

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for erenumab til forebyggende behandling af migræne

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	47620
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	5
4	Formål.....	6
5	Baggrund.....	6
6	Metode	8
7	Litteratursøgning.....	8
8	Databehandling	12
9	Klinisk merværdi	14
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	14
9.1.1	Gennemgang af studier.....	14
9.1.2	Resultater og vurdering	15
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	25
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	26
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	30
9.2.1	Gennemgang af studier.....	30
9.2.2	Resultater og vurdering	31
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	38
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	38
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3.....	40
9.3.1	Gennemgang af studier.....	40
9.3.2	Resultater og vurdering	41
9.3.3	Evidensens kvalitet.....	46
9.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3.....	47
10	Øvrige overvejelser.....	48
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	48
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau.....	49
13	Referencer.....	50
14	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	53
15	Versionslog.....	54
16	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	55
16.1	Cochrane Risk of Bias.....	55
16.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af erenumab.....	80
17	Bilag 2: oversigt over ”lægemiddelrekommandationer til forebyggelse af migræne” i Danmark	93
18	Bilag 3: Udvalgte studiekarakteristika fra de inkluderede studier	94
19	Bilag 4: Sekretariatets egne analyser og beregninger	95

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Aimovig
Generisk navn	Erenumab
Firma	Novartis
ATC-kode	N02CX07
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof, som blokerer CGRP-receptoren og medfører normalisering af den CGRP-inducerede vasodilation, reduktion af CGRP-induceret neurogen inflammation og hæmning af smertetransmission via nervus trigeminus.
Administration/dosis	70 eller 140 mg subkutan hver fjerde uge.
EMA-indikation	Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

I klinisk spørgsmål 1 har fagudvalget vurderet erenumab i forhold til de nuværende førstevalgspræparater. Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned, giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **propranolol**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **candesartancilexetil**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med **topiramet**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Ikke dokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med **lisinopril**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget vurderer samlet, at erenumab ikke medfører en klinisk merværdi sammenlignet med gruppen af antihypertensiva (propranolol, candesartancilexetil og lisinopril), men en lille klinisk merværdi i forhold til topiramet.

I klinisk spørgsmål 2 har fagudvalget vurderet erenumab i forhold til de præparater, der anvendes efter behandlingssvigt af mindst to migræneforebyggende lægemidler (et antihypertensivum og et antiepileptikum) til forebyggende behandling af migræne. Erenumab er således sammenlignet med amitriptylin og valproat. Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger, giver

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **amitriptylin**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **valproat**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget vurderer samlet, på tværs af de to komparatorer, at erenumab ikke medfører en klinisk merværdi sammenlignet med de nuværende præparater der anvendes ved tidligere behandlingssvigt med mindst 2 tidligere migræneforebyggende lægemidler.

I klinisk spørgsmål 3 har fagudvalget vurderet erenumab i forhold til botulinum type A toxin for patienter med kronisk migræne. Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage/måned hvoraf mindst 8 dage er med migræne) og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger, giver en

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med **botulinum type A toxin**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

CGRP: *Calcitonin gene-related peptide* (calcitonin genrelateret protein)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af erenumab til forebyggende behandling af migræne er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om erenumab anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Migræne er en udbredt lidelse, der medfører nedsat funktionsevne, tab af livskvalitet og er blandt de tre sygdomme, som er årsag til mest arbejdsfravær [1]. Lidelsen er sandsynligvis en genetisk disponeret sygdom, der vedrører både nerver og blodkar i hovedet [2,3], hvor calcitonin genrelateret protein [CGRP]-signalering menes at være en væsentlig og muligvis forårsagende faktor i sygdomsmekanismen [4]. De egentlige årsager til migræne kendes ikke med sikkerhed.

I klinisk praksis skelnes almindeligvis mellem migræne med eller uden ”aura” (forbigående neurologiske forstyrrelser, f.eks. forstyrrelser af syns- eller følesans i op til 60 minutter før selve migrænehovedpinen starter) [1–3]. Migrænehovedpine kendetegnes ved anfaldsvis hovedpine typisk henover 4-72 timer (ubehandlet eller behandlet uden succes) af dunkende karakter, moderat til svær intensitet og forværring ved almindelig fysisk aktivitet. Ved anfald følger typisk kvalme, opkast og overfølsomhed overfor lys og lyd.

I kliniske studier anvender man ofte en anden inddeling af migræne, nemlig ”episodisk” og ”kronisk” migræne. ”Episodisk” migræne er defineret ved < 15 migrænedage/måned, og ”kronisk” migræne er defineret ved hovedpine \geq 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage er med migræne, resten med anden hovedpinetype, f.eks. spændingshovedpine. Dette skal opfattes som et kontinuerligt spektrum, hvor den enkelte patient i perioder kan gå fra episodisk til kronisk migræne og omvendt.

Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom [1,2]. Der er flere kvinder end mænd, der lider af migræne. Studier viser, at mellem 24-32 % af alle danske kvinder og mellem 5-17 % af alle danske mænd oplever migræne mindst én gang i deres liv [1]. Langt de fleste migrænepatienter bliver behandlet i primærsektoren, men ved utilfredsstillende behandlingseffekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklínik/-center på sygehuset. Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter, der bliver behandlet for migræne på de danske hospitaler, er i omegnen af ca. 5.000-6.000 patienter, men at der ikke findes endelige opgørelser over det totale antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklínikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne (jf. nedenstående afsnit om den nuværende behandling) for forebyggende migrænebehandling.

