

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Erenumab (Aimovig®)*

Novartis Pharma GmbH

## Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.04.2021

# Inhaltsverzeichnis

|   | Seite    |
|---|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....                                  | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....                                | <b>3</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....                                | <b>4</b> |
| 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 .....                          | 8        |
| 2.2.1  Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....   | 8        |
| 2.2.2  Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete ..... | 9        |
| 2.3  Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 .....   | 10       |
| 2.4  Referenzliste für Modul 2 .....                              | 10       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| 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: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....                       | 9            |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels ..... | 10           |

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

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

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| ATC-Code         | Anatomisch-Therapeutisch-Chemisches Klassifikationssystem |
| CGRP             | Calcitonin Gene-Related Peptide                           |
| CLR              | Calcitonin Receptor-Like Receptor                         |
| IgG2             | Immunglobulin G2  |
| PZN              | Pharmazentralnummer                                       |
| RAMP1            | Receptor Activity-Modifying Protein 1                     |
| RCP              | Receptor Component Protein                                |

## 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

|                     |                 |
|---------------------|-----------------|
| <b>Wirkstoff:</b>   | <b>Erenumab</b> |
| <b>Handelsname:</b> | <b>Aimovig®</b> |
| <b>ATC-Code:</b>    | <b>N02CX07</b>  |

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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

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

| Pharmazentralnummer (PZN)    | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße                      |
|------------------------------|------------------|------------|------------------------------------|
| 14236568                     | EU/1/18/1293/001 | 70 mg      | 1 Fertigen                         |
| 14292176                     | EU/1/18/1293/002 | 70 mg      | 3 (3 x 1) Fertigen (Bündelpackung) |
| Nicht vorhanden <sup>1</sup> | EU/1/18/1293/003 | 70 mg      | 1 Fertigspritze                    |
| 14441788                     | EU/1/18/1293/004 | 140 mg     | 1 Fertigen                         |
| 14441794                     | EU/1/18/1293/005 | 140 mg     | 3 (3 x 1) Fertigen (Bündelpackung) |
| Nicht vorhanden <sup>1</sup> | EU/1/18/1293/006 | 140 mg     | 1 Fertigspritze                    |

<sup>1</sup> Fertigspritzen von Aimovig® sind zugelassen, werden jedoch derzeit nicht in Deutschland vermarktet. Daher kann keine PZN angegeben werden.

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

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

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

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler IgG2-Antikörper, der mit hoher Affinität und Spezifität an den humanen Rezeptor des Neuropeptids CGRP (*calcitonin gene-related peptide*) bindet (2, 3). Die damit einhergehende Inhibition des CGRP-Signalweges, welcher wesentlich zur Pathogenese der Migräne beiträgt, führt zu einer Abnahme der monatlichen Migränetage und einer erheblichen Verbesserung der Lebensqualität (4-8).

#### Pathophysiologie der Migräne

Migräne ist eine neurologische Erkrankung mit einem breiten Symptomspektrum und kann typischerweise, aber nicht zwingend, in den folgenden vier Phasen auftreten: Vorphase (Prodromalphase), Aura-Phase, Kopfschmerzphase und Rückbildungsphase (Postdromalphase) (9). Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus und die genaue Ursache von Migräne sind bis heute nicht vollständig aufgeklärt (10). Aktuell wird Migräne als eine komplexe Störung von neuronalen Strukturen angesehen, welche sowohl das zentrale als auch das periphere Nervensystem betrifft und durch genetische Faktoren begünstigt wird (11).

Eine Migräneattacke bei genetisch anfälligen Personen beginnt vermutlich mit einer Überaktivität von Nervenzellen im Hypothalamus und im Hirnstamm als Reaktion auf eine gestörte Homöostase (9, 12-14). Die primären Komponenten einer Migräneattacke involvieren

ein komplexes Zusammenspiel von Hypothalamus, Hirnstamm, Cortex und trigeminovaskulärem System und hängen zudem mit dem Phänomen der kortikalen Streudepolarisierung (cortical spreading depression) zusammen (9, 15). Die resultierende Stimulation des trigeminovaskulären Systems wird als einer der zentralen Schritte bei der Schmerzentstehung und dem Auftreten von Begleitsymptomen bei Migräneattacken angesehen. Das trigeminovaskuläre System ist bei Migräneattacken aktiviert und es erfolgt eine vermehrte Freisetzung vasoaktiver Neuropeptide (CGRP und Substanz P) aus peripheren Nervenenden des Trigeminusnervs (13). Die Bindung von CGRP an die CGRP-Rezeptoren in den Blutgefäßwänden der Hinhaut verursacht eine Vasodilatation und gleichzeitig Sensibilisierung von Schmerz- und Dehnungsrezeptoren in den Blutgefäßwänden. Darüber hinaus induziert die Freisetzung von CGRP und weiterer Mediatoren, wie Substanz P, eine neurogene Entzündungsreaktion, die u.a. eine Erhöhung der Gefäßpermeabilität mit Ödembildung hervorrufen kann (15).

