

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fremanezumab (AJOVY®)

Teva GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 15.05.2019

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	15
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	15
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	16
2.4 Referenzliste für Modul 2	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Auflistung weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	15
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	16

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
Fc-Region	Fragment crystallizable region
GABA	Gamma-Aminobutyric Acid (γ -Aminobuttersäure)
IFA	Informationsstelle für Arzneispezialitäten
IgG2	Immunglobulin G 2
IgG4	Immunglobulin G 4
MAO	Monoaminoxidase
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
PZN	Pharmazentralnummer
TgvS	Trigeminovaskuläres System

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

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

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

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

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

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fremanezumab
Handelsname:	AJOVY®
ATC-Code:	Noch nicht zugewiesen

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

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

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
14338808	EU/1/19/1358/001	225 mg	1 Fertigspritze
14338814	EU/1/19/1358/002	225 mg	3 Fertigspritzen

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

Fremanezumab (AJOVY®) ist zugelassen zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat und wird monatlich (225 mg) oder alle 3 Monate (675 mg) subkutan verabreicht. Fremanezumab ist ein vollständig humanisierter monoklonaler Immunglobulin G 2 (IgG2)-Antikörper, welcher direkt an das Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) bindet. Hierdurch wird die Bindung von CGRP an den Rezeptor verhindert und es werden somit spezifische und mechanistisch relevante Prozesse in der Pathophysiologie der Migräne gehemmt. Untersuchungen zu CGRP zeigen eine wesentliche Rolle des Peptids bei der Entstehung von Migräne [1]. Die spezifische Hemmung des CGRP-Signalweges durch Fremanezumab führt zu einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität mit einer signifikanten Reduktion der Migräne-/Kopfschmerzstage und der Migräneintensität. Die Sicherheit und Verträglichkeit liegen dabei auf Placebo-Niveau.

Zwei Erklärungsansätze spielen bei der Ursachenforschung der Migräne die größte Rolle. Bei dem neuronalen Erklärungsansatz, der Neuroinflammation, liegt die Ursache der Migräne in einer übermäßigen Ausschüttung von schmerzvermittelnden Neurotransmittern [2; 3]. Bei dem vaskulären Erklärungsansatz liegt die Ursache der Migräne in einer Änderung des Blutflusses und einer Gefäßerweiterung während des eigentlichen Migräneanfalls [4; 5]. Unabhängig vom Auslöser ist das vaskuläre System, welches den Nervus trigeminus versorgt (trigemino-vaskuläres System, TgvS), an der Entstehung und Aufrechterhaltung der Migräne mehrheitlich beteiligt [1; 6].

Durch die stark gefäßerweiternde Eigenschaft von CGRP, die Vermittlung neuronaler Entzündungen sowie die Beteiligung an der Schmerzvermittlung wurde CGRP als potentielles Therapieziel bei der Migränebehandlung erkannt [1]. CGRP wird im gesamten Körper exprimiert, am häufigsten jedoch im zentralen Nervensystem. Experimentelle Untersuchungen an Migränepatienten zeigen während eines Migräneanfalls eine selektive Erhöhung der CGRP-Konzentration im Gehirn [7-9]. Hervorzuheben sind hier Experimente, in denen Versuchspersonen CGRP intravenös injiziert wurde: Versuchsteilnehmer ohne Migräne unterschieden sich dahingehend, dass diese nur einen initialen Kopfschmerz mit

mittlerer oder starker Intensität zeigten, während Versuchsteilnehmer, die bereits zuvor an Migräne litten, migräneähnliche verzögerte Symptome aufwiesen [10; 11].