Nuværende behandling

Medicinsk behandling af migræne inddeles i anfaldsbehandling (smertestillende og kvalmestillende) og forebyggende behandling. Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald til patienter, der har mindst to svære migræneanfald pr. måned med dårlig effekt af anfaldsmedicin og heraf forringet livskvalitet [1]. Forebyggende behandling er succesfuld, når patienten oplever forbedret livskvalitet samt fald i migrænenes hyppighed og sværhedsgrad. Mange patienter oplever spontan forbedring over tid. Det er derfor meget individuelt, hvor lang tid en patient har brug for profylaktisk behandling, og nuværende kliniske anbefalinger tilsiger derfor, at medicinen forsøges afsluttet hver 6.-12. måned for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen [3]. Det er vigtigt at notere, at der findes

en del patienter, som har såkaldt ”medicinoverforbrugshovedpine” (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende), hvor behandlingen først og fremmest består af udtrapning af deres medicinoverforbrug og ikke yderligere tillæg af forebyggende behandling.

De lægemidler, der på nuværende tidspunkt tilbydes som forebyggende behandling af migræne, blev oprindeligt udviklet til andre formål, f.eks. antihypertensiva (blodtryksmedicin), antiepileptika (medicin mod epilepsi) og antidepressiva (medicin mod depression). Disse lægemidler viste sig også at have effekt på forebyggelse af migræne, og visse blev godkendt til dette formål. Lægemidler, der er godkendt til forebyggende behandling af migræne i Danmark, er: metoprolol/propranolol (betablokkere), flunarizin (calciumantagonist), topiramat (antiepileptika), pizotifen (aminantagonist), clonidin (alfa2-receptor- samt imidazolinreceptoragonist) samt amitriptylin (tricyklisk antidepressivum). Derudover er botulinum type A toxin godkendt til patienter med kronisk migræne. Ikke alle lægemidler, der fremgår af de eksisterende danske behandlingsvejledninger, er blevet godkendt til forebyggelse af migræne, men bruges til formålet som ”off-label” (ikkegodkendt til indikationen).

Der er ikke enighed, hverken nationalt eller internationalt, om disse lægemidlers indbyrdes placering i behandlingsalgoritmen til forebyggelse af migræne – se tabel 1 i bilag 2. Der er i øvrigt en meget stor individuel variation i de enkelte lægemidlers effekt og bivirkninger på den enkelte patient. Valget af, hvilket præparat en patient tilbydes, baseres således på en individuel vurdering af bl.a. den enkelte patients risikoprofil, andre sygdomme og tidligere erfaring.

Kortfattet kan man dog konkludere, at der generelt er stor enighed om, at betablokkere (metoprolol/propranolol) opfattes som førstevalgspræparater. Det er i øvrigt fagudvalgets skøn, at topiramat og de to ”off-label”-præparater candesartancilexetil og lisinopril (pga. den relativt gunstige bivirkningsprofil) anvendes i så stor en udstrækning, at de sammen med betablokkere udgør førstevalgspræparaterne ved forebyggende behandling af migræne. Fagudvalget skønner således, at de fleste patienter, som tager forebyggende migrænebehandling, behandles med et af disse præparater.

Ved behandlingssvigt (enten i form af suboptimal effekt eller uacceptable bivirkninger) eller kontraindikationer tilbydes patienterne typisk behandling med amitriptylin eller valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt botulinum type A toxin. Ved behandlingssvigt/kontraindikationer med disse lægemidler kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt pga. mindre gunstig bivirkningsprofil, f.eks. lamotrigin og pizotifen.

Anvendelse af det nye lægemiddel

CGRP er et protein knyttet til nervesystemet, der via CGRP-receptoren medfører overføring af smertesignaler, karudvidelse samt neurologisk medieret immunreaktion i hovedets nerver/blodkar. Erenumab er et fuldt humant monoklonalt antistof, som hæmmer CGRP-receptoren og dermed medfører en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion samt hæmning af smertesignaler. Den anbefalede dosis er 70 mg subkutan hver 4. uge, men nogle patienter har gavn af 140 mg (2 x 70 mg) hver 4. uge. Erenumab kan efter oplæring selvadministreres i en pen.

Ligesom øvrige lægemidler til forebyggelse af migræne skal erenumab forsøges seponeret hver 6.-12. måned for at vurdere effekt af og evt. fortsat behov for lægemidlet til forebyggelse af migræne. Ved fortsat behov genoptages behandlingen med erenumab. Hvor lang tid en patient har brug for forebyggende behandling af migræne er som nævnt ovenover meget individuelt.

I Danmark er ordinationsretten af erenumab begrænset til speciallæger i neurologi, som er ansat på et sygehus.

EMA godkendte erenumab den 26. juli 2018 med følgende indikation: Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådets sekretariat.

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning fra Novartis den 6. februar 2019. Novartis har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 10. december 2018.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har foretaget en systematisk søgning efter publicerede kliniske studier, der muliggør en indirekte sammenligning af erenumab og gældende standardbehandling (metoprolol, propranolol, lisinopril, candesartancilexetil, topiramid, amitriptylin, nortriptylin, valproat, botulinum type A toxin) via placebo som fælleskomparator, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagrammer og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Alle søgninger er lavet den 19. december 2018 i både MEDLINE via PubMed og CENTRAL via Cochrane Library. Ud over de fundne artikler blev EPAR for erenumab konsulteret. Der findes ingen EPAR for de anvendte komparatorer, og derfor er de danske produktresuméer også konsulteret.