### **Die Rolle des CGRP (calcitonin gene-related peptide) bei Migräne**

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

1. CGRP und CGRP-Rezeptoren werden im trigeminovaskulären System exprimiert (16-19). Der CGRP-Spiegel ist bei Migränepatienten während einer Attacke erhöht (20-22).
2. Der CGRP-Spiegel normalisiert sich nach einer Behandlung mit Triptanen als akute Migränemedikation, für die angenommen wird, dass sie die Aktivität des Trigeminus durch Hemmung der Neuropeptid-Freisetzung (u. a. CGRP) unterbinden. Die Normalisierung des CGRP-Spiegels erfolgt dabei in zeitlichem Zusammenhang mit dem Nachlassen des Kopfschmerzes und der Minderung von weiteren Begleitsymptomen der Migräne (23, 24).
3. Eine CGRP-Infusion löst bei Migränepatienten eine Migräneattacke aus (25-27).
4. Niedermolekulare CGRP-Rezeptor-Antagonisten haben sich klinisch wirksam gezeigt in der akuten Migränebehandlung (28, 29).
5. Monoklonale Antikörper als CGRP-Rezeptor-Antagonisten und CGRP-Ligand-Antagonisten haben sich in der Migräneprävention als klinisch wirksam gezeigt (7, 11, 30-32).

### **Erenumab ist ein hochwirksamer und selektiver CGRP-Rezeptor-Antagonist**

Erenumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper vom Isotyp IgG2, der mittels subkutaner Injektion alle vier Wochen verabreicht wird. Erenumab bindet mit hoher Affinität an den aus den beiden Untereinheiten „CLR“ (calcitonin receptor-like receptor) und „RAMP1“ (receptor activity modifying protein 1) zusammengesetzten CGRP-Rezeptor und blockiert diesen kompetitiv und reversibel (2, 3) (siehe Abbildung 1). Hierdurch erfolgt eine Hemmung der CGRP-induzierten Vasodilatation, eine Reduktion von CGRP-induzierten neurogenen Entzündungen sowie die Inhibition der Schmerzweiterleitung an das trigeminale Ganglion und



den trigeminalen Nukleus (33-35). Die Blockierung des CGRP-Rezeptors über einen längeren Zeitraum beugt somit der Aktivierung dieses Systems vor und kann dadurch das Auftreten von Migräneattacken verhindern.

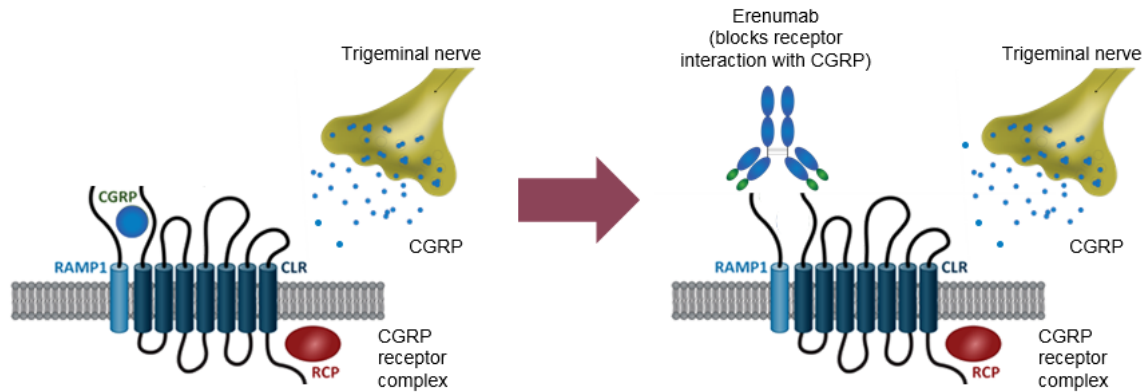


Abbildung 1: Wirkmechanismus von Erenumab als CGRP-Rezeptor-Antagonist.