Wirkmechanismus von Fremanezumab

Fremanezumab ist ein monoklonaler, vollständig humanisierter IgG2 Δ a/kappa Antikörper, der speziell zur Prophylaxe der Migräne entwickelt wurde. Durch eine spezifische Mutation innerhalb der Fc-Region von Fremanezumab konnte die Halbwertszeit (31 – 39 Tage) verlängert und die Effektor-Aktivität reduziert werden. Durch diese Modifikation ist es möglich, Fremanezumab auch vierteljährlich subkutan zu applizieren. Fremanezumab hat eine hohe Affinität und Spezifität für CGRP und verhindert dessen Bindung an den Rezeptor. Die besonders hohe Konzentration von CGRP bei Migränepatienten führt zu einer gesteigerten Rezeptoraktivierung. Durch das Binden von Fremanezumab an CGRP wird die Anzahl an verfügbaren CGRP-Liganden reduziert und dadurch die CGRP-Signalkaskade aufgehalten [12]. Der genaue Wirkmechanismus von Fremanezumab ist noch nicht abschließend geklärt, es wird aber angenommen, dass durch die Therapie die CGRP-Aktivität wieder auf ein Normalniveau gesenkt wird, was zur Folge hat, dass die durch eine zu hohe CGRP-Konzentration vermittelten überschießenden Effekte verringert werden. Diese spezifische Hemmung ist entscheidend für den Migränemechanismus und basiert auf einer Stabilisierung des Signalweges über einen längeren Zeitraum [1; 12; 13]. Hierdurch kann das Auftreten von Migräneattacken signifikant reduziert werden. Bis jetzt sind von Fremanezumab keine Interaktionen mit anderen Medikamenten bekannt. Dies ist vor allem bei Patienten mit chronischer Migräne relevant, da diese sehr viele behandlungsbedürftige Komorbiditäten (u. a. Schlafstörungen, Depressionen) aufweisen.

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

Weitere im Anwendungsgebiet zugelassene Arzneimittel sind in Tabelle 2-3 aufgeführt:

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Auflistung weiterer im Anwendungsgebiet zugelassener Arzneimittel

Wirkstoffe (Handelsname) ATC-Code	Anwendungsgebiet	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen¹
Amitriptylin (Amitriptylin-CT Tabletten) N06AA09	Amitriptylin wird angewendet zur prophylaktischen Behandlung von Migräne bei Erwachsenen [14].	<p>Amitriptylin wird während der Schwangerschaft nicht empfohlen.</p> <p>Amitriptylin ist ein Arzneimittel mit sedierender Wirkung.</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>Sehr häufig: Aggression, Schläfrigkeit, Tremor, Schwindel, Kopfschmerz, Benommenheit, Sprachstörung (Dysarthrie), Akkommodationsstörung, Herzklopfen, Tachykardie, Orthostatische Hypotonie, Verstopfte Nase, Mundtrockenheit, Obstipation, Übelkeit, Hyperhidrosis, Gewicht erhöht</p> <p><u>Gegenanzeigen:</u></p> <p>MAO-Hemmer (als Kombination), kürzlich zurückliegender Herzinfarkt, schwere Lebererkrankung, Kinder unter 6 Jahren [14]</p>
Clostridium botulinum Toxin Typ A (BOTOX®) M03AX01	Linderung der Symptome bei erwachsenen Patienten, die die Kriterien einer chronischer Migräne erfüllen (Kopfschmerzen an ≥ 15 Tagen pro Monat, davon mindestens 8 Tage mit Migräne) und die auf prophylaktische Migräne-Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben [15].	<p>Die Sicherheit und Wirksamkeit zur Kopfschmerzprophylaxe bei Patienten mit episodischer Migräne (Kopfschmerzen an weniger als 15 Tagen pro Monat) oder chronischen Spannungskopfschmerzen sind nicht nachgewiesen.</p> <p><u>Nebenwirkungen²:</u></p> <p>Häufig: Kopfschmerzen, Migräne, Oberlidptosis, Pruritus,</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe (Handelsname) ATC-Code	Anwendungsgebiet	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen ¹
		<p>Exanthem, Nackenschmerzen, Myalgie, Schmerzen am Bewegungsapparat, Steifheit der Skelettmuskulatur, Muskelkrämpfe, Muskelanspannung, Muskelschwäche, Schmerzen an der Injektionsstelle</p> <p><u>Gegenanzeigen:</u></p> <p>Infektionen an den vorgesehenen Injektionsstellen [15]</p>
<p>Erenumab (Aimovig®) N02CX07</p>	<p>Aimovig® ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [16].</p>	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>Häufig: Obstipation, Pruritus, Muskelspasmen, Reaktionen an der Injektionsstelle [16]</p>
<p>Flunarizin (Flunarizin-CT 5 mg, generisch) N07CA03</p>	<p>Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat [17].</p>	<p>Flunarizin ist ein Arzneimittel mit sedierender Wirkung.</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>Sehr häufig: Gewichtszunahme, erhöhter Appetit, verminderter Appetit, Benommenheit, Müdigkeit</p> <p><u>Gegenanzeigen:</u></p> <p>Patienten mit Morbus Parkinson sowie in der Vorgeschichte aufgetretenen Störungen des extrapyramidalen Systems; aus der Vorgeschichte bekannte depressive Syndrome [17]</p>
<p>Galcanezumab (Emgality®) N02CX08</p>	<p>Emgality® ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [18]</p>	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>Sehr häufig: Schmerzen an der</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe (Handelsname) ATC-Code	Anwendungsgebiet	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen ¹
		Injektionsstelle, Reaktionen an der Injektionsstelle Häufig: Vertigo, Obstipation, Pruritus [18]
Metoprolol (Metoprolol Succinat-CT, generisch) C07AB02	Migräneprophylaxe [19]	<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr häufig: Müdigkeit Häufig: orthostatische Hypotonie, Bradykardie, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, Übelkeit, Leibschmerzen, Verstopfung, Durchfall, Atemnot <u>Gegenanzeigen:</u> AV-Block II. oder III. Grades, Sick-Sinus-Syndrom, höhergradigem SA-Block, Schock, Bradykardie, Azidose, Spätstadium peripherer Durchblutungsstörungen, bronchialer Hyperreagibilität, gleichzeitiger Gabe von Monoaminoxidase (MAO)- Hemmstoffen (Ausnahme MAO-B-Inhibitoren) [19]
Propranololhydrochlorid (Propranolol-GRY [®] , generisch) C07AA05	Migräneprophylaxe [20]	Propranolol-GRY [®] darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich. <u>Nebenwirkungen:</u> Häufig: Müdigkeit, Schwindelgefühl, Benommenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, depressive Verstimmungen, Überleitungsstörungen oder