Ansøger har identificeret 17 relevante studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, 9 studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 samt 4 studier og 1 abstract til besvarelse af klinisk spørgsmål 3. Nogle af studierne er blevet brugt til at besvare mere end ét klinisk spørgsmål, og det samlede antal studier er således 27 studier.

Der blev ikke fundet relevante studier for metoprolol eller nortriptylin, som opfylder kriterierne beskrevet i protokollen, og som indeholder de relevante effektmål, hvorfor disse lægemidler ikke indgår i sammenligningen med erenumab. Der blev fundet et cross-over-studie, hvor lisinopril sammenlignes med placebo [5]. Ansøger har ekskluderet studiet begrundet med en utilstrækkelig udvaskningsperiode (2 uger)

og dermed risiko for carry-over-effekt. Da det fremgår af studiet, at der ikke blev observeret en carry-over effekt, har Medicinrådet valgt at lade dette studie indgå i vurderingen og har således selv foretaget analysen, jf. afsnit 8 "Databehandling".

De kliniske studier, som vurderingen baseres på, er følgende:

A. Erenumab:

1- Studie 295 (pivotal, Tepper 2017): Multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet fase II-studie med 667 patienter, hvor erenumab (70 mg og 140 mg) undersøges hos patienter med kronisk migræne. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [6].

1.1- Subgruppeanalyse, studie 295 (Ashina, 2018): Multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie med 667 patienter, hvor erenumab (70 mg og 140 mg) undersøges hos patienter med kronisk migræne. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [7].

1.2- Subgruppeanalyse, (Lanteri-Minet M, abstract sep. 2018): Multicenter, randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet studie med 667 patienter, hvor erenumab (70 mg og 140 mg) undersøges hos patienter med kronisk migræne. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [8].

2- STRIVE (Goadsby, 2017) og (Buse, 2018): Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, parallelgruppe, placebokontrolleret studie med totalt 955 patienter med episodisk migræne. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 24 uger [9,10].

3- ARISE (Dodick, 2018): Multicenter, dobbeltblindet, parallelgruppe, placebokontrolleret studie med 577 patienter med episodisk migræne, som blev randomiseret til erenumab 70 mg eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [11].

4- LIBERTY (Reuter, 2018): Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 246 patienter med episodisk migræne, som alle havde oplevet 2-4 behandlingssvigt på eksisterende forebyggende behandlinger. Patienterne blev randomiseret til erenumab 140 mg eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [12].

5- Studie 178 (Sun, 2016): Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 483 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med henholdsvis erenumab 7, 21 eller 70 mg og placebo. Kun data for 70 mg erenumab er medtaget. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [13].

B. Propranolol:

1- Diener, 2004: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med propranolol, topiramet og placebo til behandling af 575 patienter med episodisk migræne. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 26 uger [14].

2- Diener, 1996: Randomiseret, parallelgruppe, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med cyclandelat, propranolol og placebo hos 214 patienter med migræne. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 14 uger [15].

3- Stovner, 2014: Randomiseret, tripleblindet, placebokontrolleret dobbelt cross-over-studie med 72 patienter med EM og CM, som fik enten placebo, candesartancilexetil eller propranolol. Varigheden af hver dobbeltblindet behandlingsfase var 12 uger med 4 uger mellem cross-over af behandlingen. Der var en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over effekt [16].

C. Candesartancilexetil:

1- Stovner, 2014: Randomiseret, tripleblindet, placebokontrolleret dobbelt cross-over-studie med 72 patienter med EM og CM, som fik enten placebo, candesartancilexetil eller propranolol. Varigheden af hver dobbeltblindet behandlingsfase var 12 uger med 4 uger mellem cross-over af behandlingen. Der var en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over-effekt [16].

2- Tronvik, 2003: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, cross-over studie med 60 patienter, som blev behandlet med candesartancilexetil eller placebo. Varigheden af hver dobbeltblindet behandlingsfase var 12 uger med 4 uger mellem cross-over af behandlingen. Der var en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over-effekt [17].

D. Topiramat:

1- Brandes, 2004: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 483 patienter med EM, som fik enten placebo eller topiramat i tre forskellige doser (50, 100 og 200 mg). Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 26 uger [18].

2- Diener, 2007: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 59 patienter med kronisk migræne, som fik enten placebo eller topiramat. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 16 uger [19].

3- Diener, 2004: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 575 patienter med episodisk migræne, som fik enten topiramat (100), topiramat (200 mg), propranolol eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 26 uger [14].

4- Lipton, 2011: Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 385 patienter med "high frequency" episodisk migræne, som blev behandlet med enten topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 26 uger [20].

5- Mei, 2004: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 115 patienter med migræne, som blev behandlet med enten topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 16 uger [21].

6- Silberstein, 2007: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 306 patienter med kronisk migræne, som blev behandlet med topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 16 uger [22].

7- Silberstein, 2006: Randomiseret, placebokontrolleret, dobbeltblindet pilotstudie i 211 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 20 uger (inkl. en titreringsperiode på 8 uger) [23].

8- Silberstein, 2004: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 487 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med topiramat (50mg), topiramat (100 mg), topiramat (200 mg) eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 26 uger [24].

9- Storey, 2001: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 40 patienter med episodisk migræne, som behandles med topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 16 uger indeholdende 8 ugers titrering og 8 ugers vedligeholdelsesfase [25].

