;29(1):48-57.
89. A. Straube, Gaul C. [Headache. Current status of research and treatment]. *Schmerz.* 2015;29(5):510-5.
90. J. L. Natoli, Manack A., Dean B., Butler Q., Turkel C. C., Stovner L., et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia.* 2010;30(5):599-609.

91. L.J. Stovner, Hagen K., Jensen R., Katsarava Z., Lipton R., Scher A., et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia*. 2007;27(3):193-210.
92. Stiftung Kopfschmerz. Migräne 2017 [updated 27.06.2017. Available from: <http://www.stiftung-kopfschmerz.de/arten/migraene.html>.
93. C. Becker, Brobert G. P., Almqvist P. M., Johansson S., Jick S. S., Meier C. R. Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK. *Cephalalgia*. 2008;28(1):57-64.
94. K. Baigi, Stewart W. F. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:447-63.
95. Y. Woldeamanuel, Cowan R. Worldwide migraine epidemiology: Systematic review and meta-analysis of 302 community-based studies involving 6,216,995 participants. *Neurology*. 2016;Conference: 68th American Academy of Neurology Annual Meeting, AAN 2016. Vancouver, BC Canada. Conference Start: 20160415. Conference End: 20160421. Conference Publication: (var.pagings). 86(16 SUPPL. 1):no pagination.
96. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2018.
97. S. K. Bhoi, Kalita J., Misra U. K. Is 6 months of migraine prophylaxis adequate? *Neurol Res*. 2013;35(10):1009-14.
98. H. Göbel. Migräne, Diagnostik - Therapie - Prävention. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2012.
99. C. Wober, Wober-Bingol C., Koch G., Wessely P. Long-term results of migraine prophylaxis with flunarizine and beta-blockers. *Cephalalgia*. 1991;11(6):251-6.
100. J. C. Sanderson, Devine E. B., Lipton R. B., Bloudek L. M., Varon S. F., Blumenfeld A. M., et al. Headache-related health resource utilisation in chronic and episodic migraine across six countries. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(12):1309-17.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-26 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-18 bis Tabelle 3-26 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aimovig® (Erenumab)	Patientenpopulationen a + b + c	Kontinuierlich	13 ^a (alle 4 Wochen)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Metoprolol z. B. Metoprolol AbZ® 50 mg / 100 mg Tabletten	Patientenpopulation a	Kontinuierlich	365	1
Propranolol z. B. Dociton 40 mg Tabletten	Patientenpopulation a	Kontinuierlich	365	1
Flunarizin z. B. Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln	Patientenpopulation a	Kontinuierlich bis zu maximal 6 Monate	137 ^a (tägliche Gabe für 3 Monate, anschließend alle 2 Tage für weitere 3 Monate) bis 183 ^a (tägliche Gabe für 6 Monate)	1
Topiramamat z. B. Topiramamat Desitin®	Patientenpopulation a	Kontinuierlich	365	1
Amitriptylin z.B. Saroten® Tabs 50 mg	Patientenpopulation a	Kontinuierlich	365	1
Valproinsäure z. B. Valpro TAD chrono® entsprechend Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI (Off-Label-Use) zu Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter (1, 2)	Patientenpopulation b	Kontinuierlich	365	1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox®	Patientenpopulation b	Kontinuierlich in Zyklen	4,3 ^a (alle 12 Wochen)	1
Best-Supportive-Care	Patientenpopulation c	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				
^a Angabe gerundet. Herleitung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit nicht-gerundetem Wert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer in Tabelle 3-18 stammen aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (3) und den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien (4-10). Dabei wurde auf diejenigen Fachinformationen zurückgegriffen, die der G-BA im Rahmen der G-BA Beratung vom 30.03.2016 in der Recherche zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt hat (11). Aus Vereinfachungsgründen werden in den entsprechenden Tabellen (Tabelle 3-18, Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20) nur diese Fachinformationen zugrunde gelegt, während in Tabelle 3-21 alle verfügbaren Darreichungsformen pro Wirkstoff aufgeführt werden, sofern es in Abhängigkeit der Darreichungsform unterschiedliche Festbeträge für die gleiche Wirkstärke und gleiche Packungsgröße gibt. Für Valproinsäure wurde zusätzlich auf den Beschluss des G-BA über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie Anlage VI (Off-Label-Use) zu Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter vom 16. September 2010 zurückgegriffen (2).

Bei der Ermittlung der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen wird jeweils von einer Jahresdauer von 365 Tagen ausgegangen (Schaltjahre bleiben unberücksichtigt).

Eine detaillierte Darstellung des Behandlungsmodus der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Patientenpopulation c ist nicht möglich. Best-Supportive-Care (BSC) wird als die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Die Therapie und damit auch der Behandlungsmodus sind daher patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-18). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aimovig® (Erenumab)	Patienten- populationen a + b + c	Kontinuierlich	13 ^a (alle 4 Wochen)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol z.B. Metoprolol AbZ®	Patienten- population a	Kontinuierlich: Metoprolol AbZ 50 mg Tabletten 1 – 2-mal täglich 2 Tabletten (entsprechend 100 – 200 mg Metoprololtartrat) (4) Metoprolol AbZ 100 mg Tabletten 1 – 2-mal täglich 1 Tablette (entsprechend 100 – 200 mg Metoprololtartrat) (4)	365
Propranolol z.B. Dociton® 40mg	Patienten- population a	Kontinuierlich: Die übliche Anfangsdosis beträgt 2- bis 3-mal täglich 1 Tablette Propranolol-GRY® 40 mg (entsprechend 80 – 120 mg Propranololhydrochlorid). Die Dosierung und das Dosierungsintervall müssen individuell ermittelt werden (5)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Flunarizin z.B. Flunarizin-CT 5 mg / 10 mg Hartkapseln	Patienten- population a	Kontinuierlich bis zu maximal 6 Monate Anfangsdosis: – bei Patienten unter 65 Jahren: 10 mg Flunarizin (= 1 Hartkapsel zu 10 mg oder 2 Hartkapseln zu 5 mg) am Abend verabreichen. – bei Patienten über 65 Jahren: 5 mg Flunarizin (= 1 Hartkapsel zu 5 mg) am Abend verabreichen. Erhaltungsdosis: Spricht der Patient auf die Behandlung an und ist die Weiterbehandlung erforderlich, sollte die Tagesdosis reduziert werden, indem der Patient Flunarizin nur jeden 2. Tag einnimmt oder der Patient 5 Tage Flunarizin einnimmt mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen. Die angegebenen Tagesdosen sind nicht zu überschreiten. Selbst wenn die prophylaktische Weiterbehandlung erfolgreich und gut vertragen wurde, sollte die Behandlung spätestens nach 6 Monaten beendet werden und nur bei Rückkehr der behandelten Symptome wieder eingesetzt werden (6, 12)	137 ^a (tägliche Gabe für 3 Monate, anschließend alle 2 Tage für weitere 3 Monate) bis 183 ^a (tägliche Gabe für 6 Monate)
Topiramat z.B. Topiramat Desitin®	Patienten- population a	Kontinuierlich: Die empfohlene Gesamttagessdosis von Topiramat zur Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen beträgt 100 mg/Tag, verteilt auf zwei Dosen (7)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Amitriptylin z.B. Saroten Tabs 50 mg®	Patienten- population a	Kontinuierlich: Der empfohlene Dosisbereich beträgt 25 – 75 mg täglich am Abend (10)	365
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono® entsprechend Arzneimittel- Richtlinie Anlage VI (Off- Label-Use) Valproinsäure bei der Migräne-Prophylaxe im Erwachsenenalter (2)	Patienten- population b	Kontinuierlich: 500 – 1.500 mg täglich Es wird eine Monotherapie mit einer anfänglichen Tagesdosis von 500 mg/Tag empfohlen, die ggf. wirkungsabhängig bis 1.500 mg/Tag gesteigert werden kann. Tagesdosen über 1.500 mg sind nicht ausreichend untersucht.	365
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox®	Patienten- population b	Kontinuierlich in Zyklen: 155 bis 195 Einheiten intramuskulär (i. m.) als 0,1- ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen (9)	4,3 ^a (alle 12 Wochen)
Best-Supportive-Care	Patienten- population c	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
^a Angabe gerundet. Herleitung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit nicht-gerundetem Wert.			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aimovig® (Erenumab) (3)	Patientenpopulationen a + b	13 ^a (alle 4 Wochen)	70 mg	912,5 mg Amtliche DDD noch nicht festgelegt.
Aimovig® (Erenumab) (3)	Patientenpopulationen a + b + c	13 ^a (alle 4 Wochen)	140 mg	1.825 mg Amtliche DDD noch nicht festgelegt.
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Metoprolol z.B. Metoprolol AbZ® (4)	Patientenpopulation a	365	100 – 200 mg Metoprololtartrat/ Tag	36.500 – 73.000 mg Metoprololtartrat (amtliche DDD: 0,15 g)
Propranolol z.B. Dociton® (5)	Patientenpopulation a	365	80 – 120 mg Propranololhydrochlorid/ Tag, Erhaltungsdosis muss individuell ermittelt werden	29.200 – 43.800 mg Propranololhydrochlorid (amtliche DDD: 0,16 g)
Flunarizin z.B. Flunarizin-CT 5 mg / 10 mg Hartkapseln (6, 12)	Patientenpopulation a	137-183 ^a	Bei Patienten über 65 Jahren: 5 mg Bei Patienten unter 65 Jahren: 10 mg	Patienten unter 65 Jahren (10 mg je Gabe) 1.368,75 – 1.825 mg Patienten über 65 Jahren (5 mg je Gabe) 684,375 – 912,5 mg (amtliche DDD: 10 mg)
Topiramate z.B. Topiramate-Desitin® (7)	Patientenpopulation a	365	100 mg	36.500 mg (amtliche DDD N02CX12 „Andere Migränemittel“: 0,1 g)
Amitriptylin z.B. Saroten Tabs 50 mg® (10)	Patientenpopulation a	365	25 – 75 mg	9.125 – 27.375 mg (amtliche DDD: 75 mg)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (DDD; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono® (2)	Patientenpopulation b	365	500 – 1.500 mg	182.500 – 547.500 mg (amtliche DDD: 1,5 g)
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox® (9)	Patientenpopulation b (chronische Migräne)	4,3 (alle 12 Wochen) ^a	155 – 195 Einheiten i.m. als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen	673,51 – 847,32 Einheiten i.m. (Keine amtliche DDD festgelegt)
Best-Supportive-Care	Patientenpopulation c	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
^a Angabe gerundet. Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs und Herleitung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit nicht-gerundetem Wert.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der Jahresdurchschnittsverbrauch der in Tabelle 3-20 genannten Arzneimittel wurde anhand der Behandlungstage pro Patient pro Jahr multipliziert mit dem Verbrauch pro Gabe berechnet. Die Informationen zur Herleitung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient wurden den jeweiligen Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels (3) und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (2, 4-7, 9, 10, 12) entnommen.

