

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Erenumab (Aimovig®)

Novartis Pharma GmbH

Modul 3 A

*Migräne-Prophylaxe 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

Stand: 28.04.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	32
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	37
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	37
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	38
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	44
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	44
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	48
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	52
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	56
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	57
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	60
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	61
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	61
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	63
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	63
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	64
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	65
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	65
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	67
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	68

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Empfohlene Arzneimittel zur Migräne-Prophylaxe nach der S1-Leitlinie.....	18
Tabelle 3-2: Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei Migräne-Prophylaktika mit guter wissenschaftlicher Evidenz nach der S1-Leitlinie	20
Tabelle 3-3: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche	23
Tabelle 3-4: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Population (58).....	25
Tabelle 3-5: Angenommene Prävalenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer	27
Tabelle 3-6: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche	27
Tabelle 3-7: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population.....	28
Tabelle 3-8: Angenommene Inzidenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer	29
Tabelle 3-9: Ermittlung der Prävalenz-Wachstumsrate	30
Tabelle 3-10: Prognose für die Prävalenz der Migräne bei Erwachsenen	31
Tabelle 3-11: Ermittlung der Inzidenz-Wachstumsrate	31
Tabelle 3-12: Prognose für die Inzidenz der Migräne bei Erwachsenen	32
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten und der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation im Jahr 2021	33
Tabelle 3-14: Alte und neue Aufteilung der Subpopulationen	35
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	37
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	48
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	50
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	56

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-24: Zu erwartende Versorgungsanteile von Erenumab und zugehörige Patientenzahlen in der Subpopulation a	58
Tabelle 3-25: EU-RMP – Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	64
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	67

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMNutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AMPA-Rezeptoren	α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptoren
AM-RL	Arzneimittel-Richtlinie
bzw.	beziehungsweise
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
d. h.	das heißt
Destatis	Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMKG	Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EHF	European Headache Federation
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EudraCT	European Union Drug Regulating Authorities Clinical Trials Database
EU-RMP	European Union-Risk Management Plan
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GBD	Global Burden of Disease
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
GOP	Gebührenordnungsposition
HER-MES	Head-to-head Study of Erenumab Against Topiramate in Patients With Episodic and Chronic Migraine
Herst.	Hersteller
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

Abkürzung	Bedeutung
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin
Inj.	Injektion
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
Lsg.	Lösung
mg	Milligramm
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
NHWS	National Health and Wellness Survey
NMDA-Rezeptoren	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptoren
Nr.	Nummer
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
RMP	Risk Management Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
u. a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
WHO	World Health Organization
z. B.	zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

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. 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.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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 Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen, die mindestens vier Migränetage pro Monat aufweisen, indiziert (1).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet in der Subpopulation a folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt (2):

Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräne-Prophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder **Topiramamat** oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde Topiramamat als zVT gewählt.

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. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Erenumab zur Migräne-Prophylaxe fand im Rahmen der vorherigen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2018-11-01-D-407) das folgende Beratungsgespräch statt, das für die Festlegung der zVT für die hier vorliegende Nutzenbewertung jedoch nicht mehr relevant ist:

- Am 30.03.2016: Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung (Beratungsanforderung 2016-B-009 (3)) und nachfolgende Information über die Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Schreiben vom 22.06.2017 (4)). Die damals festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten lautete:
 - 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 angesprochen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen:
 - Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A
 - 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

Es fanden drei weitere Beratungsgespräche statt, welche sich auf die Eignung der HER-MES-Studie (Prüfplancode: CAMG334ADE01; EudraCT-Nummer: 2018-000943-15) für eine Nutzenbewertung bezogen haben und für die Festlegung der zVT ebenfalls nicht relevant sind: Beratungsanforderung 2017-B-145 (5), Beratungsanforderung 2018-B-039 (6), Beratungsanforderung 2018-B-155 (7).

Infolge einer Neubewertung des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse hat der Unterausschuss Arzneimittel des G-BA die zVT geändert (2). Am 10.06.2020 teilte der G-BA Novartis diese Änderung der zVT (2020-B-115-z) in Bezug auf Dossier D-407 (Beschluss vom 2019-05-02) mit:

- a) Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräne-Prophylaxe:

- Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
- b) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Erenumab zur Migräne-Prophylaxe:

- Fremanezumab oder Galcanezumab

Der Festlegung der zVT wird gefolgt.

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 4. 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 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zu der Beschreibung der zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf den entsprechenden Niederschriften zum Beratungsgespräch (Beratungsanforderungen: 2016-B-009 (3), 2017-B-145 (5), 2018-B-039 (6), 2018-B-155 (7) sowie die beiden Schreiben des G-BA vom 22.06.2017 (4) und 10.06.2020 (2020-B-115-z) (2).

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 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. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2020-B-115-z) in Bezug auf Dossier D-407 (Beschluss vom 2019-05-02) sowie zuletzt 2018-B-155 Erenumab zur Migräneprophylaxe. 2020.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2016-B-009. 2016.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie - Beratungsanforderung 2016-B-009 - AMG 334 zur Behandlung des AMG 334 ist angezeigt für die Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten. 2017.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2017-B-145. 2017.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-039. 2018.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2018-B-155. 2018.

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.

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, 3).

Demzufolge hängen die Mechanismen der Migränekopfschmerzen und der -aura mit dem trigeminovaskulären System und dem Phänomen der kortikalen Streudepolarisierung (Cortical Spreading Depression) zusammen (1, 4). 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 Nervus trigeminus 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, sodass bestimmte Blutbestandteile (z. B. entzündliche Eiweißstoffe)

freigesetzt werden (1). Es kommt zu einem Ödem und einer Entzündung des Hirngewebes und der Hirnhäute. Diese so genannte neurogene Entzündung verursacht wiederum Schmerzimpulse, welche ausstrahlen und den Migränekopfschmerz bewirken (1, 2, 4).

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 (5-7).

Genetische Disposition

Der Einfluss der familiären Prädisposition ist Gegenstand aktueller Untersuchungen (8). 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 % (9).

Auslösefaktoren (Trigger)

Eine Vielzahl an externen und internen Faktoren (Trigger) kann eine Migräneattacke auslösen. Diese Faktoren beeinflussen das Migränemanagement (10). So kann die Erkrankung besser kontrolliert bzw. können Migräneattacken verhindert werden, wenn die individuellen Trigger erkannt, beseitigt oder vermieden werden können. Zu den häufigsten auslösenden Faktoren gehören u. a. Stress, weibliche Hormone, Wetter, Schlafstörungen, Schlafmangel, Parfüm/Gerüche, Licht, Alkohol, Hitze und Anstrengung (11-13).

Diese auslösenden Faktoren können sich im Lauf des Lebens verändern oder durch eine medikamentöse Prophylaxe verändert werden (11, 12).

Beschreibung und Klassifizierung der Erkrankung

Migräne ist eine sehr häufige Erkrankung (14). 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* (15).

In einer weltweiten systematischen Untersuchung, der *Global Burden of Disease Study*, aus dem Jahr 2013 (GBD 2013) wurde Migräne noch an Platz 6 der Hauptgründe, die zu Einschränkungen im Leben führen, eingeordnet (16) und von der WHO entsprechend gelistet (17). In der GBD-Analyse aus dem Jahr 2015 wurde Migräne bereits als dritthäufigster Grund (18) und in der GBD-Analyse aus dem Jahr 2016 (19) nun als häufigster Grund für Einschränkungen im Leben sowohl bei Männern als auch Frauen unter 50 Jahren genannt.

Gemäß der ICHD-3 wird Migräne wie folgt eingeteilt (15):

- 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 einer typischen Patienten-Anamnese sowie eines unauffälligen neurologischen Untersuchungsbefundes, der den Schmerz als Folge einer anderen pathologischen Ursache ausschließt (14). Für Deutschland wird die Prävalenz der Migräne laut Robert-Koch-Institut mit Werten von 14,8 % für Frauen und 6,0 % für Männer angegeben (20). Dazu kommen 13,7 % an Frauen und 12,0 % an Männern mit einer wahrscheinlichen Migräne (20). Migräne tritt vor allem in den mittleren Lebensjahren auf und mit höherem Alter sinkt der Anteil der Migräne-Diagnosen kontinuierlich (20). 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 oder 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 auf, wie Appetitlosigkeit (fast immer), Übelkeit (80 %), Erbrechen (40-50 %), Photophobie (60 %), Phonophobie (50 %) und Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Gerüchen (10 %). 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 z. B. euphorische Stimmung, Heißhungerattacken, Müdigkeit, depressive Stimmungslage und/oder Erschöpfungsgefühl gekennzeichnet (14, 15).

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 motorische Ausfälle 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 (15). Die Migräne mit Aura tritt bei ungefähr 30 % aller Migränepatienten auf (21, 22).

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 (15). Außerdem müssen die Betroffenen mindestens fünf 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 (23), 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 bis 3 % der Patienten mit episodischer Migräne. Es kann aber auch zu einer Remission von der chronischen zur episodischen Form kommen (24-29).

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 (30).

Begleiterkrankungen

Migräne ist mit dem Auftreten verschiedener Begleiterscheinungen verbunden. Im Vordergrund stehen dabei Depression und Angstsyndrom (23, 31). Zudem tritt bei Migränepatienten u. a. ein höherer Anteil an kardiovaskulären und respiratorischen Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Hypercholesterinämie, Schlaganfall, Emphysem oder chronisch obstruktive Lungenerkrankung sowie Asthma auf (23, 30).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers sind Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen. Das vorliegende Dossier bezieht sich ausschließlich auf Patienten der vom G-BA definierten **Subpopulation a** (32). Diese umfasst alle Patienten im zugelassenen Anwendungsgebiet der Migräne (Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens vier Migränetagen pro Monat (33)), abzüglich der Patienten, die auf keine der medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen.

Die Größe der Zielpopulation wird im Abschnitt 3.2.5 bestimmt.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, 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 die 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 (34).