E. Lisinopril:

1- Schrader, 2001: Randomiseret dobbeltblindet, placebokontrolleret cross-over-studie med 60 patienter med migræne. Patienterne blev behandlet med lisinopril (n = 30) i 12 uger, herefter en wash-out-periode på 2 uger

og dernæst 12 uger med placebobehandling. Placebogruppen (n = 30) gennemgik studiet i omvendt rækkefølge med placeboperioden først [5].

F. Amitriptylin:

1- Couch, 2011: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 391 patienter med migræne og kronisk daglig hovedpine, som blev behandlet med amitriptylin (n = 194) eller placebo (n = 197). Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 16 uger [26].

2- Concalves, 2016: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie med 196 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med melatonin (n = 60), amitriptylin (n = 59) eller placebo (n = 59). Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [27].

G. Valproat:

1- Freitag, 2002: Randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie med 237 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med valproat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [28].

2- Jensen, 1994: Randomiseret, tripleblindet, placebokontrolleret, cross-over-studie med 43 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med valproat eller placebo. Varigheden af de dobbeltblindede behandlingsfaser var 12 uger. Studiet med valproat er et cross-over-studie. I studiet var der en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på minimum fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over effekt [29].

3- Klapper, 1997: Multicenter, dobbeltblindet, placebokontrolleret, parallelgruppestudie med 176 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med valproat 500 mg, valproat 1.000 mg, valproat 1.500 mg eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [30].

4- Mathew, 1995: Multicenter, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med 107 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med enten valproat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [31].

5- Sarchielli, 2014: Multicenter, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret studie i 130 patienter med episodisk migræne uden aura og medicinoverforbrugshovedpine, som blev behandlet med valproat eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 12 uger [32].

H. Botulinum type A toxin:

1- Aurora, 2010: Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie (PREEMPT 1) med 679 patienter med kronisk migræne, som behandles med botulinum toxin type A eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 24 uger [33,34].

2- Diener, 2010: Dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie (PREEMPT 2) med 705 patienter med kronisk migræne, som behandles med botulinum toxin type A eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 24 uger [34,35].

3- Freitag, 2008: Dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret studie med 41 patienter med kronisk migræne uden medicinoverforbrugshovedpine, som blev behandlet med botulinum toxin type A eller placebo. Varigheden af den dobbeltblindede behandlingsfase var 16 uger [36].

En beskrivelse af studiekarakteristika og population for hvert studie findes i bilag 3. Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika for studiepopulationerne i de inkluderede studier stemmer godt overens med den danske migrænepopulation.

8 Databehandling

Ansøgers fremgangsmåde

Erenumab og komparatorerne blev sammenlignet parvist via en indirekte sammenligning med placebo som fælles komparator. For hvert præparat er der, i de tilfælde hvor der har været data tilgængelig fra flere studier, foretaget en metaanalyse af studieresultaterne pr. effektmål forud for den indirekte sammenligning. Derefter er resultatet fra metaanalyserne for hver komparator sammenlignet med resultatet fra metaanalysen for erenumab ved brug af Buchers metode. I tilfælde hvor der kun har været data tilgængelig fra ét studie, er effekttestimatet herfra anvendt direkte i den indirekte sammenligning.

Alle inkluderede studier har en opfølgningstid på minimum 12 uger. Hovedparten af studierne rapporterer data efter en 12 ugers dobbeltblindet behandlingsperiode. Enkelte studier rapporterer data baseret på 24 ugers opfølgning. Ansøger har foretaget analyser specifikt for 12- og 24-ugers varighed og samlet på tværs af studievarighed. De indirekte effektestimater, som er inkluderet i vurderingsrapporten, er baseret på random effekt-modeller på tværs af studievarighed.

Ved gennemgang af metaanalyserne bemærkede fagudvalget, at der for visse effektmål findes heterogenitet mellem studierne (målt ved I^2 , der angiver procentdelen af variation i metaanalyserne, der skyldes heterogenitet snarere end tilfældigheder). For hvert klinisk spørgsmål nedenfor følger en gennemgang af studierne, som er blevet inkluderet til besvarelse af det pågældende spørgsmål. I de tilfælde, hvor der blev konstateret en mulig heterogenitet for et eller flere effektmål, vil potentielle årsager, som kan forklare heterogeniteten, blive omtalt.

Supplerende beregninger foretaget af Medicinrådets sekretariat

1. Hændelsesrater og omregning fra OR til RR

Ansøger har angivet alle relative effektestimater som odds ratio (OR) i ansøgningen. Alle mellemliggende effektestimater er i vurderingsrapporten angivet som OR, med undtagelse af effekttestimatet fra den indirekte sammenligning. Medicinrådets sekretariat har omregnet OR til relativ risiko (RR), da det indirekte effekttestimat danner grundlag for lægemidlets foreløbige kategorisering.

Omregning fra OR til RR forudsætter, at der antages en passende hændelsesrate i komparatorgruppen. Den antagne hændelsesrate bør så vidt muligt afspejle behandlingseffekten i Danmark ved behandling med komparator. I mangel af hændelsesrater fra danske forhold er de antagede hændelsesrater beregnet ved hjælp af de observerede hændelsesrater fra de inkluderede studier, jf. Medicinrådet metodehåndbog. Der er beregnet en hændelsesrate pr. komparator pr. effektmål.