Die Angaben zu den amtlichen DDDs wurden der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahr 2018 entnommen (13).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die

Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Aimovig® (Erenumab) 1x70mg Injektionslösung im Fertipgen	688,36	649,09 [1,77 ^a ; 37,50 ^b]
Aimovig® (Erenumab) 3x70mg Injektionslösung im Fertipgen	2.027,36	1.913,08 [1,77 ^a ; 112,51 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Metoprolol ^c 50 mg 100 Tabletten	12,80 ^c	10,89 [1,77 ^a ; 0,14 ^d]
Metoprolol ^c 100 mg 100 Tabletten	13,77 ^c	11,78 [1,77 ^a ; 0,22 ^d]
Metoprolol ^c 50 mg 100 Retardtabletten	15,89 ^c	13,73 [1,77 ^a ; 0,39 ^d]
Metoprolol ^c 100 mg 100 Retardtabletten	17,33 ^c	15,06 [1,77 ^a ; 0,50 ^d]
Metoprolol ^c 200 mg 100 Retardtabletten	19,17 ^c	16,75 [1,77 ^a ; 0,65 ^d]
Propranolol 10 mg 100 Tabletten	15,43 ^c	13,31 [1,77 ^a ; 0,35 ^d]
Propranolol 25 mg 100 Tabletten	17,56 ^c	15,27 [1,77 ^a ; 0,52 ^d]
Propranolol 40 mg 100 Tabletten	19,16 ^c	16,74 [1,77 ^a ; 0,65 ^d]
Propranolol 80 mg 100 Tabletten	21,93 ^c	19,29 [1,77 ^a ; 0,87 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Propranolol 100 mg 100 Tabletten	23,09 ^c	20,36 [1,77 ^a ; 0,96 ^d]
Flunarizin 5 mg 100 Hartkapseln	32,49 ^c	29,02 [1,77 ^a ; 1,70 ^d]
Flunarizin 10 mg 100 Hartkapseln	52,32 ^c	47,28 [1,77 ^a ; 3,27 ^d]
Topiramat 25 mg 200 Filmtabletten	49,42 ^c	44,61 [1,77 ^a ; 3,04 ^d]
Topiramat 50 mg 200 Filmtabletten	83,34 ^c	75,85 [1,77 ^a ; 5,72 ^d]
Topiramat 100 mg 200 Filmtabletten	147,23 ^c	134,68 [1,77 ^a ; 10,78 ^d]
Topiramat 200 mg 200 Filmtabletten	267,50 ^c	245,44 [1,77 ^a ; 20,29 ^d]
Topiramat 15 mg 100 Hartkapseln	22,74 ^c	20,04 [1,77 ^a ; 0,93 ^d]
Topiramat 25 mg 100 Hartkapseln	29,73 ^c	26,48 [1,77 ^a ; 1,48 ^d]
Topiramat 50 mg 100 Hartkapseln	46,26 ^c	41,70 [1,77 ^a ; 2,79 ^d]
Amitriptylin 25 mg 100 Filmtabletten	18,27 ^c	15,92 [1,77 ^a ; 0,58 ^d]
Amitriptylin 50 mg 100 Filmtabletten	25,17 ^c	22,28 [1,77 ^a ; 1,12 ^d]
Amitriptylin 75 mg 100 Filmtabletten	29,40 ^c	26,17 [1,77 ^a ; 1,46 ^d]
Amitriptylin 25 mg 100 Retardkapseln	17,41 ^c	15,13 [1,77 ^a ; 0,51 ^d]
Amitriptylin 50 mg 100 Retardkapseln	23,54 ^c	20,78 [1,77 ^a ; 0,99 ^d]
Amitriptylin 75 mg 100 Retardkapseln	29,40 ^c	26,17 [1,77 ^a ; 1,46 ^d]
Valproinsäure 500 mg 200 magensaftresistente Kapseln	48,60 ^c	43,85 [1,77 ^a ; 2,98 ^d]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Valproinsäure 500 mg 200 Retard-Tabletten / Filmtabletten	44,80 ^c	40,35 [1,77 ^a ; 2,68 ^d]
BOTOX 50 Allergan- Einheiten Pulver zur Herst. einer Inj.-Lsg. (Clostridium botulinum Toxin Typ A)	208,94	196,21 [1,77 ^a ; 10,96 ^b]
BOTOX 100 Allergan- Einheiten, Pulver zur Herst. einer Inj.-Lsg. (Clostridium botulinum Toxin Typ A)	406,87	383,18 [1,77 ^a ; 21,92 ^b]
BOTOX 200 Allergan- Einheiten, Pulver zur Herst. Einer Inj.-Lsg. (Clostridium botulinum Toxin Typ A)	802,77	757,16 [1,77 ^a ; 43,84 ^b]
BOTOX Multipack 3x100 Allergan-Einheiten Pulver zur Herst. einer Inj.-Lsg. (Clostridium botulinum Toxin Typ A)	1.198,70	1.131,17 [1,77 ^a ; 65,76 ^b]
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Rabatt der Apotheke nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung</p> <p>b: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer</p> <p>c: Festbetrag</p> <p>d: Rabatt des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3b SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, sog. Generikaabschlag</p> <p>e: Angaben zu Metoprolol beziehen sich ausschließlich auf Metoprololtartrat.</p> <p>Rabatte des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3a SGB V (Rabatt durch Preismoratorium) sowie nach § 130a Absatz 1 Satz 2 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 6 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer fallen für die aufgeführten Arzneimittel nicht an und sind daher nicht aufgeführt.</p>		

In Tabelle 3-22 sind die laut S1-Leitlinie der DGN (14) und der Leitlinie der DMKG (15) empfohlenen nicht-medikamentösen Prophylaktika aufgeführt, welche im Rahmen von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patientenpopulation c patientenindividuell angewendet werden können. Bei nicht Vorhandensein einer Gebührenordnungsposition wurden zur Ermittlung der Kosten die jeweiligen Zuschüsse der sieben größten gesetzlichen Krankenkassen laut aktuellen Satzungen herangezogen.