Auswirkungen auf das berufliche Umfeld

Häufige und unerwartet auftretende Migräneattacken machen eine zuverlässige Anwesenheit beispielsweise bei beruflichen Terminen unmöglich. Patienten verlieren durchschnittlich einen Tag pro Monat wegen Migräne aufgrund von Arbeitsausfall (Absentismus) oder eingeschränkter Leistungsfähigkeit am Arbeitsplatz (Präsentismus) (35). Die Auswirkungen auf die Arbeit sind vor allem bei Patienten mit häufigen Migräneattacken ausgeprägt. Migränepatienten haben im Vergleich zu gesunden Erwachsenen sowohl einen höheren Absentismus als auch Präsentismus (36, 37). Die Folgen sind nachhaltig negative Auswirkungen auf die eigene Leistungsfähigkeit, was das berufliche Weiterkommen der Betroffenen einschränkt (38).

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. Diese Sorgen sind ein weiterer Stressfaktor, der nicht nur die Lebensqualität mindert, sondern auch weitere Migräneattacken auslösen kann. Migräne-Patienten verlieren im Schnitt ca. zwei Tage im Quartal in Bezug auf die Teilhabe an sozialen Aktivitäten (35, 39, 40).

Behandlung der Migräne gemäß aktueller Therapieempfehlungen

Anforderungen, die an eine adäquate pharmakologische Migränetherapie zur Erreichung der Therapieziele (nach der deutschen S1-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN); (14)) 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.

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

Medikamentöse Akuttherapie bei einer Migräneattacke

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 (14, 41).

Konventionelle Migräne-Prophylaxe

Ziel der medikamentösen Migräne-Prophylaxe 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 Migränepatienten. Zusätzlich soll die Einnahmehäufigkeit der Akutmedikation reduziert und dadurch einem medikamenten-induzierten Dauerkopfschmerz vorgebeugt werden (14, 42, 43). Eine Migräne-Prophylaxe wird bei einer mindestens 50 %igen Reduktion der Anfallshäufigkeit als wirksam betrachtet (14). Zusätzliche Kriterien für einen Behandlungsbedarf sind (14, 44):

- 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 Infarktursachen

Die laut S1-Leitlinie der DGN zur Wahl stehenden Arzneimittel in der konventionellen Migräne-Prophylaxe werden in Tabelle 3-1 aufgelistet (14).

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

Wirkstoffe	Empfohlene Dosierung und Applikationsart
Migräne-Prophylaxe – Prophylaktika mit hoher/guter wissenschaftlicher Evidenz	
Betablocker Metoprolol, Propranolol, Bisoprolol ^a	Metoprolol: 50-200 mg; Propranolol: 40-240 mg; Bisoprolol: 5-10 mg
Kalziumantagonist Flunarizin	5-10 mg
Antikonvulsivum Topiramate	25-100 mg
Antikonvulsivum Valproinsäure ^{a, b}	500-1.000 mg
Trizyklikum Amitriptylin	50-75 mg
Migräne-Prophylaxe – 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) ^a	Keine Angabe ^c
Sartane (Candesartan) ^a	Keine Angabe ^c
Migräne-Prophylaxe – bei chronischer Migräne mit oder ohne Übergebrauch von Schmerz- und Migränemittel	
Antikonvulsivum Topiramate	25-100 mg
Onabotulinumtoxin A bei chronischer Migräne (auch Clostridium botulinum Toxin Typ A)	155-195 Einheiten i.m.
a: Off-label-Anwendung b: Im August 2020 wurde durch eine Beschlussfassung des G-BA die Regelung zum Off-Label Gebrauch von Valproinsäure aktualisiert (45). Bei dieser aktualisierten Regelung hat kein pharmazeutischer Unternehmer eine Anerkennung des bestimmungsmäßigen Gebrauchs abgegeben und somit ist Valproinsäure aktuell in der vorliegenden Indikation nicht verordnungsfähig (46, 47). c: Große Dosis-Wirkungs-Studien fehlen.	

Migräne-Prophylaxe mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor

Zusätzlich zu den unspezifischen Migräne-Prophylaktika sind seit dem Jahr 2018 monoklonale Antikörper gegen den Vasodilatator CGRP oder den CGRP-Rezeptor zur spezifischen Migräne-Prophylaxe in Deutschland zugelassen. Diese umfassen Erenumab, Fremanezumab und Galcanezumab. Aufgrund der erweiterten Therapiemöglichkeiten hat die DGN in Zusammenarbeit mit der Deutschen Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft (DMKG) eine Ergänzung der Leitlinie zur „Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne“ herausgegeben (48). Wegen der fehlenden klinischen Erfahrung sind in der Ergänzung zur Leitlinie die Ergebnisse aus den Zulassungsstudien zusammengefasst, welche ausschließlich Placebo-kontrollierte Studien sind.

Monoklonale Antikörper gegen CGRP bzw. dessen Rezeptor sind sowohl bei der episodischen als auch bei der chronischen Migräne Placebo deutlich überlegen. Zusätzlich sind die drei neuen

Wirkstoffe besser verträglich als die bisher verfügbaren Therapieoptionen und können somit zu einer höheren Adhärenz und Persistenz führen.

Die European Headache Federation (EHF) empfiehlt in ihrer Leitlinie den Einsatz von Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab bei Patienten mit episodischer oder chronischer Migräne, bei denen mindestens zwei verfügbare Migränetherapien versagt haben oder bei denen diese nicht in Frage kommen. Die monoklonalen Antikörper sollen bei episodischer Migräne als Monotherapie gegeben werden und vorherige andere Prophylaktika abgesetzt werden. Bei chronischer Migräne hingegen empfiehlt die EHF die monoklonalen Antikörper zusätzlich zur bestehenden Migräne-Prophylaxe zu geben und diese ggf. später abzusetzen (49).

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 (21, 50). Insgesamt ist davon auszugehen, dass der Anteil der nicht-diagnostizierten Migränepatienten bei ca. 50-60 % liegt (20, 50, 51).

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, erhielten nur 1,6 % bis 13,7 % derjenigen Patienten, die für eine Prophylaxe in Frage kamen, Prophylaktika (52). Dabei würden ca. 30-40 % aller Migränepatienten von einer Prophylaxe profitieren (34, 39, 52, 53). Zudem ergab eine Analyse einer deutschen Kopfschmerzambulanz, dass selbst bei schwer betroffenen Patienten mit durchschnittlich 12 Migränetagen pro Monat nur 47 % bereits ein oder mehrere Migräne-Prophylaktika angewendet haben, das heißt 53 % haben nie ein Prophylaktikum verschrieben bekommen (54). Somit besteht ein hoher therapeutischer Bedarf für eine effektive und sichere Prophylaxe-Therapie.

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 (55). Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen der gängigen Prophylaktika sind in Tabelle 3-2 entsprechend der S1-Leitlinie zusammengefasst (14).

Tabelle 3-2: Häufige Nebenwirkungen und Kontraindikationen bei Migräne-Prophylaktika mit guter wissenschaftlicher Evidenz nach der S1-Leitlinie

Wirkstoffe	Nebenwirkungen	Kontraindikationen
Metoprolol	H: Müdigkeit, arterielle Hypotonie G: Schlafstörungen, Schwindel S: Hypoglykämie, Bronchospasmus, Bradykardie, Magen-Darm-Beschwerden, erektile Dysfunktion	A: AV-Block, Bradykardie, Herzinsuffizienz, Sick-Sinus-Syndrom, Asthma bronchiale R: Diabetes mellitus, orthostatische Dysregulation, Depression
Propranolol		
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 ^a	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, Nackenmuskelschwäche	A: Myasthenia gravis R: Antikoagulation
<p>H: Häufig, G: Gelegentlich, S: Selten, A: Absolut, R: Relativ</p> <p>a: Im August 2020 wurde durch eine Beschlussfassung des G-BA die Regelung zum Off-Label Gebrauch von Valproinsäure aktualisiert (45). Bei dieser aktualisierten Regelung hat kein pharmazeutischer Unternehmer eine Anerkennung des bestimmungsmäßigen Gebrauchs abgegeben und somit ist Valproinsäure aktuell in der vorliegenden Indikation nicht verordnungsfähig (46, 47).</p>		

Wie Tabelle 3-2 zeigt, schränken zahlreiche bedeutsame Kontraindikationen die Anwendung der meisten derzeitig vorhandenen Migräne-Prophylaktika deutlich ein. Zudem ist die Mehrzahl der Medikamente mit einer Gewichtszunahme verbunden, die besonders bei dem überwiegend jüngeren weiblichen Patientenkollektiv unerwünscht sein kann.

Zusammenfassend ergibt sich daraus, dass eine langfristige Einnahme der Prophylaxe-Medikation für Migränepatienten sowohl eine gute Wirksamkeit als auch gleichzeitig eine akzeptable Verträglichkeit voraussetzt, wobei mit den aktuell verfügbaren unspezifischen Therapien hohe Abbruchraten nach wenigen Monaten beobachtet werden (54-58). Für eine kleine Teilpopulation der Migränepatienten steht mit den monoklonalen Antikörpern Erenumab, Galcanezumab und Fremanezumab seit drei Jahren in Deutschland eine weitere,

besser verträgliche spezifische Therapieoption zur Verfügung. In zahlreichen Placebo-kontrollierten klinischen Studien wurde die hohe Wirksamkeit und das sehr gute Sicherheitsprofil dieser Wirkstoffe gezeigt und sie werden daher in verschiedenen Therapie-Leitlinien empfohlen (48, 49).

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. Außerdem ist eine schnelle Wirkung für die Lebensqualität der Patienten von großer Bedeutung (53). 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 (59-62). 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 unterscheidet sich Erenumab von den unspezifischen, konventionellen 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 bei der Reduktion der Migränetage pro Monat gegenüber Baseline als unter Placebo. Zudem wurde ein frühzeitiger, signifikanter Anstieg der Lebensqualität unter Erenumab beobachtet (63-65). Des Weiteren weist die Behandlung mit Erenumab ein gutes Sicherheitsprofil auf und ist damit besser verträglich als die verfügbaren oralen Prophylaktika. Dies bestätigen auch die Ergebnisse der diesem Dossier zugrundeliegenden HER-MES Studie (vgl. Modul 4).

Langzeitdaten bestätigen sowohl die gute Wirksamkeit als auch die gute Verträglichkeit von Erenumab. In einer offenen Extensionsstudie über 52 Wochen zeigte Erenumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil und eine anhaltende Wirksamkeit (65). In der offenen Extensionsphase einer Phase II Studie blieb das Sicherheitsprofil von Erenumab über mehr als 5 Jahre konstant auf sehr gutem Niveau (66).