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe (Handelsname) ATC-Code	Anwendungsgebiet	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen ¹
		<p>Verstärkung einer Herzinsuffizienz und andere</p> <p><u>Gegenanzeigen:</u></p> <p>Manifeste Herzinsuffizienz, Schock, AV-Block II. oder III. Grades, Sinusknoten-Syndrom, sinuatrialer Block, Bradykardie, Hypotonie, Azidose, bronchiale Hyperreagibilität, Spätstadien peripherer Durchblutungsstörungen, gleichzeitige Gabe von MAO-Hemmstoffen (ausgenommen MAO-B-Hemmstoffe), gleichzeitige Gabe von Calciumantagonisten [20]</p>
<p>Topiramamat (Topiramamat[®]-Janssen, generisch) N03AX11</p>	<p>Zur Prophylaxe bei diagnostisch abgeklärter, einfacher und klassischer Migräne bei Patienten mit häufigen und schweren Migräneanfällen, wenn die Behandlung mit Beta-Rezeptorenblockern kontraindiziert ist oder keine ausreichende Wirkung gezeigt hat [21].</p>	<p><u>Nebenwirkungen:</u></p> <p>Kongenitale Fehlbildungen und fetale Wachstumsrestriktionen Sehr häufig: Nasopharyngitis, Depression, Parästhesie, Somnolenz, Schwindel, Nausea, Diarrhoe, Gewichtsabnahme Topiramamat weist ein sehr großes Profil an häufigen Nebenwirkungen auf, der Großteil bezieht sich hierbei auf die Systemorganklassen „Psychiatrische Erkrankungen“ und „Erkrankungen des Nervensystems“.</p> <p><u>Gegenanzeigen:</u></p> <p>Prophylaxe von Migräne-Kopfschmerzen in der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter,</p>