2. Beregning for effektmålet ”Procentuel reduktion af månedlige migrænedage”

Grundet en uklarhed i protokollen har Medicinrådets sekretariat udregnet effektestimater for effektmålet ”Procentuel reduktion af månedlige migrænedage”. Metaanalyser pr. lægemiddel og indirekte sammenligninger er udført på den numeriske skala (reduktion i antal dage) og efterfølgende omregnet til %-vis reduktion ud fra en antaget hændelsesrate. Analyseresultater og beregninger findes i bilag 4.

3. Beregninger for effektmålet ”Anfaldssværhedsgrad”

Effektmålet ”Anfaldssværhedsgrad”, der er opgjort som forbruget af smertestillende medicin, er opgjort på forskellige måder i erenumabstudierne sammenlignet med komparatorstudierne. I komparatorstudierne er dette effektmål opgjort som det samlede forbrug af al smertestillende medicin, herunder

ikkemigrænespecifikke analgetika (f.eks. paracetamol, acetylsalicylsyre, NSAID etc.), mens det i erenumabstudierne kun er opgjort på baggrund af forbruget af migrænespecifikke smertestillende lægemidler (f.eks. triptaner og ergotamin). En ændring i forbruget af migrænespecifikke analgetika er ikke direkte forbundet med en ændring i forbruget af øvrige analgetika, idet patienter med migræne kan anvende både migrænespecifikke analgetika og øvrige analgetika hver for sig eller samtidigt afhængigt af migrænenes sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer derfor, at effektestimaterne fra den endelige ansøgning ikke kan anvendes i vurderingen af erenumab, da estimaterne for henholdsvis erenumab og samtlige komparatorer udtrykker to forskellige ting. Medicinrådets sekretariat har derfor foretaget nye beregninger, da der kun er ét erenumabstudie, som har opgjort anfaldsbehandlingen som det samlede forbrug af al smertestillende medicin [13]. Beregningerne kan ligeledes ses i bilag 4.

4. Beregninger for valproat

Ansøger har for komparatoren valproat inkluderet et studie [32], der udover migrænepatienter også inkluderede patienter med hovedpine på grund af medicinoverforbrug. Studiet anvendes kun til at belyse effektmålet ”behandlingsophør pga. bivirkninger”. Eftersom dette studie også inkluderer patienter med hovedpine på grund af medicinoverforbrug, vurderer fagudvalget, at studiet ikke bør indgå som en del af evidensgrundlaget. Medicinrådets sekretariat har derfor foretaget en ny metaanalyse for effektmålet behandlingsophør pga. bivirkninger efter eksklusion af dette studie. De nye beregninger fremgår af bilag 4.

5. Beregninger for lisinopril

Som nævnt under ”Litteratursøgning” har ansøger i deres endelige ansøgning valgt at ekskludere et studie med lisinopril grundet længden på udvaskningsperioden. Fagudvalget vurderede dog, at studiet ikke er behæftet med risiko for carry-over-effekt, og at det bør indgå i vurderingen. Medicinrådets sekretariat har derfor selv foretaget beregninger af effektmålene ”Procentuel reduktion af månedlige migrænedage” og ”50 % responderrate” for denne komparator. Beregninger fremgår af bilag 4. Studiepublikationen indeholder ikke data for de øvrige effektmål.

6. Sensitivitetsanalyser for topiramet, amitriptylin og valproat

For topiramet, amitriptylin og valproat har fagudvalget ønsket at supplere de indsendte analyser med sensitivitetsanalyser for at vurdere, hvorvidt visse forskelle i effektestimater kan skyldes forskelle i andelen af patienter med episodisk og kronisk migræne mellem komparatorstudierne og erenumabstudierne. Medicinrådets sekretariat har foretaget disse sensitivitetsanalyser, som omtales under vurderingen af de respektive komparatorer nedenunder. Beregningerne fremgår af bilag 4.

Samlet vurdering af de to doser, erenumab 70 mg og 140 mg

I den endelige ansøgning har Novartis indsendt resultater separat for hver af de to doser. Fagudvalget har valgt at vurdere resultaterne for de to doser samlet uden at differentiere den samlede klinisk merværdi for de to doser. Dette skyldes, at man i klinisk praksis tilpasser dosis til patientens respons, således at visse patienter forventes at udvise respons med erenumab 70 mg, mens andre har brug for 140 mg. Resultaterne for hvert effektmål vil blive præsenteret for hver dosis for sig, mens den kliniske merværdi af erenumab vil blive baseret på en samlet vurdering af resultaterne for begge doser.

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

I første kliniske spørgsmål har fagudvalget sammenlignet erenumab med de eksisterende førstevalgspræparater, som er standardbehandling. Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med migræne, der har mindst fire migrænedage pr. måned sammenlignet med eksisterende standardbehandling?

Fagudvalget vurderer, at erenumab til patienter med migræne giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med propranolol (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab til patienter med migræne giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med candesartancilexetil (meget lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab til patienter med migræne giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med topiramet (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab til patienter med migræne giver en **ikkedokumenterbar merværdi** sammenlignet med lisinopril (meget lav evidens kvalitet).

9.1.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af dette spørgsmål blev der identificeret 20 studier af patienter med migræne, hvor studiepopulationen gennemsnitligt har mindst fire migrænedage pr. måned: 5 studier med erenumab, 3 studier med propranolol, 2 studier med candesartancilexetil, 1 studie med lisinopril samt 9 studier med topiramet.