Erenumab stellt damit eine neue wirksame und sehr gut verträgliche Therapiemöglichkeit für Patienten dar, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen (**Subpopulation a**).

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 Fachinformation 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Zur Berechnung von Prävalenz und Inzidenz der Migräne in Deutschland wurden aktuelle Literaturquellen sowie die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse aus dem vorherigen Dossier zu Erenumab verwendet (2018-11-01-D-407; (67)). Zur Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung und auf die Entwicklung der nächsten 5 Jahre wurden im Vergleich zum vorherigen Dossier aktualisierte Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes herangezogen. Die Hochrechnung der Patientenzahlen auf die Zielpopulation beruht auf aktuellen vom G-BA im Jahr 2019 veröffentlichten Zahlen (vgl. Abschnitt 3.2.4; (68)).

Da sich die Literaturquellen 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 (69).

Methodik der GKV-Routinedatenanalyse

Die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse wurde bereits ausführlich im vorherigen Dossier zu Erenumab beschrieben (67). Daher wird in diesem Dossier die Methodik nur in Kürze dargestellt.

Für die retrospektive Analyse deutscher Migränepatienten wurden Datensätze von GKV-Versicherten aus der Forschungsdatenbank des InGef (Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin) verwendet. Daraus wurde eine für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentative Stichprobe gebildet.

In die Analyse der Migränepatienten im Jahr 2017 wurden erwachsene Versicherte mit einer verifizierten Migränediagnose zwischen 01.01.2017 und 31.12.2017 eingeschlossen. 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 (70). 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 (71). Weitere methodische Details finden sich im Abschlussbericht (58).

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.

Ergebnisse zur Prävalenz der Migräne

Ergebnisse der Literaturrecherche

Angaben zur Prävalenz der Migräne aus Literaturquellen

Einen Überblick über die Ergebnisse aus der Literaturrecherche zur Prävalenz der Migräne insgesamt in Deutschland gibt Tabelle 3-3.

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

Quelle	n	Methode/Daten	Prävalenz ^a
Prävalenz der Migräne insgesamt in Deutschland			
Roessler 2020 (72)	243.471	Betriebliche Krankenkassendaten (Jahr 2016)	4,0 %
Grobe 2017 (73)	8,46 Mio. Versicherte	Krankenkassendaten der BARMER/GEK (BARMER-Arztreport) (Jahr 2015)	4,5 %
Leonardi 2019 (74) (zitiert Radtke 2009 (21))	Nicht angegeben	MedLine-Review (49 Artikel aus dem Zeitraum 1994-2018)	10,6 %
Porst 2020 (20)	5.009	telefonische Befragung	10,6 % (berechnet ^b) Frauen: 14,8 % Männer: 6,0 %
Diener 2018 (14) (zitiert Yoon 2012 (75))	Nicht angegeben	Deutsche S1-Leitlinie, Sekundärquelle	13,4 % Frauen: 19,1 % Männer: 7,1 %
Stovner 2018 (76)	Nicht angegeben	Umfragen (Global Burden of Disease Study 2016)	17,9 % (berechnet ^c)
Global Burden of Disease Collaborative Network 2020 (77)	Nicht angegeben	Umfragen	20,8 % (18,1 % - 24,1 %)
Seddik 2020 (78)	5.159	Sekundärdatenanalyse	23 % Frauen: 29 %, Männer: 17 %
Anteil an deutschen Migränepatienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat			
Seddik 2020 (78)	5.159	Sekundärdatenanalyse	39,7 %
Anteil an deutschen Migränepatienten mit chronischer Migräne			
Seddik 2020 (78)	5.159	Sekundärdatenanalyse	5,4 %
Prävalenz der Migräne in Europa			
Woldeamanuel 2017 (79)	6.216.995	Systematischer Review	11,4 %

Quelle	n	Methode/Daten	Prävalenz ^a
Global Burden of Disease Collaborative Network 2020 (77)	Nicht angegeben	Umfragen	19,6 % (17,1 % - 22,7 %)
Vo 2019 (80) zitiert Stovner 2010 (81)	Nicht angegeben	Sekundärquelle (Jahr 2010)	15 %
Prävalenz der Migräne weltweit			
Woldeamanuel 2017 (79)	6.216.995	Systematischer Review	11,6 % Frauen: 13,8 % Männer: 6,9 %
Global Burden of Disease Collaborative Network 2020 (77)	Nicht angegeben	Umfragen	15,2 % (13,2 % - 17,4 %)
<p>a: Werte wurden, wenn möglich, auf eine Nachkommastelle gerundet.</p> <p>b: $6,0 \% \times 47,4 \% + 14,8 \% \times 52,6 \% = 10,6 \%$ (Anteil Männer/Frauen in der Studie: 47,4 %/52,6 %)</p> <p>c: $\frac{\text{absolute Prävalenz in Deutschland (2016)}}{\text{Bevölkerungszahl in Deutschland (2016)}} = \frac{14.730.968}{82.521.653} = 17,9 \%$ (Bevölkerungszahl in Deutschland in 2016 aus (82))</p>			

Den in Tabelle 3-3 aufgeführten Publikationen zufolge liegt die Prävalenz der Migräne insgesamt in Deutschland zwischen 10,6 % und 23 % (14, 20, 21, 74-76, 78). Die Auswertung der Krankenkassendaten von Grobe et al. (73) und Roessler et al. (72) weist eine Prävalenz von 4,5 % bzw. 4,0 % auf. Diese Zahl liegt erwartungsgemäß deutlich niedriger als die zuvor referenzierten Zahlen, da bei Grobe und Roessler et al. jeweils 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.

Laut Seddik et al. (78) beträgt der Anteil an Migränepatienten mit mindestens vier Migränetagen pro Monat 39,7 %, bezogen auf alle Migränepatienten in Deutschland. Des Weiteren weisen 5,4 % der Migränepatienten in Deutschland eine chronische Migräne mit mindestens 15 Kopfschmerztage pro Monat auf (78). Prävalenzzahlen für Migräne auf europäischer und globaler Ebene bestätigen die Zahlen aus Deutschland und liegen im Bereich von 11,4 % - 19,6 % (77, 79-81).

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Migräne tritt vor der Pubertät mit einer 1-Jahres-Prävalenz von 3-7 % ungefähr gleich häufig bei Jungen und Mädchen auf (14). Laut der BURDEN 2020 Studie des Robert-Koch-Instituts (20) tritt Migräne bei Frauen am häufigsten zwischen dem 18. und 29. Lebensjahr auf und bei Männern zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr. Mit zunehmendem Alter nimmt die Migräneprävalenz sowohl bei Frauen als auch bei Männern stetig ab (20). Somit ist die produktivste Lebenszeit der betroffenen Patienten von der Erkrankung und den damit einhergehenden Migränesymptomen beeinträchtigt.

Die Prävalenz der Migräne ist bei Frauen etwa zwei- bis dreimal so hoch wie bei Männern (83). 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 (83). 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 (83).

Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse

Angaben zur Prävalenz der Migräne auf Basis von GKV-Verordnungsdaten

Neben der Literaturrecherche wurden zur Erweiterung der Datenbasis die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse des InGef aus dem vorherigen Dossier zu Erenumab herangezogen (67). Das primäre Ziel dieser Analyse bestand darin, die 1-Jahresprävalenz und -inzidenz der Migräne basierend auf der ICD-10-GM G43-Diagnose in Deutschland zu bestimmen (58). Die Ergebnisse zur Prävalenz für die Jahre 2017, 2015 und 2012 sind in Tabelle 3-4 für die GKV-Population und für die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung für die deutsche Gesamtbevölkerung und GKV-Population (58)

Erwachsene Population	Zeitraum	Anzahl / Anteil prävalenter erwachsener Patienten		Quelle
		Gesamt-population	GKV-Population	
Prävalente Migränepatienten	2017	2.601.550 ^a / 3,8 %	2.300.455 / 3,8 %	Statistisches Bundesamt (71): 69,2 Mio. Erwachsene in Deutschland 2017 ^a GKV-Routinedatenanalyse (58)
Prävalente Migränepatienten	2015	2.395.284 ^a / 3,5 %	2.058.315 / 3,5 %	Statistisches Bundesamt (71): 68,8 Mio. Erwachsene in Deutschland 2015 ^a GKV-Routinedatenanalyse (58)
Prävalente Migränepatienten	2012	2.102.954 / 3,1 %	1.814.494 / 3,1 %	Statistisches Bundesamt (71): 67,4 Mio. Erwachsene in Deutschland 2012 GKV-Routinedatenanalyse (58)

Prozentangaben wurden auf eine Nachkommastelle gerundet.
a: Diese Werte weichen marginal von den Werten des vorherigen Dossiers zur Nutzenbewertung von Erenumab (2018-11-01-D-407 (67)) ab, da aktualisierte Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes zur Berechnung der Anteile verwendet wurden.

Im Jahr 2017 liegt die mit Hilfe der GKV-Routinedatenanalyse ermittelte Prävalenz bei 3,8 %. Vergleicht man die für 2015 ermittelte Prävalenz von 3,5 % mit der Prävalenz von 4,5 % aus den Krankenkassendaten des Jahres 2015 der BARMER/GEK (73), so liegt letztere um ca. 1 % 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 3-3 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 (58) 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 (58).

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 (50). Diese Beobachtung wird gestützt durch europäische Daten aus der NHWS-Patienten-Onlinebefragung 2017 (36), 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 (50) 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 3,8 % bzw. die Anzahl diagnostizierter erwachsener Migränepatienten (siehe Tabelle 3-4; GKV: 2,300 Mio., Gesamtbevölkerung: 2,602 Mio.) an, so ergeben sich die in Tabelle 3-5 ausgewiesenen oberen Spannen (69).

Tabelle 3-5: Angenommene Prävalenzspanne der Migräne bei Erwachsenen mit und ohne Berücksichtigung der Dunkelziffer

	Migräne Prävalenzspanne 2017
Prävalenz	3,8 % – 9,0 %
Anzahl Patienten GKV	2,300 – 5,477 Mio.
Anzahl Patienten Gesamtbevölkerung	2,602 – 6,194 Mio.
Prozentangaben sind auf eine Nachkommastelle gerundet.	