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Wirkstoffe (Handelsname) ATC-Code	Anwendungsgebiet	Nebenwirkungen und Gegenanzeigen ¹
		die keine hochwirksame Verhütungsmethode anwenden. [21]
Valproinsäure (Gilt nur für valproinsäurehaltige Arzneimittel, für die eine Anerkennung des bestimmungsgemäßen Gebrauchs seitens des pharmazeutischen Unternehmers besteht [22]) N03AG01	In Deutschland nicht für die Migräneprophylaxe zugelassen, jedoch gemäß der Änderung vom 16.09.2010 der Arzneimittel-Richtlinie „Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter“ kann Valproinsäure über ein: „nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label- Indikation): Migräneprophylaxe von Erwachsenen ab 18 Jahren, wenn eine Behandlung mit anderen dafür zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist.“ eingesetzt werden. Die Verordnung darf hierbei nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde, für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie erfolgen. [22]. Valproinsäure sollte insbesondere bei Mädchen und Frauen im gebärfähigen Alter nur dann angewendet werden, wenn andere Behandlungen nicht wirksam sind oder nicht vertragen werden [23].	<u>Nebenwirkungen:</u> Sehr häufig: Hyperammonämie Häufig: Thrombozytopenie, Leukopenie, Schläfrigkeit, Sedierung, Tremor, Parästhesie, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme, erhöhter Appetit, Appetitlosigkeit, Haarausfall <u>Gegenanzeigen:</u> Lebererkrankungen, Leber- und Pankreasfunktionsstörungen, Porphyrie, Blutgerinnungsstörungen, Leberfunktionsstörungen mit tödlichem Ausgang während einer Valproinsäuretherapie bei Geschwistern [24]

¹ Tabelle enthält lediglich „sehr häufig“ und „häufig“ auftretende Nebenwirkungen, bzw. Nebenwirkungen, welche bei der Migräneprophylaxe auftreten. Bei Wirkstoffen mit einem sehr großen Nebenwirkungsspektrum wurden nur „sehr häufige“ Nebenwirkungen und besondere Sicherheitshinweise übernommen. Nebenwirkungen, die nur bei einem Teil der Patienten und nur vorübergehend auftreten, wurden nicht übernommen.

² Das Nebenwirkungsprofil ist für die Behandlung von chronischer Migräne spezifisch.

Die aktuell in der Migräneprophylaxe eingesetzten Wirkstoffe sind zum Teil ursprünglich nicht für die Migräneprophylaxe entwickelt und zugelassen worden. Sie gehen teilweise mit schweren Nebenwirkungen einher und greifen, mit Ausnahme der spezifischen monoklonalen Antikörper wie Fremanezumab, nicht direkt in die Pathophysiologie der Migräne ein.

Amitriptylin ist ein trizyklisches Antidepressivum und Analgetikum. Die Wirkungsweise wird über eine nicht-selektive Wiederaufnahmehemmung der Monoamin-Neurotransmitter Noradrenalin und Serotonin erzielt. Zusätzlich werden Kalium-, Natrium- und N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-Ionenkanäle blockiert, welche die Regulierung neuropathischer Schmerzen, darunter jene bei einer Migräne, beeinflussen. Diese schmerzreduzierende Wirkung basiert nicht auf den antidepressiven Eigenschaften von Amitriptylin. Die Anwendung von Amitriptylin ist mit besonderen Vorsichtsmaßnahmen verbunden. So können bei hoher Dosierung schwere Hypotonien und kardiale Arrhythmien auftreten. Bei Patienten mit vorbestehenden Herzkrankheiten ist dies bereits bei normaler Dosierung möglich. Außerdem ist die gleichzeitige Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern kontraindiziert [14]. Des Weiteren ist die Anwendung von Antidepressiva bei ansonsten gesunden Probanden möglicherweise mit negativen Effekten wie z. B. einer verringerten Gefühlsregung verbunden [25].