- For erenumab er følgende 5 studier inkluderet: Tepper, 2017 [6], Goadsby, 2017 [10] inkl. Buse, 2018 [9], Dodick, 2018 [11], Reuter, 2018 [12] og Sun, 2016 [13].

- For propranolol er følgende 3 studier inkluderet: Diener, 2004 [14], Diener, 1996 [15] og Stovner, 2014 [16].

- For candesartancilexetil er følgende 2 studier inkluderet: Stovner, 2014 [16] og Tronvik, 2003 [17].

- For topiramet er følgende 9 studier inkluderet: Brandes, 2004 [18], Diener, 2007 [19], Diener, 2004 [14], Lipton, 2011 [20], Mei, 2004 [21], Silberstein, 2007 [22], Silberstein, 2006 [23], Silberstein, 2004 [24] og Storey, 2001 [25].

- For lisinopril er der inkluderet 1 studie: Schrader, 2001 [5].

Populationen og de væsentligste studiekaraktistika med betydning for vurderingen fremgår af appendix 1.

For både erenumab- og komparatorstudierne indgår patienter med tidligere behandlingssvigt. Fagudvalget bemærker, at 30-90 % af de inkluderede patienter i erenumabstudierne havde oplevet behandlingssvigt med mindst én tidligere forebyggende migrænebehandling. For de øvrige komparatorer kunne patienter med tidligere behandlingssvigt også inkluderes, men den procentuelle andel af disse patienter fremgår ikke af studiepublikationerne. Da komparatorerne for dette kliniske spørgsmål opfattes som førstevalgspræparater, må det antages, at andelen af patienter med tidligere behandlingssvigt er betydeligt mindre i komparatorstudierne i forhold til erenumabstudierne. Samtidig har patientpopulationerne i erenumabstudierne generelt en højere frekvens af migrænedage ved baseline, end tilfældet er for komparatorstudierne. Disse forhold gør, at patienterne i erenumabstudierne generelt må opfattes at have mere

svært behandlelig migræne end patienterne i komparatorstudierne. Fagudvalget har i udgangspunktet ikke noget grundlag for at fastslå, om dette forhold vil påvirke effektestimaterne og i givet fald, i hvilken retning det vil påvirke estimaterne. Det er imidlertid fagudvalgets erfaring, at behandlingssvigt med førstevalgspræparaterne propranolol, lisinopril og candesartancilexetil oftest skyldes manglende effekt, mens behandlingsophør med topiramat oftest skyldes bivirkninger. Dette medfører, at det i erenumabstudierne som udgangspunkt vil være sværere at opnå en effekt sammenlignet med komparatorerne. Dette forhold vil fagudvalget således tage i betragtning ved den samlede bedømmelse af den kliniske merværdi af erenumab i forhold til komparatorerne.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika for studiepopulationerne i de inkluderede studier i øvrigt stemmer godt overens med den danske migrænepopulation.

Ved gennemgang af metaanalyserne for de komparatorer og effektmål, der indgår i besvarelsen af dette kliniske spørgsmål, noterer fagudvalget, at der findes en vis heterogenitet vedrørende effektmålene ”50 % responderrate” og ”behandlingsophør grundet bivirkninger” for topiramat. I metaanalysen for ”50 % responderraten” indgår resultater fra to studier. De to studier giver anledning til forskellige estimater, hvoraf det ene estimat er behæftet med en stor usikkerhed [19]. Det brede konfidensinterval fra dette studie indeholder dog både punkttestimat og konfidensinterval fra det andet studie [22]. Heterogeniteten målt ved I^2 vurderes derfor at være uden betydning.

For effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger” ved behandling med topiramat indgår ni studier. Der er tre studier (Brandes 2004, Mei 2004 og Storey 2001), som viser lidt højere OR end de øvrige studier. Disse studier er kendetegnet ved at have få events i placebogruppen, hvilket betyder, at blot nogle få flere hændelser i disse grupper ville kunne ændre på OR'en. I øvrigt er to af disse studier forholdsvis små, og det er velkendt, at små studier kan have tendens til at overestimere effekten.

Fagudvalget vurderer således, at de inkluderede studier er tilstrækkeligt homogene, hvad angår de inkluderede patienter, intervention og effektmål.

9.1.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Frekvens af migrænedage – procentuelle reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Effektmålet beskriver reduktionen i antal migrænedage pr. måned og er et kritisk effektmål. Idet der er stor variation blandt migrænepatienter i antal migrænedage pr. måned, blev den mindste klinisk relevante forskel fastsat som en procentuel forskel i stedet for en numerisk værdi (et antal dage).

Erenumab 70 mg gav på tværs af de fire inkluderede studier en reduktion af månedlige migrænedage på -1,38 dage [-1,83;-0,93] sammenlignet med placebo. Erenumab 140 mg var anvendt i tre studier og gav anledning til en samlet reduktion på -1,93 dage [-2,38;-1,48] sammenlignet med placebo. Behandling med propranolol medførte en reduktion på -0,72 dage [-1,23;-0,21] (2 studier), candesartancilexetil en reduktion på -0,95 dage [-1,77;-0,14] (2 studier), topiramat en reduktion på -1,15 dage [-1,65;-0,66] (6 studier) og lisinopril en reduktion på -1,40 dage [-2,61;-0,19] (1 studie) sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

Behandling med erenumab 70 mg og 140 mg reducerer således frekvensen af månedlige migrænedage med gennemsnitligt 0,7 dage og 1,2 dage yderligere i forhold til propranolol, 0,4 dage og 1,0 dage yderligere i

forhold til candesartancilexetil, ca. 0,2 dage og 0,8 dage yderligere i forhold til topiramet og ca. 0-0,5 dage yderligere i forhold til lisinopril.