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.

Ergebnisse zur Inzidenz der Migräne

Ergebnisse der Literaturrecherche

Angaben zur Inzidenz der Migräne aus Literaturquellen

Die in Tabelle 3-6 aufgeführten Studien haben die Inzidenz der Migräne in Deutschland, Europa und weltweit ermittelt. Die berichteten Inzidenzen liegen in einem Bereich von 0,21 % - 0,27 %.

Tabelle 3-6: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der Literaturrecherche

Quelle	n	Methode	Inzidenz ^a
Inzidenz der Migräne insgesamt in Deutschland			
Roessler 2020 (72)	243.471	Betriebliche Krankenkassendaten (Jahr 2016)	0,27 %
Global Burden of Disease Collaborative Network 2020 (77)	Nicht angegeben	Umfragen	0,21 % (0,18 % - 0,24 %)
Inzidenz der Migräne insgesamt in Europa			
Global Burden of Disease Collaborative Network 2020 (77)	Nicht angegeben	Umfragen	0,22 % (0,19 % - 0,25 %)
Inzidenz der Migräne weltweit			
Global Burden of Disease Collaborative Network 2020 (77)	Nicht angegeben	Umfragen	0,22 % (0,19 % - 0,25 %)
a: Werte sind auf zwei Nachkommastellen gerundet.			

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Der BARMER-Arztreport berichtet bei Frauen einen ersten Altersgipfel für die Diagnoserate im Alter von 25 Jahren (73). 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 (73).

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 (84, 85).

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 (84, 85).

*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 3-7 für die GKV-Population und für die deutsche Gesamtbevölkerung dargestellt.

Tabelle 3-7: Inzidenz der Migräne – Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit Hochrechnung auf die deutsche Gesamtbevölkerung und die GKV-Population

Erwachsene Population	Zeitraum	Anzahl / Anteil inzidenter erwachsener Patienten		Quelle
		Gesamtbevölkerung	GKV-Population	
Inzidente Migränepatienten	2017	322.186 ^a / 0,47 %	284.897 ^a / 0,47 %	Statistisches Bundesamt (71): 69,2 Mio. Erwachsene in Deutschland 2017 ^a GKV-Routinedatenanalyse (58)
Inzidente Migränepatienten	2015	313.901 ^a / 0,46 %	269.741 ^a / 0,46 %	Statistisches Bundesamt (71): 68,8 Mio. Erwachsene in Deutschland 2015 ^a GKV-Routinedatenanalyse (58)
Inzidente Migränepatienten	2012	283.164 / 0,42 %	244.323 / 0,42 %	Statistisches Bundesamt (71): 67,4 Mio. Erwachsene in Deutschland 2012 GKV-Routinedatenanalyse (58)

a: Diese Werte weichen marginal von den Werten des vorherigen Dokuments zur Nutzenbewertung von Erenumab (2018-11-01-D-407 (67)) ab, da aktualisierte Bevölkerungszahlen des statistischen Bundesamtes zur Berechnung der Anteile verwendet wurden.

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 in der GKV-Population.

Alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede

Die Altersverteilung der GKV-Routinedatenanalyse (58) 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 (58).

Berücksichtigung der Dunkelziffer aus den Literaturquellen bei der Inzidenz 2017

In der Literatur lässt sich keine Aussage zur Dunkelziffer der Inzidenz der Migräne finden. Daher wird die Dunkelziffer von 58 % nach Radtke (50) auch als obere Spanne für die Anzahl der Neuerkrankungen an Migräne angenommen.

Somit ergibt sich, wie in Tabelle 3-8 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 322.186 – 767.110 neu erkrankten Migränepatienten im Jahr 2017.

Tabelle 3-8: 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	322.186 – 767.110

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 die Angabe von Quellen.

In der Literatur ist generell ein Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der Migräne beschrieben (73, 86). 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 3,1 % und 2017 von 3,8 % wurde eine jährliche Wachstumsrate von 3,8 % bestimmt (siehe Tabelle 3-9).

Tabelle 3-9: Ermittlung der Prävalenz-Wachstumsrate

	GKV-Routinedatenanalyse (%)		Jährlicher Wachstumsfaktor (%)
	2012	2017	
Prävalenz	3,1 %	3,8 %	3,8 %*
Werte sind auf eine Nachkommastelle gerundet.			
* Wachstumsrate = [(Prävalenz 2017 / Prävalenz 2015) ^(1/5)]-1			

Im Folgenden wird die so ermittelte Wachstumsrate auf die prävalenten Patienten 2017 angewandt. Unter Annahme einer stabilen Wachstumsrate werden die Patientenzahlen vom Jahr 2017 bis zum Jahr 2026 fortgerechnet. Diese Ergebnisse stellen die untere Spanne der Abschätzung dar. Für die obere Spanne wird zusätzlich die Dunkelziffer von 58 % (50) angewandt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-10 dargestellt.

Tabelle 3-10: Prognose für die Prävalenz der Migräne bei Erwachsenen

	Jahr	Prävalente Patienten GKV	Prävalente Patienten Gesamtbevölkerung
Hochrechnung inkl. angenommener Dunkelziffer	2017	2.300.455 – 5.477.275	2.601.550 – 6.194.167
	2018	2.387.873 – 5.685.411	2.700.409 – 6.429.545
	2019	2.478.612 – 5.901.457	2.803.024 – 6.673.868
	2020	2.572.799 – 6.125.712	2.909.539 – 6.927.475
	2021	2.670.566 – 6.358.489	3.020.102 – 7.190.719
	2022	2.772.047 – 6.600.112	3.134.866 – 7.463.966
	2023	2.877.385 – 6.850.916	3.253.991 – 7.747.597
	2024	2.986.725 – 7.111.251	3.377.642 – 8.042.005
	2025	3.100.221 – 7.381.479	3.505.993 – 8.347.602
	2026	3.218.029 – 7.661.975	3.639.220 – 8.664.810

Untere Spanne: Anwendung des ermittelten jährlichen Wachstumsfaktors von 3,8 % ab 2018 auf die Anzahl der prävalenten Patienten im Vorjahr.
 Obere Spanne: Zusätzliche Berücksichtigung der beschriebenen Dunkelziffer von 58 %.

Inzidenz

Der BARMER-Arztreport berichtet einen Anstieg von 30 % des Bevölkerungsanteils mit Migränediagnose über 10 Jahre (2005-2015) (73). 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 3-11 dargestellt. Dieser Wert fällt niedriger aus, als der im BARMER-Arztreport (73) ausgewiesene Anstieg von 30 % über 10 Jahre (2005 – 2015). 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 3-11: Ermittlung der Inzidenz-Wachstumsrate

	GKV-Routinedatenanalyse (%)		Jährlicher Wachstumsfaktor (%)
	2012	2017	
Inzidenz	0,42 %	0,47 %	2,08 %*

* Wachstumsrate = $[(\text{Inzidenz 2017} / \text{Inzidenz 2012})^{(1/5)}] - 1$

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 3-12 dargestellt. Zur Berechnung der Anzahl inzidenter Migränepatienten bis zum Jahr 2026 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 % (50) angewandt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3-12 dargestellt.

Tabelle 3-12: Prognose für die Inzidenz der Migräne bei Erwachsenen

	Jahr	Prognostizierte Inzidenzrate (%) ^a	Erwachsene inzidente Patienten GKV	Erwachsene inzidente Patienten Gesamtbevölkerung
Hochrechnung inkl. angenommener Dunkelziffer (Mio.)	2017	0,47	284.897 – 678.327	322.186 – 767.109
	2018	0,48	290.823 – 692.437	328.887 – 783.065
	2019	0,49	296.872 – 706.839	335.728 – 799.353
	2020	0,50	303.047 – 721.542	342.711 – 815.979
	2021	0,51	309.351 – 736.550	349.840 – 832.952
	2022	0,52	315.785 – 751.870	357.117 – 850.277
	2023	0,53	322.354 – 767.509	364.545 – 867.963
	2024	0,54	329.059 – 783.473	372.127 – 886.016
	2025	0,55	335.903 – 799.769	379.867 – 904.446
	2026	0,56	342.890 – 816.404	387.769 – 923.258

a: Prozentangaben sind gerundet auf zwei Nachkommastellen.
 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 3-13 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. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten und der Patienten der Gesamtpopulation in der Zielpopulation im Jahr 2021

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)^a
Erenumab zur Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten <ul style="list-style-type: none"> • <u>Subpopulation a:</u> Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen (= Zielpopulation) 	1.540.098 – 1.568.758	1.752.391 – 1.785.001
<small>a: Anzahl der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (ermittelt aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation unter Verwendung eines GKV-Anteils von 87,89 %).</small>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 (69).

Ermittlung der Zielpopulation

Definition der Zielpopulation

Das Anwendungsgebiet von Erenumab zur Migräne-Prophylaxe lautet:

„Aimovig ist angezeigt zur Migräne-Prophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat.“ (33)

Für das vorliegende Dossier wird das Anwendungsgebiet entsprechend der Information des G-BA über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 10.06.2020 (32) in zwei Subpopulationen aufgeteilt, wobei nur Subpopulation a für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird:

- **Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen (entspricht der Zielpopulation für diese Nutzenbewertung)**

Ermittlung der Größe der Zielpopulation

Für die Hochrechnung der Patientenzahlen auf die Zielpopulation im Jahr 2021 wurden die vom G-BA geänderten Patientenzahlen für die GKV-Bevölkerung aus dem Beschluss zu Erenumab vom 19.09.2019 herangezogen (68):

- a) Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind

ca. 1.428.000 – 1.445.000 Patienten

- b) Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 1.400 – 11.000 Patienten

- c) Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien/Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramate, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen

ca. 14.000 – 15.000 Patienten

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

Laut der Information des G-BA über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie vom 10.06.2020 (32) ist das Anwendungsgebiet für Erenumab nicht mehr in drei, sondern in zwei Subpopulationen aufgeteilt. Novartis interpretiert die neue Aufteilung so, dass Subpopulation a und b der alten Aufteilung nun der neuen Subpopulation a entsprechen und Subpopulation c der alten Aufteilung der neuen Subpopulation b entspricht. Im Vergleich zur alten Aufteilung ist Valproinsäure nicht mehr als zVT festgelegt, da es aktuell nicht verordnungsfähig ist (46, 47). Zudem stehen für die neue Subpopulation b Fremanezumab oder Galcanezumab als zVT zur Verfügung. Für diese Population war nach der alten Aufteilung Best Supportive Care als zVT vorgegeben (Tabelle 3-14).