Tabelle 3-22: Kosten nicht-medikamentöser Maßnahmen

Bezeichnung der Therapie	Gebührenordnungsposition und Kosten ^a	Bezuschussung laut Satzung der Krankenkasse für Therapien ohne Gebührenordnungsposition	
Akupunktur	Keine Angabe	AOK Bayern (16)	Nein
		AOK BW (17)	Nein
		AOK Plus (18)	Nein
		Barmer (19)	50 € aus Bonusprogramm
		DAK (20)	Nein
		Knappschaft (21)	Nein
		TK (22)	≥ 60 € aus Bonusprogramm
Ausdauertraining, sportliche Aktivität	Privatleistung	AOK Bayern (16)	Nein
		AOK BW (17)	Nein
		AOK Plus (18)	50 € aus Bonusprogramm
		Barmer (19)	2 x jährlich in Höhe von 80 % zur Primärprävention
		DAK (20)	70 € für Inanspruchnahme qualitätsgesicherter Bewegungsangebote in einem Sportverein
		Knappschaft (21)	Nein
		TK (22)	≥ 60 € aus Bonusprogramm
Autogenes Training	GOP 35111: 24,72 € (Einzeltraining) GOP 35112: 6,61 € (Gruppentraining)	NA	NA
Beratung des Patienten	GOP 21220: 14,49 €	NA	NA
Biofeedback	Privatleistung	AOK Bayern (16)	2 x jährlich bis höchstens 75 € AOK-eigene Kurse kostenfrei; Bonusprogramm (Überschneidung mit Bewegungsgewohnheiten)
		AOK BW (17)	Leistungen zur Primärprävention ohne nähere Angabe
		AOK Plus (18)	Primäre Prävention: 2 x jährlich, Kostenübernahme höchstens 75 €

Bezeichnung der Therapie	Gebührenordnungsposition und Kosten ^a	Bezuschussung laut Satzung der Krankenkasse für Therapien ohne Gebührenordnungsposition	
		Barmer (19)	2 x jährlich in Höhe von 80 %; höchstens 75 € pro Maßnahme (überschneidet sich mit gesundheitssportlicher Aktivität)
		DAK (20)	2 x jährlich Finanzierungszuschuss in Höhe von 80 € Knappschafts-Kurse werden vollständig übernommen
		Knappschaft (21)	Bonusprogramm bei Inanspruchnahme von qualitätsgesicherten Leistungen zur Primärprävention
		TK (22)	Bei Leistungen ohne Übernachtung: höchstens 75 € Eigenanteil 20 %; 2 x jährlich vollständige Kostenübernahme der TK bei individuellen Verträgen mit Anbietern
Hautleitfähigkeits- und elektromyografisches Biofeedback (EMG)	GOP 16322: 19,60 €	NA	NA
Kognitive Verhaltenstherapie (KVT) bzw. Stressmanagement	Privatleistung	AOK Bayern (16)	2 x jährlich bis höchstens 75 € AOK-eigene Kurse kostenfrei; Bonusprogramm (Überschneidung mit Bewegungsgewohnheiten)
		AOK BW (17)	Leistungen zur Primärprävention ohne nähere Angabe
		AOK Plus (18)	Primäre Prävention: 2 x jährlich, Kostenübernahme höchstens 75 €
		Barmer (19)	2 x jährlich in Höhe von 80 %; höchstens 75 € pro Maßnahme (überschneidet sich mit gesundheitssportlicher Aktivität)
		DAK (20)	2 x jährlich Finanzierungszuschuss in Höhe von 80 € Knappschafts-Kurse werden vollständig übernommen
		Knappschaft (21)	Bonusprogramm bei Inanspruchnahme von qualitätsgesicherten Leistungen zur Primärprävention
		TK (22)	Bei Leistungen ohne Übernachtung: höchstens 75 € Eigenanteil 20 %; 2 x jährlich vollständige Kostenübernahme der TK bei individuellen Verträgen mit Anbietern

Bezeichnung der Therapie	Gebührenordnungsposition und Kosten ^a	Bezuschussung laut Satzung der Krankenkasse für Therapien ohne Gebührenordnungsposition	
Kombination aus verhaltens-therapeutischer Intervention und Pharmakotherapie	GOP 21220: 14,49 €	NA	NA
Neurofeedbacktherapie	Privatleistung	AOK Bayern (16)	Nein
		AOK BW (17)	Nein
		AOK Plus (18)	Nein
		Barmer (19)	Nein
		DAK (20)	Nein
		Knappschaft (21)	Nein
		TK (22)	Nein
Nicht invasive Neurostimulation: Transdermale Stimulation des N. vagus, transdermale Stimulation des N. supraorbitalis, transkranielle Gleichstromstimulation (tDCS), repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS)	Privatleistung	AOK Bayern (16)	Nein
		AOK BW (17)	Nein
		AOK Plus (18)	Nein
		Barmer (19)	Nein
		DAK (20)	Nein
		Knappschaft (21)	Nein
		TK (22)	Nein
Progressive Muskelrelaxation nach Jacobson	GOP 35111: 24,72 € (Einzeltraining) GOP 35112: 6,61 € (Gruppentraining)	NA	NA
Transkutane elektrische Nervenstimulation (TENS)	GOP 30712: 7,14 €	NA	NA
Vasokonstriktions-training (BVP)	Privatleistung	AOK Bayern (16)	2 x jährlich bis höchstens 75 € AOK-eigene Kurse kostenfrei; Bonusprogramm (Überschneidung mit Bewegungsgewohnheiten)
		AOK BW (17)	Leistungen zur Primärprävention ohne nähere Angabe
		AOK Plus (18)	Primäre Prävention: 2 x jährlich, Kostenübernahme höchstens 75 €

Bezeichnung der Therapie	Gebührenordnungsposition und Kosten ^a	Bezuschussung laut Satzung der Krankenkasse für Therapien ohne Gebührenordnungsposition	
		Barmer (19)	2 x jährlich in Höhe von 80 %; höchstens 75 € pro Maßnahme (überschneidet sich mit gesundheitssportlicher Aktivität)
		DAK (20)	2 x jährlich Finanzierungszuschuss in Höhe von 80 €; Knappschafts-Kurse werden vollständig übernommen
		Knappschaft (21)	Bonusprogramm bei Inanspruchnahme von qualitätsgesicherten Leistungen zur Primärprävention
		TK (22)	Bei Leistungen ohne Übernachtung: höchstens 75 € Eigenanteil 20 %; 2 x jährlich vollständige Kostenübernahme der TK bei individuellen Verträgen mit Anbietern
Verhaltenstherapie	GOP 35110: 16,19 €	NA	NA
a: Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Fassung mit Wirkung vom 01. Juli 2018			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße wurden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15. September 2018; (23)).

Für das zu bewertende Arzneimittel **Aimovig®** (Erenumab) ergeben sich die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 Euro pro Packung sowie durch Abzug des Rabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 1 Satz 1 SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, nicht festbetragsgebundene, nicht patentfreie wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 7 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer.