De numeriske effektforskelle er omregnet til procentuel reduktion ved hjælp af antagede hændelsesrater for patienter behandlet med hver af komparatorerne. De antagede hændelsesrater er beregnet på baggrund af effekten fra studierne og er 3,6; 3,0; 4,7 og 4,8 migrænedage pr. måned for henholdsvis propranolol, candesartancilexetil, topiramet og lisinopril. Den beregnede procentuelle reduktion af migrænedage fremgår af tabel 1.

Idet effektmålet ”frekvens af migrænedage – procentuel reduktion af månedlige migrænedage” er et kontinuert effektmål, er det ikke muligt at beregne et relativt effektestimat, og effektmålet vurderes derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektestimater.

Tabel 1. Vurdering af klinisk merværdi: Frekvens af migrænedage – procentuel reduktion af månedlige migrænedage

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Erenumab vs. propranolol (%-point)	Resultater: Erenumab vs. candesartan (%-point)	Resultater: Erenumab vs. topiramet (%-point)	Resultater: Erenumab vs. lisinopril (%-point)
Absolutte forskelle	- 10 %-point	-18,6 [-37,7;0,56] -34,0 [-53,2;-14,9]	-14,5 [-45,7;16,8] -32,9 [-64,2;-1,68]	-4,86 [-19,0;9,31] -16,5 [-30,7;-2,33]	0,42 [-26,5;27,3] -11,0 [-37,9;15,8]
Evidensens kvalitet		Moderat	Lav	Moderat	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

For propranolol:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en **lille klinisk merværdi** på effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (moderat evidens kvalitet), idet punkttestimatet viser en større procentuel reduktion end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel for både erenumab 70 mg og 140 mg. For 140 mg ses en statistisk signifikant forskel til fordel for erenumab, idet konfidensintervallet ikke indeholder 0. Desuden ligger hele konfidensintervallet for punkttestimatet på den rette side af den mindste klinisk relevante forskel, altså til fordel for erenumab. Den procentuelle reduktion er baseret på en reduktion på ca. 1 migrænedag sammenlignet med propranolol.

For candesartancilexetil:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en **lille klinisk merværdi** på effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (lav evidens kvalitet), idet punkttestimaterne, særligt for 140 mg, viser en større procentuel reduktion end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel. For 140 mg ses en statistisk signifikant forskel til fordel for erenumab, idet konfidensintervallet ikke indeholder 0. Den procentuelle reduktion svarer til en reduktion på ca. 1 migrænedag sammenlignet med candesartancilexetil.

For topiramet:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en **lille klinisk merværdi** på effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (moderat evidens kvalitet). Dette skyldes, at der ved erenumab 140 mg ses en effektforskel, som overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel, og at forskellen samtidig er statistisk signifikant.

Da der for topiramat findes et relativt stort datagrundlag, der tillader en sammenligning af effekten af erenumab i forhold topiramat kun for patienter med kronisk migræne, har fagudvalget ønsket at foretage en sensitivitetanalyse, der kun inkluderer patienter med kronisk migræne. Hensigten med sensitivitetanalysen var at undersøge, hvorvidt de beregnede effektforskelle ville falde anderledes ud, hvis effektforskelen mellem erenumab og topiramat udelukkende blev målt hos patienter med kronisk migræne (patienterne med den største sygdomsbyrde). For dette effektmål er der således udført en sensitivitetanalyse, som udelukkende inkluderer patienter med kronisk migræne. Analysen, som findes i bilag 4, viser ingen klinisk betydende forskelle mellem erenumab og topiramat, hvad angår reduktion af månedlige migrænedage, hvis effekten udelukkende måles hos patienter med kronisk migræne. Det kan muligvis skyldes større usikkerhed i sensitivitetanalysen, men også antyde at de effektestimater, som er angivet i tabel 1, hovedsageligt er gældende for patienter med episodisk migræne. På grund af usikkerheden ved analysen kan fagudvalget dog ikke drage en endelig konklusion på baggrund af analysen.

For lisinopril:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (lav evidenskvalitet). Dette baseres på, at behandling med erenumab 70 mg ikke giver en yderligere reduktion i migrænedage svarende til den mindste klinisk relevante forskel, og selvom den mindste klinisk relevante forskel opnås for punkttestimatet for 140 mg erenumab er konfidensintervallet så bredt, at punkttestimatet vurderes at være meget usikkert.

Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)

En ”50 % responderrate” udtrykkes som andelen af patienter, der som minimum opnår en halvering af deres migrænedage. Effektmålet beskriver andelen af patienter, der opnår forbedring (minimum halvering) af migrænedage uden nødvendigvis at opnå fuldstændig sygdomsfrihed.