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

Durch die gezielte Intervention am CGRP-Rezeptor des CGRP-Signalweges unterscheidet sich Erenumab von konventionellen, systemischen Prophylaxe-Therapien, die ursprünglich für andere Erkrankungen entwickelt wurden. Ihre genauen Wirkmechanismen in Bezug auf die Migräneprophylaxe sind oft nicht vollständig bekannt und eher unspezifisch. Außerdem ist auf nicht unerhebliche Kontraindikationen und Nebenwirkungen zu achten (36). Diese führen dazu, dass ihr Einsatz für viele Patienten limitiert ist oder es zu frühen, hohen Abbruchraten während der Behandlung kommt (37-39).

Erenumab hingegen stellt eine spezifisch wirkende und damit besser verträgliche Therapie zur Migräneprophylaxe dar. Es weist im Vergleich zu unspezifischen Migräneprophylaktika als Kontraindikation eine Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile auf (1). Darüber hinaus wird Erenumab nur alle vier Wochen appliziert im Vergleich z. B. zu einer täglichen Einnahme bei Topiramaten oder Beta-Blockern. Somit ist durch das günstige Nebenwirkungsprofil und die geringere Einnahmefrequenz zusätzlich von einer höheren Compliance auszugehen.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 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

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: 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 <sup>a</sup> |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| <p><u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u><br/>Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.</p> <p><b><u>Subpopulation a, auf die sich das Dossier bezieht (Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie 2020-B-155-z):</u></b><br/><b>Patienten, die für eine konventionelle Migräneprophylaxe in Frage kommen</b></p> | nein               | 26.07.2018                    | A                                 |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.  |                    |                               |                                   |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 genannten Informationen stammen aus der Fachinformation von Erenumab (1) und aus dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 26.07.2018 (40).

### 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 2-4 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.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| <b>Anwendungsgebiet<br/>(Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b> | <b>Datum der<br/>Zulassungserteilung</b> |
|---|--|
| Für kein weiteres Anwendungsgebiet derzeit zugelassen.                                  | 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.*

Die Angaben zum ATC-Code und die Informationen zu den Packungsgrößen in Abschnitt 2.1.1 entstammen der Fachinformation zu Erenumab (1) sowie internen Quellen von Novartis. Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 erfolgte auf Basis der vorhandenen Literatur sowie der Fachinformation zu Erenumab (1).

Die Angaben zum Anwendungsgebiet in Deutschland beruhen auf der Fachinformation von Erenumab (1) und auf dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission (40).

### 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. Novartis Europharm Limited. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC) Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze, Aimovig® 70 mg / - 140 mg Injektionslösung im Fertigpen. 2020.
2. Shi L, Lehto SG, Zhu DX, Sun H, Zhang J, Smith BP, et al. Pharmacologic Characterization of AMG 334, a Potent and Selective Human Monoclonal Antibody against the Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 2016;356(1):223-31.

3. Xu C, Shi L, Rao S, King C, Sun H, Zhu D, et al. EHMTI-0315. AMG 334, the first potent and selective human monoclonal antibody antagonist against the CGRP receptor. *The Journal of Headache and Pain*. 2014;15(S1):G43.
4. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123-32.
5. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425-34.
6. Buse DC, Lipton RB, Hallstrom Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1622-31.
7. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026-37.
8. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392(10161):2280-7.
9. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4-16.
10. Holland PR, Saengjaroenatham C, Vila-Pueyo M. The role of the brainstem in migraine: Potential brainstem effects of CGRP and CGRP receptor activation in animal models. *Cephalalgia*. 2019;39(3):390-402.
11. Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. *Lancet*. 2019;394(10210):1765-74.
12. Bahra A, Matharu MS, Buchel C, Frackowiak RS, Goadsby PJ. Brainstem activation specific to migraine headache. *Lancet*. 2001;357(9261):1016-7.
13. Pellesi L, Guerzoni S, Pini LA. Spotlight on Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Migraine: The Clinical Evidence to Date. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2017;6(6):534-47.
14. Schulte LH, May A. The migraine generator revisited: continuous scanning of the migraine cycle over 30 days and three spontaneous attacks. *Brain*. 2016;139(Pt 7):1987-93.
15. Goadsby PJ, Charbit AR, Andreou AP, Akerman S, Holland PR. Neurobiology of migraine. *Neuroscience*. 2009;161(2):327-41.
16. Tajti J, Uddman R, Moller S, Sundler F, Edvinsson L. Messenger molecules and receptor mRNA in the human trigeminal ganglion. *J Auton Nerv Syst*. 1999;76(2-3):176-83.
17. Hay DL, Walker CS. CGRP and its receptors. *Headache*. 2017;57(4):625-36.
18. Eftekhari S, Salvatore CA, Calamari A, Kane SA, Tajti J, Edvinsson L. Differential distribution of calcitonin gene-related peptide and its receptor components in the human trigeminal ganglion. *Neuroscience*. 2010;169(2):683-96.
19. Haanes KA, Edvinsson L. Pathophysiological Mechanisms in Migraine and the Identification of New Therapeutic Targets. *CNS Drugs*. 2019;33(6):525-37.
20. Goadsby PJ, Edvinsson L, Ekman R. Vasoactive peptide release in the extracerebral circulation of humans during migraine headache. *Ann Neurol*. 1990;28(2):183-7.
21. Gallai V, Sarchielli P, Floridi A, Franceschini M, Codini M, Glioti G, et al. Vasoactive peptide levels in the plasma of young migraine patients with and without aura assessed both interictally and ictally. *Cephalalgia*. 1995;15(5):384-90.