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Aimovig® (1x70mg):

$$688,36 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 37,50 \text{ Euro} = 649,09 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Aimovig® (3x70mg):

$$2.027,36 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 112,51 \text{ Euro} = 1.913,08 \text{ Euro}$$

Bei der Ermittlung der Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden, sofern vorhanden, die Festbeträge der **jeweils größten verfügbaren Packungsgröße je Wirkstärke und Darreichungsform** zugrunde gelegt. Die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung ergeben sich durch Abzug des Rabatts der Apotheke nach

§ 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von 1,77 Euro pro Packung sowie des Rabatts des pharmazeutischen Unternehmers nach § 130a Absatz 3b SGB V (Rabatt für erstattungsfähige, patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel) in Höhe von 10 % auf den Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers ohne Mehrwertsteuer, sog. Generikaabschlag.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Metoprolol** in den Wirkstärken und Darreichungsformen 50 mg 100 Tabletten, 100 mg 100 Tabletten, 50 mg 100 Retardtabletten, 100 mg 100 Retardtabletten sowie 200 mg 100 Retardtabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Metoprolol (50 mg, 100 Tabletten)

$$12,80 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,14 \text{ Euro} = 10,89 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Metoprolol (100 mg, 100 Tabletten)

$$13,77 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,22 \text{ Euro} = 11,78 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Metoprolol (50 mg, 100 Retardtabletten)

$$15,89 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,39 \text{ Euro} = 13,73 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Metoprolol (100 mg, 100 Retardtabletten)

$$17,33 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,50 \text{ Euro} = 15,06 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Metoprolol (200 mg, 100 Retardtabletten)

$$19,17 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,65 \text{ Euro} = 16,75 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Propranolol** in den Wirkstärken und Darreichungsformen 10 mg 100 Tabletten, 25 mg 100 Tabletten, 40 mg 100 Tabletten, 80 mg 100 Tabletten sowie 100 mg 100 Tabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Propranolol (10 mg, 100 Tabletten)

$$15,43 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,35 \text{ Euro} = 13,31 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Propranolol (25 mg, 100 Tabletten)

$$17,56 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,52 \text{ Euro} = 15,27 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Propranolol (40 mg, 100 Tabletten)

$$19,16 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,65 \text{ Euro} = 16,74 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Propranolol (80 mg, 100 Tabletten)

$$21,93 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,87 \text{ Euro} = 19,29 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Propranolol (100 mg, 100 Tabletten)

$$23,09 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,96 \text{ Euro} = 20,36 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Flunarizin** in den Wirkstärken und Darreichungsformen 5 mg 100 Hartkapseln sowie 10 mg 100 Hartkapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Flunarizin (5 mg, 100 Hartkapseln)

$$32,49 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 1,70 \text{ Euro} = 29,02 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Flunarizin (10 mg, 100 Hartkapseln)

$$52,32 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 3,27 \text{ Euro} = 47,28 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Topiramate** in den Wirkstärken und Darreichungsformen 25 mg 200 Filmtabletten, 50 mg 200 Filmtabletten, 100 mg 200 Filmtabletten, 200 mg 200 Filmtabletten, 15 mg 100 Hartkapseln, 25 mg 100 Hartkapseln sowie 50 mg 100 Hartkapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (25 mg, 200 Filmtabletten)

$$49,42 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 3,04 \text{ Euro} = 44,61 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (50 mg, 200 Filmtabletten)

$$83,34 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 5,72 \text{ Euro} = 75,85 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (100 mg, 200 Filmtabletten)

$$147,23 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 10,78 \text{ Euro} = 134,68 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (200 mg, 200 Filmtabletten)

$$267,50 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 20,29 \text{ Euro} = 245,44 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (15 mg, 100 Hartkapseln)

$$22,74 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,93 \text{ Euro} = 20,04 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (25 mg, 100 Hartkapseln)

$$29,73 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 1,48 \text{ Euro} = 26,48 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Topiramat (50 mg, 100 Hartkapseln)

$$46,26 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 2,79 \text{ Euro} = 41,70 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Amitriptylin** in den Wirkstärken und Darreichungsformen 25 mg 100 Filmtabletten, 50 mg 100 Filmtabletten, 75 mg 100 Filmtabletten, 25 mg 100 Retardkapseln, 50 mg 100 Retardkapseln sowie 75 mg 100 Retardkapseln ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Amitriptylin (25 mg, 100 Filmtabletten)

$$18,27 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,58 \text{ Euro} = 15,92 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Amitriptylin (50 mg, 100 Filmtabletten)

$$25,17 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 1,12 \text{ Euro} = 22,28 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Amitriptylin (75 mg, 100 Filmtabletten)

$$29,40 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 1,46 \text{ Euro} = 26,17 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Amitriptylin (25 mg, 100 Retardkapseln)

$$17,41 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,51 \text{ Euro} = 15,13 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Amitriptylin (50 mg, 100 Retardkapseln)

$$23,54 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 0,99 \text{ Euro} = 20,78 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Amitriptylin (75 mg, 100 Retardkapseln)

$$29,40 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 1,46 \text{ Euro} = 26,17 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Valproinsäure** in den Wirkstärken und Darreichungsformen 500 mg 200 magensaftresistente Kapseln sowie 500 mg 200 Retard-Tabletten/Filmtabletten ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Valproinsäure (500 mg, 200 magensaftresistente Kapseln)

$$48,60 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 2,98 \text{ Euro} = 43,85 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Valproinsäure (500 mg, 200 Retard-Tabletten/Filmtabletten)

$$44,80 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 2,68 \text{ Euro} = 40,35 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **Clostridium botulinum Toxin Typ A** ergeben sich die Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX 50 Allergan-Einheiten)

$$208,94 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 10,96 \text{ Euro} = 196,21 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX 100 Allergan-Einheiten)

$$406,87 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 21,92 \text{ Euro} = 383,18 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX 200 Allergan-Einheiten)

$$802,77 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 43,84 \text{ Euro} = 757,16 \text{ Euro}$$

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX Multipack 3x100 Allergan-Einheiten)

$$1.198,70 \text{ Euro} - 1,77 \text{ Euro} - 65,76 \text{ Euro} = 1.131,17 \text{ Euro}$$

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie **BSC** lassen sich keine einheitlichen Kosten ermitteln, da die Therapie patientenindividuell unterschiedlich ist. Ebenso ist die Frequenz der Anwendung der therapeutischen Möglichkeiten nicht einheitlich. Daher wurden in Tabelle 3-22 alle gemäß der S1-Leitlinie der DGN sowie der Leitlinie der DMKG (14, 15) empfohlenen therapeutischen Möglichkeiten aufgeführt und diejenigen Leistungen, die von der GKV übernommen werden, mit Kosten beziffert. Für die anderen Leistungen wurden die Satzungen der sieben Krankenkassen mit den größten Marktanteilen hinsichtlich kassenindividueller Erstattung, direkt oder im Rahmen von Bonusprogrammen, geprüft und die Kosten, sofern Bestandteil der Satzung, angesetzt. Insgesamt ist hier zu berücksichtigen, dass ein Patient zudem bei nicht regelhafter Erstattung einen Einzelfallantrag bei seiner Krankenkasse stellen kann.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aimovig® (Erenumab)	Patientenpopulationen a + b + c	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Metoprolol z.B. Metoprolol AbZ® / Metoprolol AbZ O.K.	Patientenpopulation a	Hausärztliche Versichertenpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Propranolol z.B. Dociton®	Patientenpopulation a	Hausärztliche Versichertenpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Propranolol z.B. Dociton®	Patientenpopulation a	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Regelmäßig während der Behandlung	4
Propranolol z.B. Dociton®	Patientenpopulation a	Kontrolle der Leberwerte (GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin)	Regelmäßig während der Behandlung	4
Flunarizin z.B. Flunarizin-CT	Patientenpopulation a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	2 ^a