Tabelle 3-14: Alte und neue Aufteilung der Subpopulationen

Alte Aufteilung	zVT	Neue Aufteilung	zVT
<u>Subpopulation a:</u> Unbehandelte erwachsene Patienten und Patienten, die auf mindestens eine prophylaktische Medikation nur unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben oder für diese nicht geeignet sind	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie	Subpopulation a: Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Metoprolol oder Propranolol oder Flunarizin oder Topiramat oder Amitriptylin oder Clostridium botulinum Toxin Typ A unter Berücksichtigung der Zulassung und der Vortherapie
<u>Subpopulation b:</u> Erwachsene Patienten, die auf die medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin nicht ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Valproinsäure oder Clostridium botulinum Toxin Typ A		
<u>Subpopulation c:</u> Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Valproinsäure, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Best Supportive Care	<u>Subpopulation b:</u> Erwachsene Patienten, die auf keine der genannten medikamentösen Therapien / Wirkstoffklassen (Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramat, Amitriptylin, Clostridium botulinum Toxin Typ A) ansprechen, für diese nicht geeignet sind oder diese nicht vertragen	Fremanezumab oder Galcanezumab

Demnach wurden zur Berechnung der Patientenzahlen in der Zielpopulation (= Subpopulation a) die Patientenzahlen der alten Subpopulationen a und b aufaddiert (GKV-Bevölkerung):

Untere Grenze 2019 (GKV-Population): $1.428.000 + 1.400 = 1.429.400$

Obere Grenze 2019 (GKV-Population): $1.445.000 + 11.000 = 1.456.000$

Für die Hochrechnung dieser ermittelten Patientenzahlen in der Zielpopulation vom Jahr 2019 auf das aktuelle Jahr 2021 wurde einmal für jedes Jahr mit der ermittelten jährlichen Wachstumsrate von 3,8 % multipliziert (vgl. Tabelle 3-9):

Untere Grenze 2021 (GKV-Population): $1.429.400 \times 1,038 \times 1,038 = 1.540.098$

Obere Grenze 2021 (GKV-Population): $1.456.000 \times 1,038 \times 1,038 = 1.568.758$

Die Berechnung der Anzahl an Patienten in der Zielpopulation ist mit einer gewissen Unsicherheit verbunden. Die vom G-BA veröffentlichten Patientenzahlen für die drei Subpopulationen der alten Aufteilung (68) beruhen auf einer ergänzenden Bewertung (87) des IQWiG zum Auftrag A19-28 (Galcanezumab-Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (88)). Hierbei wurde die Plausibilität der Patientenzahlen der drei Nutzenbewertungen zu Erenumab (67), Galcanezumab (89) und Fremanezumab (90) im Anwendungsgebiet „Migräneprophylaxe bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat“ verglichen und geprüft.

Bei Subpopulation a wird im Galcanezumab-Dossier die Einschränkung auf mindestens vier Migränetage pro Monat einbezogen. Daher bewertet das IQWiG für Subpopulation a die Zahlen des Galcanezumab-Dossiers als plausibler im Vergleich zum Erenumab- und Fremanezumab-Dossier, welche diese Einschränkung nicht berücksichtigen. Für Subpopulation b bewertet das IQWiG die untere Grenze aus dem Galcanezumab-Dossier als plausibler (Berücksichtigung von exakt vier Wirkstoffen) und die obere Grenze des Erenumab-Dossiers (Berücksichtigung von vier Wirkstoffen). Die Zahlen aus dem Fremanezumab-Dossier werden insgesamt als wenig plausibel bewertet und somit nicht vom IQWiG berücksichtigt. Die vom IQWiG geprüften Spannen der Patientenzahlen aus dem Erenumab- und Galcanezumab-Dossier basieren auf GKV-Routinedaten-Analysen, welche zu ähnlichen Gesamt-Migräneprävalenzen kommen. Die Unterschiede der Patientenzahlen der einzelnen Subpopulationen führt das IQWiG auf die Unterschiede in der Operationalisierung der Populationen zurück.

Durch die Kombination der plausibelsten Zahlen für die unteren und oberen Grenzen aus den beiden GKV-Routinedatenanalysen der beiden Dossiers zu Erenumab und Galcanezumab ergeben sich Patientenzahlen, welche insgesamt als beste Annäherung an die wahren Patientenzahlen für Subpopulation a und b angesehen werden können. Jedoch gibt das IQWiG korrekterweise an, dass für die neuen Spannen eine Unsicherheit zu berücksichtigen ist, welche sich aus den in den Dossiers beschriebenen Unsicherheiten ergeben (67, 87, 89, 90). Da die Berechnung der Patientenzahlen für die Zielpopulation dieses Dossiers auf den Zahlen des G-BA und somit des IQWiG basieren, sind diese Zahlen mit der gleichen Unsicherheit behaftet.

Durch die Angabe der Patientenzahlen in Spannen wird dieser Unsicherheit Rechnung getragen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 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 3-15: 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 Migräne-Prophylaxe bei erwachsenen Patienten	<u>Subpopulation a (entspricht Zielpopulation):</u> Patienten, die für eine konventionelle Migräne-Prophylaxe in Frage kommen	Beträchtlich	1.540.098 - 1.568.758

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 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 Subpopulation a. 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. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis

Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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 Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs (Abschnitt 3.2.1 und 3.2.2) wurden relevante Publikationen und Übersichtsarbeiten in der Datenbank Pubmed identifiziert. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet.

Zur Ermittlung der Prävalenz der Migräne in Deutschland (Abschnitt 3.2.3) wurde unter Verwendung der Suchbegriffe „Inzidenz“, „Prävalenz“, „Epidemiologie“ und „Migräne“ (inklusive entsprechender englischer Termini) in den Datenbanken Pubmed, Embase, Biosis sowie in internen Quellen und im Internet nach Literatur gesucht. Außerdem wurden die Referenzen relevanter Volltexte nach weiteren Quellen gesichtet. Ergänzend wurden die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse des vorherigen Dossiers zu Erenumab herangezogen (2018-11-01-D-407; (67)). Die Methodik der GKV-Routinedatenanalyse ist detailliert im Analyseplan beschrieben (91). Des Weiteren wurden generelle Erwägungen zu Limitation, Repräsentativität und Generalisierbarkeit dargelegt (58, 91).

Zur Herleitung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.4 und 3.2.5) wurde auf die veröffentlichten Patientenzahlen des G-BA-Beschlusses zu Erenumab zurückgegriffen (68) sowie auf die ergänzende Bewertung des IQWiG zum Auftrag A19-28 (87).

3.2.7 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. Abel H. Migraine headaches: diagnosis and management. *Optometry*. 2009;80(3):138-48.
2. Bigal ME, Ferrari M, Silberstein SD, Lipton RB, Goadsby PJ. Migraine in the triptan era: lessons from epidemiology, pathophysiology, and clinical science. *Headache*. 2009;49 Suppl 1:21-33.

3. Holland PR, Saengjarontham 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.
4. Dodick DW. A Phase-by-Phase Review of Migraine Pathophysiology. *Headache*. 2018;58 Suppl 1:4-16.
5. Mehrotra S, Gupta S, Chan KY, Villalon CM, Centurion D, Saxena PR, et al. Current and prospective pharmacological targets in relation to antimigraine action. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2008;378(4):371-94.
6. Vikelis M, Mitsikostas DD. The role of glutamate and its receptors in migraine. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007;6(4):251-7.
7. Hoffmann J, Charles A. Glutamate and Its Receptors as Therapeutic Targets for Migraine. *Neurotherapeutics*. 2018;15(2):361-70.
8. Sutherland HG, Albury CL, Griffiths LR. Advances in genetics of migraine. *J Headache Pain*. 2019;20(1):72.
9. MacGregor EA. In the clinic. Migraine. *Ann Intern Med*. 2013;159(9).
10. Marmura MJ. Triggers, Protectors, and Predictors in Episodic Migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2018;22(12):81.
11. Fukui PT, Goncalves TR, Strabelli CG, Lucchino NM, Matos FC, Santos JP, et al. Trigger factors in migraine patients. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66(3A):494-9.
12. Kelman L. The triggers or precipitants of the acute migraine attack. *Cephalalgia*. 2007;27(5):394-402.
13. Schulte LH, Peng KP. Current understanding of premonitory networks in migraine: A window to attack generation. *Cephalalgia*. 2019;39(13):1720-7.
14. 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]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
15. Headache Classification Committee of the International Headache S. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211.
16. Global Burden of Disease Study Collaborators. 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.
17. World Health Organization. Headache disorders - fact sheet 2016 [Zuletzt aktualisiert am 08.04.2016; Zugriff am 02.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/headache-disorders>.
18. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *J Headache Pain*. 2016;17(1):104.
19. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T, Jensen R, Katsarava Z. Migraine is first cause of disability in under 50s: will health politicians now take notice? *J Headache Pain*. 2018;19(1):17.
20. Porst M, Wengler A, Leddin J, Neuhauser H, Katsarava Z, von der Lippe E, et al. Migraine and tension-type headache in Germany. Prevalence and disease severity from the BURDEN 2020 Burden of Disease Study. 2020;5.
21. Radtke A, Neuhauser H. Prevalence and Burden of Headache and Migraine in Germany. *Headache*. 2009;49(1):79-89.
22. Hsu YW, Liang CS, Lee JT, Chu HT, Lee MS, Tsai CL, et al. Associations between migraine occurrence and the effect of aura, age at onset, family history, and sex: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2020;15(2):e0228284.