Metoprolol und Propranolol gehören zur Substanzklasse der β -Adrenozeptoren-Blocker (Betablocker). Betablocker werden üblicherweise zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen verwendet. Durch die Blockierung der β -Adrenozeptoren wird hierbei die Wirkung von Adrenalin oder Noradrenalin aufgehoben und die Ruheherzfrequenz sowie der Blutdruck gesenkt [19; 20]. Der Mechanismus der Migräneprophylaxe durch Betablocker ist nicht vollständig aufgeklärt. Es wird neben dem Einfluss auf das vaskuläre System auch die direkte Auswirkung auf die neuronale Erregbarkeit durch das erwähnte Aufheben der Wirkung von Adrenalin oder Noradrenalin als einer der Gründe der Wirksamkeit in der Migräneprophylaxe vermutet [26].

Flunarizin ist ein Calciumantagonist und ist neben der Migräneprophylaxe zur symptomatischen Behandlung von vestibulärem Schwindel indiziert. Der genaue Wirkmechanismus von Flunarizin konnte bislang nicht abschließend geklärt werden. In Tierversuchen zeigte sich neben der bestätigten Hemmung des Calciumeinstroms eine antihistaminische, antikonvulsive und antiarrhythmische Wirkung von Flunarizin [17].

Topiramamat wird sowohl zur Behandlung von Epilepsie als auch in der Prophylaxe von Migräne eingesetzt. Der Wirkmechanismus ist unbekannt. Studien an kultivierten Neuronen haben Hinweise auf eine spannungsabhängige Blockade von Natriumkanälen sowie eine aktivierende Modulation des inhibierenden Neurotransmitters Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) und seines Rezeptors ergeben [21].

Botulinumtoxin Typ A ist nur zur Linderung der Symptome bei chronischer Migräne zugelassen. Es blockiert die periphere Acetylcholin-Freisetzung an den präsynaptischen Nervenendigungen. Nach Injektion erfolgt zunächst eine initiale hochaffine Bindung des Toxins an spezifische Oberflächenrezeptoren. Bei der Anwendung von Botulinumtoxin

Typ A bei chronischer Migräne sollte an insgesamt sieben verschiedenen Muskeln des Kopf-/Nackensbereichs mit jeweils unterschiedlichen Dosierungen injiziert werden. Die Verabreichung sollte durch einen auf die Behandlung von chronischer Migräne spezialisierten Neurologen erfolgen. Die Freisetzung ins Zytosol erfolgt verzögert. Klinische Befunde lassen sich erstmalig nach 2 – 3 Tagen, die maximale Wirkung nach 5 – 6 Wochen nachweisen. Das Toxin wirkt bei chronischer Migräne durch Blockierung der Freisetzung von Neurotransmittern, wobei der genaue Wirkmechanismus unbekannt ist. Es wird vermutet, dass das Toxin die periphere Sensibilisierung unterdrückt und langfristig auch die zentrale Sensibilisierung inhibiert [15].

Erenumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, welcher mit CGRP um dessen Bindung am CGRP-Rezeptor konkurriert. Der CGRP-Rezeptor ist unter anderem im Ganglion trigeminale zu finden, welches für die Pathophysiologie der Migräne relevant ist. [16].

Galcanzumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper, der in einer Zelllinie aus Ovarialzellen des chinesischen Hamsters produziert wird. Galcanzumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper, welcher an CGRP bindet und so dessen Wirkung inhibiert. Eine erhöhte Konzentration von CGRP im Blut wurde mit Migräneanfällen in Verbindung gebracht [18].

Valproinsäure wird üblicherweise als Antiepileptikum mit antikonvulsiver Wirkung eingesetzt. Valproinsäure wirkt hierbei über eine Erhöhung der GABA-vermittelten Inhibition [24]. Seit September 2010 besteht die Möglichkeit der Anwendung von Valproinsäure als Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter im Rahmen eines nicht zugelassenen Anwendungsgebietes (Off-Label-Indikation), wenn die Therapie mit anderen zugelassenen Arzneimitteln nicht erfolgreich war oder kontraindiziert ist. Die Anwendung darf nur durch Fachärzte für Nervenheilkunde oder für Neurologie und/oder Psychiatrie oder für Psychiatrie und Psychotherapie durchgeführt werden [22]. Valproinsäure besitzt teratogene Wirkungen, die zu angeborenen Missbildungen führen kann. Darüber hinaus zeigen die verfügbaren Daten, dass eine Exposition gegenüber Valproinsäure im Mutterleib Entwicklungsstörungen verursachen kann. Die Notwendigkeit der Behandlung mit Valproinsäure sollte streng nach Indikationsstellung erfolgen und nur sofern wirklich keine therapeutische Alternative verfügbar ist [23].