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Topiramamat z.B. Topiramamat Desitin®	Patienten- population a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Amitriptylin z.B. Saroten® Tabs 50 mg®	Patienten- population a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Neurologische Grundpauschale	Vor Beginn der Behandlung, im ersten Halbjahr monatlich, in Woche 40 und 52	4
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	4
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Mechanisiertes Blutbild mit Thrombozyten	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Kontrolle der Leberwerte (GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin)	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Lipase	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Alpha-Amylase im Blut	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Glukose	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Gesamteiweiß	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Quick-Wert, Plasma	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	PTT	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Fibrinogen	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Faktor VIII-assoziiertes Protein	Labortests: vor Beginn der Behandlung einmal und im ersten Halbjahr monatlich	7
Clostridium botulinum Toxin Typ A z.B. Botox®	Patienten- population b	Neurologische Grundpauschale	Verabreichung durch Arzt alle 12 Wochen	4
a: Anpassung der Anzahl der Leistungen pro Patient pro Jahr bei Flunarizin, da selbst bei erfolgreicher und gut verträglicher prophylaktischer Behandlung diese spätestens nach 6 Monaten beendet werden sollte.				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-23 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen zu Aimovig® (Erenumab) (3) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien Metoprolol AbZ®, Metoprolol AbZ® OK, Dociton®, Flunarizin-CT, Topiramate Desitin®, Saroten Tabs 50 mg®, Valpro TAD chrono® und Botox® entnommen (4-10). Leistungen, die nur Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen betreffen und nicht regelhaft für die Gesamtpopulation erforderlich sind, wurden nicht berücksichtigt. Da einige zusätzlich notwendige GKV-Leistungen vor Therapiebeginn durchgeführt werden sollten, beziehen sich die Angaben in Tabelle 3-23 zur Vereinfachung ausschließlich auf das erste Behandlungsjahr.

Aimovig® (Erenumab)

Für die Behandlung mit Erenumab wird laut Fachinformation (3) nach den ersten drei Monaten eine regelmäßige ärztliche Kontrolle empfohlen. Da keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird hier von quartalsweise stattfindenden Untersuchungen, also von vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen. Die Behandlung sollte zudem von Ärzten initiiert werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Migräne Erfahrung haben.

Metoprolol (Metoprolol AbZ® / Metoprolol AbZ® OK)

Für die Behandlung mit Metoprolol AbZ® wird laut Fachinformation (4) eine regelmäßige ärztliche Kontrolle empfohlen. Da keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird hier von quartalsweise stattfindenden Untersuchungen, also von vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Propranolol (Dociton®)

Für die Behandlung mit Dociton® wird laut Fachinformation (5) eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sowie eine ärztliche Kontrolle empfohlen. Für die Kontrolle der Leberwerte wird ein Leberfunktionstest mit den Laborwerten GPT, GOT, Gamma-GT und Bilirubin angenommen. Da keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird auch hier jeweils von vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen (quartalsweise).

Flunarizin (Flunarizin-CT)

Für die Behandlung mit Flunarizin-CT wird in der Fachinformation (6) eine regelmäßige ärztliche Kontrolluntersuchung empfohlen. Die Behandlung sollte unabhängig vom therapeutischen Erfolg spätestens nach 6 Monaten beendet und nur bei Rückkehr der Symptome wiedereingesetzt werden. Da für die ärztlichen Kontrolluntersuchungen keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird von quartalsweise stattfindenden Untersuchungen, also von zwei Untersuchungen in den ersten 6 Monaten ausgegangen.

Topiramamat (Topiramamat Desitin®)

Für die Behandlung mit Topiramamat Desitin® wird laut Fachinformation (7) eine regelmäßige ärztliche Kontrolle empfohlen. Da keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird hier von quartalsweise stattfindenden Untersuchungen, also von vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Amitriptylin (Saroten Tabs 50 mg®)

Für die Behandlung mit Saroten Tabs 50 mg® wird in der Fachinformation (10) eine regelmäßige ärztliche Kontrolluntersuchung empfohlen. Da keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird von quartalsweise stattfindenden Untersuchungen, also von vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Valproinsäure (Valpro TAD chrono®)

Bei der Behandlung mit Valpro TAD chrono® wird vor Behandlungsbeginn eine ärztliche Kontrolluntersuchung sowie eine ausführliche laborchemische Untersuchung (Blutbild mit Thrombozyten, Bilirubin, SGOT, SGPT, gamma-GT, Lipase, alpha-Amylase im Blut, Blutzucker, Gesamteiweiß, INR, PTT, Fibrinogen, Faktor VIII und-assoziierten Faktoren) empfohlen. Im ersten halben Jahr sollen diese Laborparameter monatlich kontrolliert werden und ebenso monatlich eine ärztliche Kontrolle stattfinden. Zusätzlich soll in den Behandlungswochen 40 und 52 ein Arztkontakt erfolgen. Daher werden insgesamt für das erste Behandlungsjahr die Durchführung von neun Kontrolluntersuchungen (mit quartalsweiser Abrechnung) und sieben Laboruntersuchungen angenommen.

Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox®)

Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox®) wird laut Fachinformation alle 12 Wochen durch einen qualifizierten Arzt verabreicht (9). Daraus ergibt sich jeweils ein Arztbesuch pro Quartal.

BSC

Für BSC werden hier keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-23 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Neurologische Grundpauschale 6. - 59. Lebensjahr (GOP 16211): 228 Punkte Einmal im Behandlungsfall	24,29
Hausärztliche Versichertenpauschale ab Beginn des 19. bis zum vollendeten 54. Lebensjahr (GOP 03000): 122 Punkte Einmal im Behandlungsfall	13,00
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. (GOP 12220): 14 Punkte	1,49
Leberfunktionstest: • GPT (GOP 32070) • GOT (GOP 32069) • Gamma-GT (GOP 32071) • Bilirubin gesamt (GOP 32058) je Untersuchung	Gesamt 1,00 0,25 0,25 0,25 0,25
PTT (GOP 32112) je Untersuchung	0,60
Fibrinogen (GOP 32116) je Untersuchung	0,75
Quick-Wert, Plasma (GOP 32113) je Untersuchung	0,60
Gesamteiweiß (GOP 32056) je Untersuchung	0,25
Blutbild mit Bestimmung der Thrombozytenzahl (Mechanisiertes Blutbild) (GOP 32120)	0,50
Lipase (GOP 32073) je Untersuchung	0,40
Alpha-Amylase (GOP 32072) je Untersuchung	0,40
Glukose (GOP 32057) je Untersuchung	0,25
Faktor VIII-assoziiertes Protein (GOP 32217) je Faktor	30,20

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit wurden dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab für ärztliche Leistungen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in der Fassung mit Wirkung vom 01. Juli 2018 entnommen (24). Der einheitliche Orientierungspunktwert für ärztliche und psychotherapeutische Leistungen ist im Jahr 2018 bundesweit auf 10,6543 Cent gestiegen (25).

Aus Vereinfachungsgründen wird bei der neurologischen Grundpauschale nur Bezug genommen zur Altersgruppe der sechs- bis 59-jährigen Patienten. Ebenso wird bei der hausärztlichen Versichertenpauschale nur Bezug zur Altersgruppe der 19- bis 54-Jährigen genommen.