23. Buse DC, Manack A, Serrano D, Turkel C, Lipton RB. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(4):428-32.
24. Diener HC, Holle D, Muller D, Nagel S, Rabe K. [Chronic migraine]. *Nervenarzt*. 2013;84(12):1460-6.
25. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-68.
26. Katsarava Z, Buse DC, Manack AN, Lipton RB. Defining the differences between episodic migraine and chronic migraine. *Curr Pain Headache Rep*. 2012;16(1):86-92.
27. Manack A, Buse DC, Serrano D, Turkel CC, Lipton RB. Rates, predictors, and consequences of remission from chronic migraine to episodic migraine. *Neurology*. 2011;76(8):711-8.
28. Paemeleire K, Louis P, Magis D, Vandenneede 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.
29. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WBF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017;18(1):101.
30. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin*. 2019;37(4):631-49.
31. Bergman-Bock S. Associations Between Migraine and the Most Common Psychiatric Co-Morbidities. *Headache*. 2018;58(2):346-53.
32. Gemeinsamer Bundesausschuss. Information über eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (2020-B-115-z) in Bezug auf Dossier D-407 (Beschluss vom 2019-05-02) sowie zuletzt 2018-B-155 Erenumab zur Migräneprophylaxe. 2020.
33. 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.
34. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF, et al. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343-9.
35. Steiner TJ, Stovner LJ, Katsarava Z, Lainez JM, 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.
36. 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.
37. Novartis Pharma GmbH. My Migraine Voice - An online Global Patient survey (Germany). 2018.
38. Saylor D, Steiner TJ. The Global Burden of Headache. *Semin Neurol*. 2018;38(2):182-90.
39. Diamond M. The impact of migraine on the health and well-being of women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007;16(9):1269-80.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Migräne 2018 [Zuletzt aktualisiert am 16.05.2018; Zugriff am 02.11.2020]. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/migraene.2228.de.html>.
41. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009;16(9):968-81.

42. Pringsheim T, Davenport W, Mackie G, Worthington I, Aube M, Christie SN, et al. Canadian Headache Society guideline for migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2012;39(2 Suppl 2):1-59.
43. Estemalik E, Tepper S. Preventive treatment in migraine and the new US guidelines. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:709-20.
44. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache.* 2015;55 Suppl 2:103-22.
45. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI (Off-Label-Use) - Teil A Ziffer V, Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter, Aktualisierung. *BAnz AT 31.07.2020.* 2020.
46. Kassenärztliche Vereinigung Bayerns (KVB). Verordnung Aktuell. Off-Label-Use von Valproinsäure bei der Migräneprophylaxe im Erwachsenenalter - außer Kraft! 2020.
47. Gemeinsamer Bundesausschuss. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittelrichtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use). 2020.
48. 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]. Verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien.
49. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain.* 2019;20(1):6.
50. Radtke A, Neuhauser H. Low rate of self-awareness and medical recognition of migraine in Germany. *Cephalalgia.* 2012;32(14):1023-30.
51. Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American Migraine Study II. *Headache.* 2001;41(7):638-45.
52. Katsarava Z, Mania M, Lampl C, Herberhold J, Steiner TJ. Poor medical care for people with migraine in Europe - evidence from the EuroLight study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):10.
53. Shamliyan TA, Choi JY, Ramakrishnan R, Miller JB, Wang SY, Taylor FR, et al. Preventive pharmacologic treatments for episodic migraine in adults. *J Gen Intern Med.* 2013;28(9):1225-37.
54. May A. Abschlussbericht: Charakterisierung des Patientenkollektivs einer Hochschulambulanz am Beispiel der Kopfschmerzambulanz des UKE. 2018.
55. Mitsikostas DD, Rapoport AM. New players in the preventive treatment of migraine. *BMC Med.* 2015;13:279.
56. Blumenfeld AM, Bloudek LM, Becker WJ, Buse DC, Varon SF, Maglante 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.
57. Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J Manag Care Pharm.* 2014;20(1):22-33.
58. Novartis Pharma GmbH. Health care of migraine patients in Germany – an analysis of German claims data. 2018.
59. Raddant AC, Russo AF. Calcitonin gene-related peptide in migraine: intersection of peripheral inflammation and central modulation. *Expert Rev Mol Med.* 2011;13:36.

60. Russell FA, King R, Smillie SJ, Kodji X, Brain SD. Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology. *Physiol Rev.* 2014;94(4):1099-142.
61. Russo AF. Calcitonin gene-related peptide (CGRP): a new target for migraine. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2015;55:533-52.
62. Silberstein S, Lenz R, Xu C. Therapeutic Monoclonal Antibodies: What Headache Specialists Need to Know. *Headache.* 2015;55(8):1171-82.
63. Amgen Inc. Studienbericht CAMG334A 20120178. 2016.
64. Amgen Inc. Studienbericht CAMG334A20120297 - ARISE. 2016.
65. Amgen Inc. Studienbericht CAMG334A20120196 - STRIVE. 2018.
66. Ashina M, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Dodick DW, Xue F, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Results from a 5-year, open-label treatment phase of a randomized clinical trial. *Eur J Neurol.* 2021.
67. Novartis Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Erenumab (Aimovig®) - Modul 3A [Zuletzt aktualisiert am 22.10.2018; Zugriff am 26.02.2021]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2732/2018-10-22_Modul3A_Erenumab.pdf.
68. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab (Patientenzahlen) 2019 [Zuletzt aktualisiert am 19.09.2019; Zugriff am 18.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3959/2019-09-19_AM-RL-XII_Erenumab_Aenderung_Patientenzahlen_D-407_BAnz.pdf.
69. Novartis Pharma GmbH. Berechnungen zu dem Abschnitt 3.2 des Moduls 3. Version vom 01.03.2021. Erenumab (Aimovig®). 2021.
70. Bundesministerium für Gesundheit. KM 6-Statistik (gesetzliche Krankenversicherung: Versicherte) 2020 [Zuletzt aktualisiert am 04.05.2020; Zugriff am 07.01.2021]. Verfügbar unter: <https://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>.
71. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung in Deutschland 2019 [Zugriff am 05.11.2020]. Verfügbar unter: <https://service.destatis.de/bevoelkerungspyramide/>.
72. Roessler T, Zschocke J, Roehrig A, Friedrichs M, Friedel H, Katsarava Z. Administrative prevalence and incidence, characteristics and prescription patterns of patients with migraine in Germany: a retrospective claims data analysis. *J Headache Pain.* 2020;21(1):85.
73. Grobe TG, Steinmann S, Szecsenyi J. *Arztreport 2017 - Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse.* Berlin: BARMER; 2017. 259 p.
74. Leonardi M, Raggi A. A narrative review on the burden of migraine: when the burden is the impact on people's life. *J Headache Pain.* 2019;20(1):41.
75. Yoon MS, 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.
76. Stovner LJ, Nichols E, Steiner TJ, Abd-Allah F, Abdelalim A, Al-Raddadi RM, et al. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurology.* 2018;17(11):954-76.
77. Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) results. Seattle: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME); 2020 [Zugriff

am 06.11.2020]. Verfügbar unter: <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/ce526be3d3072c76cd359fa8e3d3ba01>.

78. Seddik AH, Branner JC, Ostwald DA, Schramm SH, Bierbaum M, Katsarava Z. The socioeconomic burden of migraine: An evaluation of productivity losses due to migraine headaches based on a population study in Germany. *Cephalalgia*. 2020;40(14):1551-60.

79. Woldeamanuel YW, Cowan RP. 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.

80. Vo P, Gao W, Zichlin ML, Fuqua E, Fadli E, Aguirre Vazquez M, et al. Migraine-related healthcare resource use in the emergency department setting: a panel-based chart review in France, Germany, Italy, and Spain. *J Med Econ*. 2019;22(9):960-6.

81. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11(4):289-99.

82. Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung in Deutschland 2020 [Zuletzt aktualisiert am 11.12.2020; Zugriff am 11.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0001&bypass=true&levelindex=1&levelid=1610547126732#abreadcrumb>.

83. Vetvik KG, MacGregor EA. Sex differences in the epidemiology, clinical features, and pathophysiology of migraine. *Lancet Neurol*. 2017;16(1):76-87.

84. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:447-63.

85. Becker C, Brobert GP, Almqvist PM, Johansson S, Jick SS, Meier CR. Migraine incidence, comorbidity and health resource utilization in the UK. *Cephalalgia*. 2008;28(1):57-64.

86. Woldeamanuel Y, Cowan R. Worldwide Migraine Epidemiology: Systematic Review and Meta-Analysis of 302 Community-Based Studies Involving 6,216,995 Participants. *Neurology*. 2016;86(16 SUPPL. 1).

87. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 812. Galcanezumab (Migräne) – 2. Addendum zum Auftrag A19-28. 2019.

88. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 787. Galcanezumab (Migräne) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2019.

89. Lilly Deutschland GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Galcanezumab (Emgality®) - Modul 3 A Migräne-Prophylaxe 2019 [Zuletzt aktualisiert am 01.04.2019; Zugriff am 18.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3015/2019-04-01_Modul3A_Galcanezumab.pdf.

90. Teva GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fremanezumab (Ajovy®) - Modul 3 A Migräneprophylaxe bei Erwachsenen mit mindestens 4 Migränetagen pro Monat [Zuletzt aktualisiert am 15.05.2019; Zugriff am 18.12.2020]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3084/2019-05-15_Modul3_Fremanezumab.pdf.

91. Novartis. Non-Interventional Study Protocol CAMG334A2003: Health care of migraine patients in Germany – an analysis of German claims data. 2017.