Fremanezumab (IgG2) und Galcanzumab (IgG4) sind monoklonale Antikörper, welche direkt an das an der Migräneentstehung involvierte CGRP binden und so dessen Wirkung unterdrücken [12; 18]. Der monoklonale Antikörper Erenumab (IgG2) hingegen konkurriert mit CGRP um die Bindung am CGRP-Rezeptor [16]. Verglichen mit den üblicherweise für die Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen entwickelten Betablockern [19; 20] hat Fremanezumab ein besseres Nebenwirkungsprofil [12] und ist als zielgerichteter Antikörper gegen das an der Migräneentstehung involvierte CGRP gerichtet. Es wirkt somit spezifischer als die eingesetzten Betablocker, deren Wirkungsweise bei der Migräneprophylaxe über den Einfluss auf das vaskuläre System bislang nur vermutet werden kann [26]. Fremanezumab besitzt keine bekannten teratogenen Eigenschaften wie Valproinsäure [27] oder Topiramid [21]. Im Vergleich zu Botulinumtoxin Typ A erfordert die Anwendung von Fremanezumab

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

nach entsprechender Schulung keine Aufsicht eines Neurologen, sondern kann von dem Patienten selbst zu Hause durchgeführt werden [15]. Die Wirkungsweise von Botulinumtoxin Typ A in der Migräneprophylaxe ist nicht vollständig geklärt. Möglicherweise erfolgt durch die Injektion eine Schädigung der sympathischen Nervenendigungen [15] sowie eine Blockade der Freisetzung von Neurotransmittern [28]. Ebenfalls unklar ist die Wirkungsweise des Calciumantagonisten Flunarizin bei der Migräneprophylaxe. Außerdem wird empfohlen, die prophylaktische Behandlung mit Flunarizin, auch bei Erfolg, nach spätestens 6 Monaten aufgrund von zu erwartenden z. T. schweren Nebenwirkungen zu beenden [17]. Auch bei dem Antidepressivum und Analgetikum Amitriptylin bestehen z. T. schwere Nebenwirkungen, vor allem im kardiovaskulären Bereich, die eine sorgfältige Abschätzung des Einsatzes nötig machen und die Kombinationsmöglichkeiten mit anderen Arzneimitteln einschränken [14].

Bei der Anwendung von Fremanezumab besteht die Möglichkeit, eine bestehende Migränemedikation beizubehalten, sofern dies als notwendig erachtet wird. Zusätzlich ergibt sich über die Möglichkeit einer quartalsweisen Gabe von Fremanezumab ein Anwendungsvorteil gegenüber Galcanezumab und Erenumab, die monatlich angewendet werden müssen.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
AJOVY [®] ist angezeigt zur Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.	nein	28.03.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

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

Die Informationen wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entnommen [29].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

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

Informationen, die das Arzneimittel betreffen, stammen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu AJOVY®. Die Pharmazentralnummer wurde von der Informationsstelle für Arzneispezialitäten (IFA) vergeben. Weitere herangezogene Quellen wurden durch eine Handrecherche in der Datenbank MEDLINE via PubMed identifiziert.