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-23 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-16 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-17 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aimovig® (Erenumab) 70 mg alle 4 Wochen	Patienten- populationen a + b	Neurologische Grundpauschale	97,16	230.616.352,68 – 239.503.286,40
Aimovig® (Erenumab) 140 mg alle 4 Wochen	Patienten- populationen a + b + c	Neurologische Grundpauschale	97,16	232.005.740,68 – 240.946.209,56
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Metoprolol z.B. Metoprolol AbZ®	Patienten- population a	Hausärztliche Versichertenpauschale	52,00	122.883.852,00 – 127.619.232,00
Propranolol z.B. Dociton®	Patienten- population a	Hausärztliche Versichertenpauschale	52,00	122.883.852,00 – 127.619.232,00

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Propranolol z.B. Dociton®	Patientenpopulation a	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,96	14.084.379,96 – 14.627.127,36
Propranolol z.B. Dociton®	Patientenpopulation a	Kontrolle der Leberwerte (GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin)	4,00	9.452.604,00 – 9.816.864,00
Flunarizin z.B. Flunarizin-CT	Patientenpopulation a	Neurologische Grundpauschale	48,58	114.801.875,58 – 119.225.813,28
Topiramamat z.B. Topiramamat Desitin®	Patientenpopulation a	Neurologische Grundpauschale	97,16	229.603.751,16 – 238.451.626,56
Amitriptylin Saroten Tabs 50 mg®	Patientenpopulation a	Neurologische Grundpauschale	97,16	229.603.751,16 – 238.451.626,56
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Neurologische Grundpauschale	97,16	1.012.601,52 – 1.051.659,84
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	5,96	62.115,12 – 64.511,04
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Mechanisiertes Blutbild mit Thrombozyten	3,50	36.477,00 – 37.884,00
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Kontrolle der Leberwerte (GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin)	7,00	72.954,00 – 75.768,00
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Lipase	2,80	29.181,60 – 30.307,20
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Alpha-Amylase im Blut	2,80	29.181,60 – 30.307,20
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patientenpopulation b	Glukose	1,75	18.238,50 – 18.942,00

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Gesamteiweiß	1,75	18.238,50 – 18.942,00
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Quick-Wert, Plasma	4,20	43.772,40 – 45.460,80
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	PTT	4,20	43.772,40 – 45.460,80
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Fibrinogen	5,25	54.715,50 – 56.826,00
Valproinsäure z.B. Valpro TAD chrono®	Patienten- population b	Faktor VIII-assoziiertes Protein	211,40	2.203.210,80 – 2.288.193,60
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox®	Patienten- population b	Neurologische Grundpauschale	97,16	1.012.601,52 – 1.051.659,84
a: Für die Hochrechnung der Zusatzkosten insgesamt wurden die GKV-Patienten in der Zielpopulation aus Tabelle 3-16 zugrunde gelegt (Angabe der unteren und oberen Spanne entsprechend der unteren und oberen Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation).				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-26 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-26: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^{a,b}
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aimovig® (Erenumab) 70 mg alle 4 Wochen ^d	Patientenpopulationen a + b	Arzneimittel: 8.312,79 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 8.409,95	Arzneimittel: 19.731.013.898,67 – 20.491.359.861,60 Zusatzkosten: 230.616.352,68 – 239.503.286,40 Summe: 19.961.630.251,35 – 20.730.863.148,00
Aimovig® (Erenumab) 140 mg alle 4 Wochen ^d	Patientenpopulationen a + b + c	Arzneimittel: 16.625,58 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 16.722,74	Arzneimittel: 39.699.773.591,34 – 41.229.626.211,78 Zusatzkosten: 232.005.740,68 – 240.946.209,56 Summe: 39.931.779.332,02 – 41.470.572.421,34
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol 100 mg einmal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 43,00 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 95,00	Arzneimittel: 101.615.493,00 – 105.531.288,00 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 224.499.345,00 – 233.150.520,00
Metoprolol 100 mg zweimal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 85,99 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 137,99	Arzneimittel: 203.207.354,49 – 211.038.033,84 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 326.091.206,49 – 338.657.265,84

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol retard 100 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 54,97 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 106,97	Arzneimittel: 129.902.410,47 – 134.908.253,52 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 252.786.262,47 – 262.527.485,52
Metoprolol retard 200 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 61,14 Zusatzkosten: 52,00 Summe: 113,14	Arzneimittel: 144.483.052,14 – 150.050.766,24 Zusatzkosten: 122.883.852,00 – 127.619.232,00 Summe: 267.366.904,14 – 277.669.998,24
Propranolol 80 mg einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 70,41 Zusatzkosten: 61,96 Summe: 132,37	Arzneimittel: 166.389.461,91 – 172.801.348,56 Zusatzkosten: 146.420.835,96 – 152.063.223,36 Summe: 312.810.297,87 – 324.864.571,92
Propranolol 40 mg dreimal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 183,30 Zusatzkosten: 61,96 Summe: 245,26	Arzneimittel: 433.165.578,30 – 449.857.792,80 Zusatzkosten: 146.420.835,96 – 152.063.223,36 Summe: 579.586.414,26 – 601.921.016,16

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Flunarizin 5 mg (Patienten über 65 Jahre) (tägliche Gabe für 3 Monate, anschließend alle 2 Tage für weitere 3 Monate bis tägliche Gabe für 6 Monate) ^c	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 39,72 – 52,96 Zusatzkosten: 48,58 Summe: 88,30 – 101,54	Arzneimittel: 93.864.357,72 – 129.975.279,36 Zusatzkosten: 114.801.875,58 – 119.225.813,28 Summe: 208.666.233,30 – 249.201.092,64
Flunarizin 10 mg (Patienten unter 65 Jahre) (tägliche Gabe für 3 Monate, anschließend alle 2 Tage für weitere 3 Monate bis tägliche Gabe für 6 Monate) ^c	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 64,71 – 86,29 Zusatzkosten: 48,58 Summe: 113,29 – 134,87	Arzneimittel: 152.919.501,21 – 211.774.298,64 Zusatzkosten: 114.801.875,58 – 119.225.813,28 Summe: 267.721.376,79 – 331.000.111,92
Topiramate 100 mg Filmtabletten einmal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 245,79 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 342,95	Arzneimittel: 580.838.884,29 – 603.221.750,64 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 810.442.635,45 – 841.673.377,20
Topiramate 50 mg Hartkapseln zweimal täglich	Patientenpopulation a	Arzneimittel: 304,41 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 401,57	Arzneimittel: 719.366.795,91 – 747.087.892,56 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 948.970.547,07 – 985.539.519,12

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Amitriptylin 25 mg Filmtabletten einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 58,11 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 155,27	Arzneimittel: 137.322.704,61 – 142.614.491,76 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 366.926.455,77 – 381.066.118,32
Amitriptylin 25 mg Retardkapseln einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 55,22 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 152,38	Arzneimittel: 130.493.198,22 – 135.521.807,52 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 360.096.949,38 – 373.973.434,08
Amitriptylin 75 mg Filmtabletten / Retardkapseln einmal täglich	Patienten- population a	Arzneimittel: 95,52 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 192,68	Arzneimittel: 225.728.183,52 – 234.426.712,32 Zusatzkosten: 229.603.751,16 – 238.451.626,56 Summe: 455.331.934,68 – 472.878.338,88
Valproinsäure 500 mg Kapseln einmal täglich	Patienten- population b	Arzneimittel: 80,03 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 427,80	Arzneimittel: 834.072,66 – 866.244,72 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 4.458.531,60 – 4.630.507,20

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Valproinsäure 500 mg Retardtabletten einmal täglich	Patienten- population b	Arzneimittel: 73,64 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 421,41	Arzneimittel: 767.476,08 – 797.079,36 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 4.391.935,02 – 4.561.341,84
Valproinsäure 500 mg Kapseln dreimal täglich	Patienten- population b	Arzneimittel: 240,08 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 587,85	Arzneimittel: 2.502.113,76 – 2.598.625,92 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 6.126.572,70 – 6.362.888,40
Valproinsäure 500 mg Retardtabletten dreimal täglich	Patienten- population b	Arzneimittel: 220,92 Zusatzkosten: 347,77 Summe: 568,69	Arzneimittel: 2.302.428,24 – 2.391.238,08 Zusatzkosten: 3.624.458,94 – 3.764.262,48 Summe: 5.926.887,18 – 6.155.500,56
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox® 155 Einheiten alle 12 Wochen	Patienten- population b	Arzneimittel: 2.539,52 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 2.636,68	Arzneimittel: 26.466.877,44 – 27.487.764,48 Zusatzkosten: 1.012.601,52 – 1.051.659,84 Summe: 27.479.478,96 – 28.539.424,32