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 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 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 3-16: 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)	Subpopulation a	Kontinuierlich: 70 oder 140 mg alle 4 Wochen (1)	13 ^a (alle 4 Wochen)	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Metoprolol z. B. Metoprolol AbZ®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 100-200 mg Metoprolol täglich (2)	365	1
Propranolol z. B. Dociton®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 2- bis 3-mal 40 mg Propranololhydro- chlorid (2- bis 3-mal 1 Tablette) täglich (3)	365	1
Flunarizin z. B. Flunarizin acis®	Subpopulation a	Kontinuierlich bis zu maximal 6 Monate <i>Anfangsdosis</i> (üblicherweise nicht länger als zwei Monate): - Patienten bis 65 Jahre: 10 mg am Abend - Patienten über 65 Jahre: 5 mg am Abend <i>Erhaltungsdosis:</i> Einnahme nur jeden 2. Tag oder 5 Tage mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (4)	121 - 146 ^b	1
Topiramate z. B. Topiramate Heumann®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 100 ^c mg pro Tag, verteilt auf zwei Dosen (5)	365	1
Amitriptylin z. B. Amitriptylin- CT®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 25-75 mg täglich am Abend (6)	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)
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox®	Subpopulation a	Kontinuierlich in Zyklen: 155 bis 195 Einheiten intramuskulär (i. m.) als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen (7)	4,3 ^a (alle 12 Wochen)	1
<p><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></p>				
<p>a: Angabe gerundet. Herleitung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit nicht-gerundetem Wert. b: Laut G-BA-Beschluss (8) c: Laut Fachinformation können einige Patienten von einer Gesamttagesdosis von 50 mg/Tag profitieren. Patienten haben eine Gesamttagesdosis bis zu 200 mg/Tag erhalten. Diese Dosis kann für manche Patienten von Vorteil sein, dennoch wird wegen einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen zur Vorsicht geraten (5).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zur Behandlungsdauer in Tabelle 3-16 stammen aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels (1) und den jeweiligen Fachinformationen der zweckmäßigen Vergleichstherapien (2-7). Dabei wurde auf diejenigen Fachinformationen, sofern sie noch verfügbar waren, in aktuellster Version 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 (9). Aus Vereinfachungsgründen werden in den entsprechenden Tabellen (Tabelle 3-16, Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18) nur diese Fachinformationen zugrunde gelegt, während in Tabelle 3-19 alle für die Behandlungsdauer zweckmäßigsten, wirtschaftlichsten sowie verordnungsfähigen Darreichungsformen und Packungsgrößen aufgeführt werden.

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).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 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 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: 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)	Subpopulation a	Kontinuierlich: 70 oder 140 mg alle 4 Wochen (1)	13 ^a (alle 4 Wochen)
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol z. B. Metoprolol AbZ®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 100-200 mg Metoprolol täglich (2)	365
Propranolol z. B. Dociton®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 2- bis 3-mal 40 mg Propranololhydrochlorid (2- bis 3-mal 1 Tablette) täglich (3)	365
Flunarizin z. B. Flunarizin acis®	Subpopulation a	Kontinuierlich bis zu maximal 6 Monate <i>Anfangsdosis</i> (üblicherweise nicht länger als zwei Monate): - Patienten bis 65 Jahre: 10 mg am Abend - Patienten über 65 Jahre: 5 mg am Abend <i>Erhaltungsdosis</i> : Einnahme nur jeden 2. Tag oder 5 Tage mit 2 darauffolgenden behandlungsfreien Tagen (4)	121-146 ^b
Topiramate z. B. Topiramate Heumann®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 100 ^c mg pro Tag, verteilt auf zwei Dosen (5)	365
Amitriptylin z. B. Amitriptylin-CT®	Subpopulation a	Kontinuierlich: 25-75 mg täglich am Abend (6)	365

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox®	Subpopulation a	Kontinuierlich in Zyklen: 155 bis 195 Einheiten intramuskulär (i. m.) als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen (7)	4,3 ^a (alle 12 Wochen)
<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. b: Laut G-BA-Beschluss (8) c: Laut Fachinformation können einige Patienten von einer Gesamttagesdosis von 50 mg/Tag profitieren. Patienten haben eine Gesamttagesdosis bis zu 200 mg/Tag erhalten. Diese Dosis kann für manche Patienten von Vorteil sein, dennoch wird wegen einer erhöhten Inzidenz an Nebenwirkungen zur Vorsicht geraten (5).			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. 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 3-18: Jahresverbrauch 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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Aimovig® (Erenumab) (1)	Subpopulation a	13 ^a (alle 4 Wochen)	70 mg oder 140 mg	910 mg oder 1.820 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				

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)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Metoprolol z. B. Metoprolol AbZ® (2)	Subpopulation a	365	100-200 mg Metoprolol pro Tag	36.500-73.000 mg Metoprolol
Propranolol z. B. Dociton® (3)	Subpopulation a	365	80-120 mg Propranolol-hydrochlorid pro Tag, Erhaltungsdosis muss individuell ermittelt werden	29.200-43.800 mg Propranolol hydrochlorid
Flunarizin z. B. Flunarizin acis® (4)	Subpopulation a	121-146 ^b	Patienten bis 65 Jahre: 10 mg Patienten über 65 Jahre: 5 mg	Patienten bis 65 Jahre: 1.210-1.460 mg Patienten über 65 Jahre: 605-730 mg
Topiramat z. B. Topiramat Heumann® (5)	Subpopulation a	365	100 mg pro Tag	36.500 mg
Amitriptylin z. B. Amitriptylin-CT® (6)	Subpopulation a	365	25-75 mg pro Tag	9.125 – 27.375 mg
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox® (7)	Subpopulation a	4,3 (alle 12 Wochen) ^a	155-195 Einheiten i. m. als 0,1-ml-Injektionen (5 Einheiten) in 31 bis zu 39 Stellen	8,6x100 Einheiten i. m. ^b
a: Angabe gerundet. Herleitung der Jahrestherapiekosten erfolgt mit nicht-gerundetem Wert. b: Laut G-BA-Beschluss (8)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 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 3-18 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 (1) und der zweckmäßigen Vergleichstherapien (2-7) entnommen.

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

Geben Sie in Tabelle 3-19 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. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)		Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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) Injektionslösung im Fertigpen	1x70mg	495,73	467,12 [1,77 ^a ; 26,84 ^b]
	1x140mg	495,73	467,12 [1,77 ^a ; 26,84 ^b]
	3x70mg	1.465,10	1.382,82 [1,77 ^a ; 80,51 ^b]
	3x140mg	1.465,10	1.382,82 [1,77 ^a ; 80,51 ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol^e			
Metoprolol 100 mg (100 Tabletten)		13,83 ^c	11,84 [1,77 ^a ; 0,22 ^d]
Propranolol			
Propranolol 40 mg (100 Filmtabletten)		19,22 ^c	16,80 [1,77 ^a ; 0,65 ^d]
Flunarizin^e			
Flunarizin 5 mg (100 Hartkapseln)		32,55 ^c	29,08 [1,77 ^a ; 1,70 ^d]
Flunarizin 10 mg (100 Hartkapseln)		52,38 ^c	47,34 [1,77 ^a ; 3,27 ^d]
Topiramal			
Topiramal 50 mg (200 Filmtabletten)		83,40 ^c	75,91 [1,77 ^a ; 5,72 ^d]
Amitriptylin			
Amitriptylin 25 mg (100 Tabletten)		18,33 ^c	15,98 [1,77 ^a ; 0,58 ^d]

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben 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
Amitriptylin 75 mg (100 Tabletten)	31,68 ^c	28,28 [1,77 ^a ; 1,63 ^d]
Clostridium botulinum Toxin Typ A		
BOTOX 3×100 Allergan-Einheiten Pulver zur Herst. einer Inj.-Lsg. (Clostridium botulinum Toxin Typ A)	1.255,45	1.184,78 [1,77 ^a ; 68,90 ^b]
<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: Bei Flunarizin und Metoprolol ist auch die Retard-Formulierung zur Migräne-Prophylaxe zugelassen. In dieser Tabelle werden diese jedoch nicht dargestellt, da nur die günstigsten Darreichungsformen gelistet werden.</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>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 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: 01. März 2021; (10)).

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 wie folgt:

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Aimovig® (1x70mg oder 1x140mg):

495,73 Euro – 1,77 Euro – 26,84 Euro = 467,12 Euro

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte pro Packung Aimovig® (3x70mg oder 3x140mg):

1.465,10 Euro – 1,77 Euro – 80,51 Euro = 1.382,82 Euro

Bei der Ermittlung der Kosten der **zweckmäßigen Vergleichstherapien** Metoprolol, Propranolol, Flunarizin, Topiramamat und Amitriptylin wurden 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 Clostridium botulinum Toxin Typ A** ergeben sich die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte durch Abzug des Pflichtrabatts der Apotheke in Höhe von 1,77 Euro 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.

Die Kosten nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte ergeben sich für die **zweckmäßigen Vergleichstherapien** analog zum beschriebenen Vorgehen wie bei Aimovig®.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation 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 Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 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 Fachinformation 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 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (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)	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Metoprolol z. B. Metoprolol AbZ®	Subpopulation a	Hausärztliche Versichertenpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Propranolol z. B. Dociton®	Subpopulation a	Hausärztliche Versichertenpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
	Subpopulation a	Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a.	Regelmäßig während der Behandlung	4
	Subpopulation a	Kontrolle der Leberwerte (GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin)	Regelmäßig während der Behandlung	4
Flunarizin z. B. Flunarizin acis®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	2 ^a
Topiramamat z. B. Topiramamat Heumann®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Amitriptylin z. B. Amitriptylin-CT®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	Regelmäßig während der Behandlung	4
Clostridium botulinum Toxin Typ A z. B. Botox®	Subpopulation a	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 3-20 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) (1) und den zweckmäßigen Vergleichstherapien Metoprolol AbZ®, Dociton®, Flunarizin acis®, Topiramate Heumann®, Amitriptylin-CT® und Botox® entnommen (2-7). 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 3-20 zur Vereinfachung ausschließlich auf das erste Behandlungsjahr.

Bei Erenumab, Metoprolol, Topiramate und Amitriptylin wird laut Fachinformation eine regelmäßige ärztliche Kontrolle empfohlen (1, 2, 5, 6). Da in den Fachinformationen keine konkrete Frequenz angegeben ist, wird hier von quartalsweise stattfindenden Untersuchungen, also von vier Untersuchungen pro Jahr ausgegangen.

Für die Behandlung mit Propranolol (Dociton®) wird laut Fachinformation (3) 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).

Für die Behandlung mit Flunarizin acis® wird in der Fachinformation (4) 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.

Für die Behandlung mit Clostridium botulinum Toxin Typ A (Botox®) wird laut Fachinformation alle 12 Wochen durch einen qualifizierten Arzt verabreicht (7). Daraus ergibt sich jeweils ein Arztbesuch pro Quartal.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 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 3-21: 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): 183 Punkte Einmal im Behandlungsfall	20,36
Hausärztliche Versichertenpauschale ab Beginn des 19. bis zum vollendeten 54. Lebensjahr (GOP 03000): 114 Punkte Einmal im Behandlungsfall	12,68
Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u. a. (GOP 12220): 14 Punkte	1,56
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

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 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 mit dem Stand des 1. Quartals 2021 entnommen (11). Der einheitliche Orientierungspunktwert für ärztliche und psychotherapeutische Leistungen steigt zum 1. Januar 2021 bundesweit auf 11,1244 Cent (12).