2.4 Referenzliste für Modul 2

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

1. Russo, A. F. 2015. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 55, 533-52.
2. Malhotra, R. 2016. Understanding migraine: Potential role of neurogenic inflammation. *Ann Indian Acad Neurol*, 19, 175-82.
3. Goadsby, P. J. 2009. The vascular theory of migraine--a great story wrecked by the facts. *Brain*, 132, 6-7.
4. Ashina, M. 2012. Vascular changes have a primary role in migraine. *Cephalalgia*, 32, 428-30.
5. Brennan, K. C. & Charles, A. 2010. An update on the blood vessel in migraine. *Curr Opin Neurol*, 23, 266-74.
6. Nosedá, R. & Burstein, R. 2013. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, CSD, sensitization and modulation of pain. *Pain*, 154 Suppl 1.
7. Goadsby, P. J., Edvinsson, L. & Ekman, R. 1990. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*, 28, 183-7.
8. Ho, T. W., Edvinsson, L. & Goadsby, P. J. 2010. CGRP and its receptors provide new insights into migraine pathophysiology. *Nat Rev Neurol*, 6, 573-82.
9. Tfelt-Hansen, P. & Le, H. 2009. Calcitonin gene-related peptide in blood: is it increased in the external jugular vein during migraine and cluster headache? A review. *J Headache Pain*, 10, 137-43.
10. Lassen, L. H., Haderslev, P. A., Jacobsen, V. B., Iversen, H. K., Sperling, B. & Olesen, J. 2002. CGRP may play a causative role in migraine. *Cephalalgia*, 22, 54-61.
11. Hansen, J. M., Hauge, A. W., Olesen, J. & Ashina, M. 2010. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*, 30, 1179-86.
12. Bigal, M. E., Dodick, D. W., Rapoport, A. M., Silberstein, S. D., Ma, Y., Yang, R., Loupe, P. S., Burstein, R., Newman, L. C. & Lipton, R. B. 2015. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*, 14, 1081-90.
13. Deen, M., Correnti, E., Kamm, K., Kelderman, T., Papetti, L., Rubio-Beltran, E., Vigneri, S., Edvinsson, L., Maassen Van Den Brink, A. & European Headache Federation School of Advanced, S. 2017. Blocking CGRP in migraine patients - a review of pros and cons. *J Headache Pain*, 18, 96.
14. AbZ-Pharma GmbH 2018. Fachinformation Amitriptylin-CT Tabletten - Stand: November 2018.
15. Allergan Pharmaceuticals Ireland 2018. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten - Stand: Oktober 2018.
16. Novartis Europharm Limited 2018. Fachinformaton Aimovig® 70 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig® 70 mg Injektionslösung im Fertigpen - Stand: August 2018.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

17. AbZ-Pharma GmbH 2017. Fachinformation Flunarizin-CT 5 mg Hartkapseln - Stand: Juni 2017.
18. Eli Lilly Nederland B.V. 2018. Fachinformation Emgality® - Stand: November 2018.
19. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG 2014. Fachinformation Metoprololsuccinat Heumann 47,5 mg/95 mg/190 mg Retardtabletten - Stand: Januar 2014.
20. TEVA Generics GmbH 2010. Fachinformation Propranolol-GRY® 10 mg/40 mg/80 mg Tabletten - Stand: Juli 2010.
21. JANSSEN-CILAG GmbH 2017. Fachinformation Topiramat®-Janssen 25 mg/50 mg/100 mg/200 mg Filmtabletten - Stand: Dezember 2017.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2010. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage VI (Off-Label-Use) Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter.
23. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) 2018. Leitfaden für medizinische Fachkräfte (Version 3, Stand: August 2018). Verpflichtender Teil der Zulassung von Valproat.
24. TAD Pharma GmbH 2013. Fachinformation Valpro TAD® 300 mg/- 600 mg - Stand: Oktober 2013.
25. Besnier, N., Casse-Perrot, C., Jouve, E., Nguyen, N., Lancon, C., Falissard, B. & Blin, O. 2010. Effects of paroxetine on emotional functioning and treatment awareness: a 4-week randomized placebo-controlled study in healthy clinicians. *Psychopharmacology (Berl)*, 207, 619-29.
26. Ramadan, N. M. 2004. Prophylactic migraine therapy: mechanisms and evidence. *Curr Pain Headache Rep*, 8, 91-5.
27. Ornoy, A. 2009. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? *Reprod Toxicol*, 28, 1-10.
28. Ramachandran, R. & Yaksh, T. L. 2014. Therapeutic use of botulinum toxin in migraine: mechanisms of action. *Br J Pharmacol*, 171, 4177-92.
29. TEVA GmbH 2019. Fachinformation AJOVY® 225 mg Injektionslösung in Fertigspritze - Stand: März 2019.