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^b	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox® 195 Einheiten alle 12 Wochen	Patientenpopulation b	Arzneimittel: 3.194,88 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 3.292,04	Arzneimittel: 33.297.039,36 – 34.581.381,12 Zusatzkosten: 1.012.601,52 – 1.051.659,84 Summe: 34.309.640,88 – 35.633.040,96
Best-Supportive-Care	Patientenpopulation c	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-16, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-17 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Zusatzkosten beinhalten Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die für jeden Patienten gemäß Fachinformation durchgeführt werden sollten. Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen, die nur für bestimmte Patientengruppen durchzuführen sind, werden aus Vereinfachungsgründen hier nicht berücksichtigt.</p> <p>c: Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden (6).</p> <p>d: Der Verordnungsanteil von 70 mg versus 140 mg Erenumab im Versorgungsalltag ist nicht bekannt. Die Herleitung der Jahrestherapiekosten erfolgt daher getrennt nach Dosierung. Die tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt für Erenumab liegen zwischen den für 70 mg und 140 mg angegebenen Kosten (Berücksichtigung der vollständigen Patientenpopulationen a + b bei beiden Dosierungen aufgrund des unbekanntes Dosissplits).</p>			

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Da Novartis für die vom G-BA definierten Patientenpopulationen a und b zunächst einen Verordnungsausschluss anstrebt, wird im Folgenden nur Patientenpopulation c betrachtet. Für diese Population stehen keine weiteren zugelassenen bzw. empfohlenen Prophylaktika mehr

zur Verfügung. Daher wird Erenumab zunächst das für diese Patienten einzige, zusätzlich neu verfügbare Prophylaktikum sein. Unter Berücksichtigung des erwarteten Marktanteils sowie interner Annahmen der Entwicklung in den nächsten Jahren wird davon ausgegangen, dass im ersten Jahr nach Markteinführung 35 % und im zweiten Jahr 60 % der Patienten der Population c mit Erenumab behandelt werden. Bezogen auf die Patientenpopulation c von 14.300 – 14.851 Migränepatienten in der GKV (s. Tab. 3-14) ergeben sich im ersten Jahr 5.005 – 5.198 und im zweiten Jahr 8.580 – 8.911 mit Erenumab behandelte Migränepatienten in der GKV.

Patientengruppen mit Kontraindikation

Als alleinige Kontraindikation liegt für Erenumab die Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile vor. Es liegen keine Angaben zur Häufigkeit der Kontraindikation vor.

Therapieabbrüche

Die Therapieabbrüche unter Erenumab betragen in klinischen Studien: unter 10 % (Erenumab 70 mg: 3-9 %, Erenumab 140 mg: 2-8 %), siehe Tabelle 3-27.

Tabelle 3-27: Abbruchraten für Erenumab in klinischen Studien

Studie	Studienarm	Abbruchrate n(%)
20120295	Erenumab 70 mg	6 (3,1 %)
	Erenumab 140 mg	4 (2,1 %)
20120296 (STRIVE)	Erenumab 70 mg doppel-blind	27 (8,5 %)
	Erenumab 140 mg doppel-blind	25 (7,8 %)
	Erenumab 70 mg active blinded	15 (4,7 %)
	Erenumab 140 mg active blinded	18 (5,6 %)
20120297 (ARISE)	Erenumab 70 mg doppel-blind	12 (4,2 %)
	Erenumab 70 mg offen	14 (4,9 %)

Patientenpräferenz

Aufgrund des vorteilhaften Sicherheitsprofils von Erenumab ist eine hohe Therapieadhärenz und Behandlungszufriedenheit zu erwarten. Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 ausführlich dargelegt wurde, ist speziell die Therapieadhärenz ein kritischer Faktor bei der aktuellen prophylaktischen Versorgung von Migränepatienten. Aufgrund von Nebenwirkungen brechen etwa 70 % der Patienten eine Migräneprophylaxe nach sechs Monaten Behandlung wieder ab (26). Bei Erenumab zeigen sich keine signifikanten Unterschiede gegenüber Placebo hinsichtlich der Sicherheit und Verträglichkeit.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Migräneprophylaktika erfolgt üblicherweise überwiegend ambulant.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Jahrestherapiekosten des zu bewertenden Arzneimittels unter Berücksichtigung des angenommenen Versorgungsanteils von 35 % im ersten Jahr nach Markteinführung können Tabelle 3-28 entnommen werden. Im zweiten Jahr werden für Erenumab Versorgungsanteile von 60 % erwartet. Da die tatsächlichen Kosten im zweiten Jahr von dem Ergebnis der Preisverhandlungen abhängig sind, können diese derzeit nicht beziffert und somit auch nicht angegeben werden.

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel (pro Patient und insgesamt) in Patientenpopulation c

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in - Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aimovig® (Erenumab) 140 mg alle 4 Wochen	Patientenpopulation c	Arzneimittel: 16.625,58 Zusatzkosten: 97,16 Summe: 16.722,74	Jahr 1: Arzneimittel: 83.211.027,90 – 86.419.764,84 Zusatzkosten: 486.285,80 – 505.037,68 Summe: 83.697.313,70 – 86.924.802,52
a: Unter Annahme eines Versorgungsanteils von 35 % im ersten Jahr nach Markteinführung (Anzahl der GKV-Patienten in Patientenpopulation c: 14.300 – 14.851): 5.005 – 5.198 GKV-Patienten			

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei

der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Es wurde keine systematische bibliografische Literaturrecherche für die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt durchgeführt.

Die Angaben zum Verbrauch der Arzneimittel basieren auf Informationen aus den jeweiligen Fachinformationen und der S1-Leitlinie (2-7, 9, 10, 12, 14). Die Verbrauchsangaben wurden der ATC-Klassifikation aus der amtlichen Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland für das Jahr 2018 entnommen (13).

Grundlage für die Berechnung der Arzneimittelkosten (Abschnitte 3.3.3 bis 3.3.5) sind die Angaben zum Apothekenabgabepreis in der Lauer-Taxe online (Abrufdatum: 15. September 2018). Zudem wurden die gesetzlich geforderten Rabatte berücksichtigt, um die der GKV tatsächlich entstehenden Kosten zu berechnen.

Die Kostenangaben für Gebührenordnungspositionen ergeben sich aus dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Fassung vom 3. Quartal 2018) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (24) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 10,6543 Cent je Punkt für das Jahr 2018.

Annahmen zur Abschätzung des zu erwartenden Versorgungsanteils für Erenumab in der Zielindikation beruhen auf Novartis-internen Annahmen und Marktforschungsdaten.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter. 2010.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. AM-RL-VI_Valproinsäure-Migräne. 2015.
3. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Aimovig 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig 70 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2018.
4. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Metoprolol AbZ 50 mg/100 mg Tabletten. 2013.
5. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dociton(R) 10-40-80 mg Filmtabletten. 2018.
6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln. 2017.
7. Desitin Arzneimittel GmbH. Fachinformation Topiramate Desitin (R) 100 mg quadro 200 mg Filmtabletten. 2014.
8. TAD Pharma GmbH. Fachinformation Valpro TAD chrono® 300 mg/- chrono® 500 mg. 2015.
9. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation BOTOX(R) 50/100/200 Allergan-Einheiten. 2017.
10. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Saroten® Tabs 50 mg. 2017.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V, Vorgang: 2016-B-009 AMG 334. 2016.
12. AbZ Pharma GmbH. Fachinformation Flunarizin-CT 10 mg Hartkapseln. Stand Februar 2014.
13. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO). Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2018. [Abgerufen am 15.09.2018]. Abrufbar unter: <https://dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2018/atc-ddd-amtlich-2018.pdf>. 2018.
14. H. C. Diener, Gaul C., Kropp P., al. et. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2018.
15. P. Kropp, Dresler T., Fritsche G., Gaul C., Niederberger U., Förderreuther S., et al. Entspannungsverfahren und verhaltenstherapeutische Interventionen zur Behandlung der Migräne. 2016.
16. AOK Bayern. Satzung der AOK Bayern - Die Gesundheitskasse. 2018.
17. AOK Baden-Württemberg. Satzung der AOK Baden-Württemberg. 2018.
18. AOK PLUS. Satzung, AOK PLUS – Die Gesundheitskasse für Sachsen und Thüringen. . 2018.
19. BARMER. Satzung vom 1.1.2017 in der Fassung des 5. Nachtrages, Stand: 24.02.2018. 2018.