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 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

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
Zu bewertendes Arzneimittel			
Aimovig® (Erenumab)	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	81,44
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Metoprolol z. B. Metoprolol AbZ®	Subpopulation a	Hausärztliche Versichertenpauschale	50,72
Propranolol z. B. Dociton®	Subpopulation a	Hausärztliche Versichertenpauschale	50,72
		Grundpauschale für Fachärzte für Laboratoriumsmedizin u.a.	6,24
		Kontrolle der Leberwerte (GPT, GOT, Gamma-GT, Bilirubin)	4,00
Flunarizin z. B. Flunarizin acis®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	40,72
Topiramamat z. B. Topiramamat Heumann®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	81,44
Amitriptylin z. B. Amitriptylin-CT®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	81,44
Clostridium botulinum Toxin Typ A Botox®	Subpopulation a	Neurologische Grundpauschale	81,44

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 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 dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. 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 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Aimovig® (Erenumab)	Subpopulation a	6.008,68	81,44	0	6.090,12
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Metoprolol					
Metoprolol 100 mg	Subpopulation a	43,22	50,72	0	93,94
Metoprolol 200 mg		86,43	50,72	0	137,15
Propranolol					
Propranolol 80 mg	Subpopulation a	122,64	60,96	0	183,60
Propranolol 120 mg		183,96	60,96	0	244,92
Flunarizin^a					
Flunarizin 5 mg	Subpopulation a	35,19	40,72	0	75,91
Flunarizin 10 mg		69,12	40,72	0	109,84
Topiramate					
Topiramate 100mg	Subpopulation a	277,07	81,44	0	358,51
Amitriptylin					
Amitriptylin 25 mg	Subpopulation a	58,33	81,44	0	139,77
Amitriptylin 75 mg		103,22	81,44	0	184,66
Clostridium botulinum Toxin Typ A					
BOTOX®	Subpopulation a	3.432,10	81,44	0	3.513,54
a: Behandlung mit Flunarizin sollte spätestens nach 6 Monaten beendet werden (4). Quelle: (13)					

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 sich die vorliegende Nutzenbewertung nur auf die vom G-BA vorgegebene Subpopulation a bezieht, wird im Folgenden nur diese Subpopulation betrachtet.

Zu erwartende Versorgungsanteile von Erenumab

Unter Berücksichtigung des erwarteten Marktanteils sowie interner Annahmen der Entwicklung in den nächsten Jahren wird davon ausgegangen, dass in den Jahren 2022, 2023 und 2024 jeweils 3, 4 bzw. 5 % der Patienten der Subpopulation a mit Erenumab behandelt werden. Bezogen auf die Subpopulation a von 1.540.098 - 1.568.758 Migränepatienten in der GKV (siehe Tabelle 3-15) ergeben sich die in Tabelle 3-24 dargestellten erwarteten Patientenzahlen, welche mit Erenumab behandelt werden.

Tabelle 3-24: Zu erwartende Versorgungsanteile von Erenumab und zugehörige Patientenzahlen in der Subpopulation a

Jahr	Versorgungsanteile Erenumab	Anzahl Erenumab-Patienten
2022	3 %	46.202,94 – 47.062,74
2023	4 %	61.603,92 – 62.750,32
2024	5 %	77.004,90 – 78.437,90

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 insgesamt und aufgrund von unerwünschten Ereignissen betragen in der diesem Dossier zugrunde liegenden HER-MES-Studie 14 % bzw. 11 % (vgl. Modul 4).

Patientenpräferenz

Aufgrund des vorteilhaften Sicherheitsprofils und der geringeren Einnahmefrequenz von Erenumab ist eine hohe Therapieadhärenz und Behandlungszufriedenheit in Subpopulation a 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 in Subpopulation a. Aufgrund von Nebenwirkungen brechen etwa 70 % der Patienten eine unspezifische Migräne-Prophylaxe mit synthetischen Wirkstoffen nach sechs Monaten Behandlung wieder ab (14).

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Migräne-Prophylaktika 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.

Da aufgrund der Verfügbarkeit weiterer etablierter Therapien davon auszugehen ist, dass in den Jahren 2022-2024 nur ca. 3-5 % der Patienten in der Zielpopulation mit Erenumab behandelt werden, ist in der Versorgungsrealität nicht davon auszugehen, dass die in Abschnitt 3.3.5 berechneten Jahrestherapiekosten für die gesamte Zielpopulation anfallen werden.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 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 (1-7, 15).

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: 01 März 2021). 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 1. Quartal 2021) der Kassenärztlichen Bundesvereinigung

(11) mit einem einheitlichen Orientierungspunktwert in Höhe von 11,1244 Cent je Punkt für das Jahr 2021 (12).

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. 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. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Metoprolol AbZ 50 mg, 100 mg Tabletten. 2015.
3. mibe GmbH Arzneimittel. Fachinformation Dociton® 10/40/80 mg Filmtabletten. 2019.
4. acis Arzneimittel GmbH. Fachinformation Flunarizin acis®. 2020.
5. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG. Fachinformation Topiramate Heumann 25 mg/- 50 mg/- 100 mg/- 200 mg Filmtabletten. 2020.
6. AbZ-Pharma GmbH. Fachinformation Amitriptylin-CT Tabletten. 2018.
7. Allergan Pharmaceuticals Ireland. Fachinformation BOTOX® 50/100/200 Allergan-Einheiten. 2020.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Erenumab vom 2. Mai 2019. 2019.
9. 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.
10. Lauer-Fischer GmbH. Auszug Lauer Taxe. Stand 01.03.2021. 2021.
11. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand 1. Quartal 2021 [Zuletzt aktualisiert am 07.01.2021; Zugriff am 18.01.2021]. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Aktuelles zu den Honorarverhandlungen 2021. Erweiterter Bewertungsausschuss legt Orientierungswert für 2021 fest – gegen die Stimmen der KBV 2020 [Zuletzt aktualisiert am 15.09.2020; Zugriff am 02.12.2020]. Verfügbar unter: <https://www.kbv.de/html/2054.php>.
13. Novartis Pharma GmbH. Berechnung der Jahrestherapiekosten in Abschnitt 3.3 des Moduls 3. Version vom 01.03.2021. Erenumab (Aimovig®). 2021.
14. Berger A, Bloudek LM, Varon SF, Oster G. Adherence with migraine prophylaxis in clinical practice. Pain Pract. 2012;12(7):541-9.
15. 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.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation 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 2020) 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 entweder als eine subkutane 140-mg-Injektion oder als zwei subkutane 70-mg-Injektionen 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/des 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.

Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen, einschließlich Ausschlag, Angioödem und anaphylaktische Reaktionen, wurden mit Erenumab nach Markteinführung berichtet. Diese Reaktionen können innerhalb von Minuten, manche aber auch mehr als eine Woche nach der Behandlung auftreten. In diesem Zusammenhang sollten Patienten vor den Symptomen gewarnt werden, die mit Überempfindlichkeitsreaktionen einhergehen. Wenn eine schwere oder schwerwiegende Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist eine geeignete Therapie zu initiieren und die Behandlung mit Erenumab abzubrechen (siehe Abschnitt 4.3 Fachinformation).

Obstipation ist eine häufige Nebenwirkung von Aimovig[®] und in der Regel von leichter oder mäßiger Intensität. In der Mehrzahl der Fälle setzte sie nach der ersten Dosis Aimovig[®] ein; allerdings wurde Obstipation auch im späteren Behandlungsverlauf berichtet. In den meisten Fällen ist die Obstipation innerhalb von drei Monaten abgeklungen. Nach Markteinführung wurde in Verbindung mit Erenumab über Obstipation mit schweren Komplikationen berichtet. In manchen dieser Fälle war eine Hospitalisierung erforderlich, darunter auch Fälle, in denen ein operativer Eingriff notwendig war. Obstipation in der Vorgeschichte oder die gleichzeitige Einnahme von Medikamenten, die mit einer verminderten Magen-Darm-Motilität einhergehen, können das Risiko für eine schwerere Obstipation und das Potenzial für obstipationsbedingte Komplikationen erhöhen. Patienten sollten vor dem Risiko einer Obstipation gewarnt und dazu angehalten werden, einen Arzt aufzusuchen, falls die Obstipation nicht abklingt oder sich verschlimmert. Patienten sollten sofort einen Arzt aufsuchen, wenn sie eine schwere Obstipation entwickeln. Eine Obstipation sollte umgehend nach klinischem Ermessen behandelt werden. Bei schwerer Obstipation sollte ein Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden.

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 3-25 aufgeführt.

Tabelle 3-25: 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 (CAMG334A2023) in nordischen Registern zur Untersuchung von Patientencharakteristika und Medikamenteneinnahmemustern in Migränapatienten, die mit prophylaktischen Arzneimitteln behandelt werden.
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 (CAMG334A2023) in nordischen Registern zur Untersuchung von Patientencharakteristika und Medikamenteneinnahmemustern in Migränapatienten, die mit prophylaktischen Arzneimitteln behandelt werden.

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/2020) (1), der EPAR inklusive Annexe (2, 4, 5) 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 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. European Medicines Agency. Aimovig: EPAR - Summary of Product Characteristics London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2020 [Zuletzt aktualisiert am 09.09.2020; Zugriff am 01.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_en.pdf.

3. Novartis. Summary of risk management plan for Aimovig (Erenumab): European Medicines Agency; 2018 [Zuletzt aktualisiert am 08.08.2018; Zugriff am 01.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/aimovig-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf.

4. European Medicines Agency. Aimovig: EPAR - Assessment report London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2019 [Zuletzt aktualisiert am 06.05.2019; Zugriff am 01.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/aimovig-h-c-4447-x-0001-epar-assessment-report_en.pdf.

5. European Medicines Agency. Aimovig: EPAR - Assessment report London, United Kingdom: European Medicines Agency; 2018 [Zuletzt aktualisiert am 08.08.2018; Zugriff am 01.03.2021]. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aimovig-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Nicht zutreffend		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.