22. van Dongen RM, Zielman R, Noga M, Dekkers OM, Hankemeier T, van den Maagdenberg AM, et al. Migraine biomarkers in cerebrospinal fluid: A systematic review and meta-analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(1):49-63.
23. Juhasz G, Zsombok T, Jakab B, Nemeth J, Szolcsanyi J, Bagdy G. Sumatriptan causes parallel decrease in plasma calcitonin gene-related peptide (CGRP) concentration and migraine headache during nitroglycerin induced migraine attack. *Cephalalgia*. 2005;25(3):179-83.
24. Sarchielli P, Pini LA, Zanchin G, Alberti A, Maggioni F, Rossi C, et al. Clinical-biochemical correlates of migraine attacks in rizatriptan responders and non-responders. *Cephalalgia*. 2006;26(3):257-65.
25. Hansen JM, Hauge AW, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide triggers migraine-like attacks in patients with migraine with aura. *Cephalalgia*. 2010;30(10):1179-86.
26. Guo S, Vollesen ALH, Olesen J, Ashina M. Premonitory and nonheadache symptoms induced by CGRP and PACAP38 in patients with migraine. *Pain*. 2016;157(12):2773-81.
27. Guo S, Christensen AF, Liu ML, Janjoo BN, Olesen J, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide induced migraine attacks in patients with and without familial aggregation of migraine. *Cephalalgia*. 2017;37(2):114-24.
28. Ho TW, Mannix LK, Fan X, Assaid C, Furtek C, Jones CJ, et al. Randomized controlled trial of an oral CGRP receptor antagonist, MK-0974, in acute treatment of migraine. *Neurology*. 2008;70(16):1304-12.
29. Connor KM, Shapiro RE, Diener HC, Lucas S, Kost J, Fan X, et al. Randomized, controlled trial of telcagepant for the acute treatment of migraine. *Neurology*. 2009;73(12):970-7.
30. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol*. 2014;13(9):885-92.
31. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13(11):1100-7.
32. Diener H.-C., May A. et al. Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der S1-Leitlinie Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2019 [zuletzt aktualisiert am 03.11.2020; Zugriff am 26.02.2020]. Abrufbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
33. Durham PL. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*. 2006;46 Suppl 1:S3-8.
34. Wang X, Yue TL, Barone FC, White RF, Clark RK, Willette RN, et al. Discovery of adrenomedullin in rat ischemic cortex and evidence for its role in exacerbating focal brain ischemic damage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(25):11480-4.
35. Zimmermann U, Fischer JA, Frei K, Fischer AH, Reinscheid RK, Muff R. Identification of adrenomedullin receptors in cultured rat astrocytes and in neuroblastoma x glioma hybrid cells (NG108-15). *Brain Res*. 1996;724(2):238-45.
36. Diener H.-C., Gaul C., Kropp P. et al. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, S1-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2018 [Zugriff am 05.10.2020]. Abrufbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).

37. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglente GA, et al. Patterns of use and reasons for discontinuation of prophylactic medications for episodic migraine and chronic migraine: results from the second international burden of migraine study (IBMS-II). *Headache*. 2013;53(4):644-55.
38. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med*. 2015;13:279.
39. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017;37(5):470-85.
40. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 26.7.2018 über die Erteilung einer Zulassung für das Humanarzneimittel "Aimovig - Erenumab" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. 2018.