20. DAK-Gesundheit. Satzung der DAK-Gesundheit vom 01.07.2016 in der Fassung des 12. Nachtrages, Stand: 10. Juli 2018. 2018.
21. Deutsche Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See. Satzung der Deutschen Rentenversicherung Knappschaft-Bahn-See, Stand: 24. Juli 2018 in der Fassung des 68. Satzungsnachtrages - beschlossen in der Sitzung der Vertreterversammlung am 5. Juli 2018. 2018.
22. Techniker Krankenkasse. Satzung Techniker Krankenkasse, Stand: 1. August 2018. 2018.
23. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe. Stand 15. September 2018. 2018.
24. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 20.08.2018. [Abgerufen am: 28.09.2018]. Abrufbar unter: <http://www.kbv.de/html/85.php>. 2018.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Aktuelles zu den Honorarverhandlungen 2019, ärztliche und psychotherapeutische Leistungen. Stand 24.08.2018. [Abgerufen am: 28.09.2018]. Abrufbar unter: <http://www.kbv.de/html/2054.php>. 2018.
26. A. Berger, Bloudek L. M., Varon S. F., Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. *Pain Pract.* 2012;12(7):541-9.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: August 2018) von Aimovig® entnommen (1).

Die Behandlung mit Aimovig® sollte von Ärzten initiiert werden, die mit der Diagnose und Behandlung von Migräne Erfahrung haben. Die Behandlung ist für Patienten vorgesehen, die zu Beginn der Behandlung mit Erenumab mindestens 4 Migränetage pro Monat aufweisen. Die empfohlene Dosis beträgt 70 mg Erenumab alle 4 Wochen. Manche Patienten können von einer Dosis von 140 mg alle 4 Wochen profitieren (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation). Jede 140-mg-Dosis wird in Form von zwei subkutanen Injektionen mit jeweils 70 mg verabreicht.

In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass bei der Mehrheit der Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben, ein klinischer Nutzen innerhalb von 3 Monaten auftrat. Bei Patienten, die nach 3 Monaten Behandlung noch kein Ansprechen gezeigt haben, sollte erwogen werden, die Behandlung einzustellen. Es wird empfohlen, nach den ersten drei Monaten der Behandlung in regelmäßigen Abständen zu evaluieren, ob die Behandlung fortzusetzen ist.

Aimovig® wurde nicht bei älteren Patienten (ab 65 Jahre) untersucht. Es ist keine Anpassung der Dosis erforderlich, da die Pharmakokinetik von Erenumab nicht vom Alter beeinflusst wird. Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung oder Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aimovig® bei Kindern unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es ist vorgesehen, dass sich die Patienten nach angemessener Schulung Aimovig® selbst verabreichen. Die Injektionen können auch durch eine andere Person durchgeführt werden, die entsprechend geschult wurde. Die Injektion kann am Abdomen, am Oberschenkel oder an der Außenseite des Oberarms verabreicht werden (der Arm sollte nur gewählt werden, wenn die Injektion durch eine andere Person erfolgt; siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Es wird empfohlen, bei jeder Injektion eine andere Injektionsstelle zu wählen. Injektionen dürfen nicht in empfindliche, verletzte, gerötete oder verhärtete Hautpartien verabreicht werden. Der gesamte Inhalt der Aimovig-Fertigspritze/Aimovig-Fertigpens ist zu injizieren. Jede

Fertigspritze/Fertigpen ist für den einmaligen Gebrauch gedacht und so konzipiert, dass der gesamte Inhalt verabreicht wird, ohne dass eine Restmenge übrigbleibt. Eine ausführliche Anleitung zur Anwendung findet sich in den Anwendungshinweisen der Packungsbeilage.

Patienten mit bestimmten schweren Herz- Kreislauf-Erkrankungen waren von der Teilnahme an den klinischen Studien ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1 Fachinformation). Es liegen für diese Patienten keine Sicherheitsdaten vor.

Die abnehmbare Kappe der Aimovig-Fertigspritze/ des Aimovig-Fertigpens enthält getrockneten Naturkautschuklatex, der bei Personen mit Latexempfindlichkeit zu allergischen Reaktionen führen kann.

Aufgrund der Metabolisierungswege monoklonaler Antikörper wird keine Wirkung auf die Exposition von gleichzeitig verabreichten anderen Arzneimitteln erwartet. In Studien mit gesunden Probanden wurde keine Interaktion mit oralen Kontrazeptiva (Ethinylestradiol/Norgestimat) oder Sumatriptan beobachtet.

Bislang liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Erenumab bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3 Fachinformation). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Aimovig® während der Schwangerschaft vermieden werden.

Es ist nicht bekannt, ob Erenumab in die menschliche Muttermilch übergeht. Humane IgGs gehen bekanntlich in den ersten Tagen nach der Geburt in die Muttermilch über, ihre Konzentration sinkt bald danach auf niedrige Werte ab. Dementsprechend kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Periode nicht ausgeschlossen werden. Falls es klinisch notwendig ist, könnte danach die Anwendung von Aimovig® während der Stillzeit in Betracht gezogen werden.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aimovig® unterliegt der ärztlichen Verschreibungspflicht (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) (2).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Maßnahmen zur Risikominimierung sind in der Zusammenfassung des EU Safety Risk Management Plan beschrieben (3). Die relevanten Abschnitte sind in Tabelle 3-29 aufgeführt.

Tabelle 3-29: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routine-Risikominimierungsmaßnahmen in der Fachinformation	Zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierte Risiken		
keine	--	--
Wichtige potenzielle Risiken		
Kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorisch ischämischer Attacke, instabiler Angina und schlecht kontrollierter Hypertonie	Abschnitt 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften und Abschnitt 4.4 Besondere Warnungen und Vorsichtsmaßnahmen	Durchführung einer nicht-interventionellen Studie in nordischen Registern zur Untersuchung von Patientencharakteristika und Medikamenteneinnahmemustern in Migränepatienten, die mit prophylaktischen Arzneimitteln behandelt wurden.
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Schwangeren (einschließlich solcher mit einem Risiko für Präeklampsie)	Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit	Über die Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten hinaus wird der Ausgang von Schwangerschaften mit Hilfe eines intensiven Monitoring-Programms überwacht. Durchführung einer nicht-interventionellen Studie in nordischen Registern zur Untersuchung von Patientencharakteristika und Medikamenteneinnahmemustern in Migränepatienten, die mit prophylaktischen Arzneimitteln behandelt wurden.
Langzeit-Sicherheitsdaten	--	Studie 20120178: Randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-2 Studie zur Auswertung der Wirksamkeit und Sicherheit von AMG 334 in der Migräneprevention. Diese Studie beinhaltet eine Extensionsphase über 5 Jahre zur Erhebung von Langzeit-Sicherheitsdaten.

Bei allen oben genannten Risiken werden Routine-Pharmakovigilanzaktivitäten durchgeführt. Diese Aktivitäten von Novartis beinhalten die regelmäßige Überprüfung von Spontanberichten und Fallberichten, regelmäßige Erstellung von Berichten für die Gesundheitsbehörden, regelmäßige automatisierte Suche nach bestimmten Ereignissen und Veränderungen hinsichtlich Häufigkeit und Schweregrad, formale Überprüfung des Sicherheitsprofils des Medikaments, Auswertung relevanter Literatur und Information aus externen Quellen – auch

externen Sicherheitsdatenbanken – zu Wettbewerberprodukten oder Klasseneffekten und Auswertung relevanter epidemiologischer Erkenntnisse.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Informationsquellen für die Abschnitte 3.4.1 bis 3.4.5 wurden die aktuelle Fachinformation zu Aimovig® (Stand: August/2018) (1), der EPAR inklusive Annex I und IIb (2, 4) und die Zusammenfassung des EU Risk-Management-Plan (Stand: August/2018) (3) verwendet.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. European Medicines Agency. Aimovig : EPAR - Product Information 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004447/WC500253553.pdf.
3. European Medicines Agency. Aimovig : EPAR - Risk-management-plan summary 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Risk-management-plan_summary/human/004447/WC500253556.pdf.
4. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Aimovig : EPAR - Public assessment report 2018. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004447/WC500253555.pdf.