Erenumab 70 mg gav på tværs af de fire inkluderede studier en relativ øgning i 50 % responderrate på OR 1,93 [1,59;2,34] sammenlignet med placebo. Erenumab 140 mg var anvendt i tre studier og gav anledning til en samlet relativ øgning på OR 2,58 [2,03;3,27] sammenlignet med placebo. Behandling med propranolol medførte en øgning på OR 2,19 [0,99;4,83] (1 studie), candesartancilexetil en øgning på OR 2,46 [1,11;5,48] (1 studie) og topiramat en øgning på OR 3,17 [0,34;29,60] (2 studier). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

De absolutte effektforskelle er beregnet ud fra de relative effektestimater fra de indirekte sammenligninger. De absolutte effektforskelle er angivet som en procentuel forskel og blev beregnet ved hjælp af antagede hændelsesrater. De antagede hændelsesrater er beregnet på baggrund af effekterne fra studierne. Her ses, at en andel på henholdsvis 0,400; 0,429; 0,296 af patientpopulationen opnår mindst 50 % reduktion af månedlige migrænedage ved behandling med henholdsvis propranolol, candesartancilexetil og topiramat. De absolutte effektforskelle fremgår af tabel 2.

Det var ikke muligt at estimere det relative effektestimat for lisinopril, og vurderingen baseres derfor udelukkende på den absolutte effektforskel (risk difference) for denne komparator.

Tabel 2. Vurdering af klinisk merværdi: Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater: Erenumab vs. Propranolol	Resultater: Erenumab vs. candesartan	Resultater: Erenumab vs. Topiramet	Resultater: Erenumab vs. Lisinopril
Absolutte forskelle	5%-point		-3,01 [-19,35; 16,98] %-point 3,96 [-14,42; 24,17] %-point	-5,87 [-22,35; 14,32] %-point 1,11 [-17,44; 21,49] %-point	-9,22 [-26,95; 41,09] %-point -4,11 [-26,11; 46,79] %-point	-15,0 [-31,0; 1,4]* %-point -10,0 [-26,0; 6,0]* %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33 og risiko ≥ 5 %				
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11				
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00				
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. ≤ 1,00	0,92 [0,52; 1,42] 1,10 [0,64; 1,60]	0,86 [0,48; 1,33] 1,03 [0,59; 1,50]	0,69 [0,09; 2,39] 0,86 [0,12; 2,58]	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00				
Evidensens kvalitet			Lav	Meget lav	Lav	Meget lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte og relative forskelle inklusive 95% konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

*Den relative effektforskel kunne ikke estimeres for denne komparator.

For propranolol:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi for effektmålet ”50 % responderrate”. Dette skyldes, at den i protokollen fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point ikke opnås.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget også, at erenumab har ingen klinisk merværdi. Der er tale om et positivt effektmål, hvor den øvre og den nedre grænse i konfidensintervallet ligger på hver sin side af 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** for effektmålet ”50 % responderrate” (lav evidens kvalitet) i forhold til propranolol, idet hverken de absolutte eller relative effektforskelle viser en klinisk merværdi.

For candesartancilexetil:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”50 % responderrate”. Dette skyldes, at den absolutte forskel er mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet. Der er tale om et positivt effektmål, hvor den øvre og den nedre grænse i konfidensintervallet ligger på hver sin side af 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet ”50 % responderrate” (meget lav evidenskvalitet) i forhold til candesartancilexetil, idet hverken de absolutte eller relative effektforskelle viser en klinisk merværdi.

For topiramat:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”50 % responderrate”. Dette skyldes, at den absolutte forskel er mindre end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. Punkttestimatet for sammenligningen mellem topiramat og erenumab 70 mg indikerer en bedre effekt ved behandling med topiramat for dette effektmål. Usikkerheden er imidlertid af en så betydelige størrelse, at der ikke kan drages en entydig konklusion herom.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi. Der er tale om et positivt effektmål, hvor den øvre og den nedre grænse i konfidensintervallet ligger på hver sin side af 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet ”50 % responderrate” (lav evidenskvalitet) i forhold til topiramat, idet hverken de absolutte eller relative effektforskelle viser en klinisk merværdi.

Da der for topiramat findes et relativt stort datagrundlag, der tillader en sammenligning af effekten af erenumab i forhold topiramat kun for patienter med kronisk migræne, har fagudvalget ønsket at foretage en sensitivitetsanalyse, der kun inkluderer patienter med kronisk migræne. Hensigten med sensitivitetsanalysen var at undersøge, hvorvidt de beregnede effektforskelle ville falde anderledes ud, hvis effektforskelen mellem erenumab og topiramat udelukkende blev målt hos patienter med kronisk migræne (patienterne med den største sygdomsbyrde). Analysen, som findes i bilag 4, viser grundlæggende samme effektestimater, som er angivet i tabel 2. Der er dermed ikke noget, der tyder på, at patienter med episodisk og kronisk migræne har forskellig effekt af behandling med erenumab sammenlignet med topiramat i forholdt til 50% responderrate.

For lisinopril:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”50 % responderrate”. Punkttestimaterne og delvist konfidensintervallerne indikerer en bedre effekt af behandling med lisinopril sammenlignet med erenumab. Punkttestimaterne for sammenligning af lisinopril med både erenumab 70 mg og erenumab 140 mg indikerer bedre effekt ved behandling med lisinopril, som overstiger den mindste klinisk relevante forskel. Usikkerheden er imidlertid af en så betydelig størrelse, at der ikke kan drages entydige konklusioner herom.

På grund af manglende data i studiet kan den relative effektforskel ikke beregnes.

Fagudvalget vurderer derfor, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet ”Mindst 50 % reduktion i frekvens af migrænedage” (meget lav evidenskvalitet) i forhold til lisinopril, idet den mindste klinisk relevante forskel ikke er opnået for erenumab.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er et centralt effektmål for migrænepatienter og er af fagudvalget vurderet som et kritisk effektmål. HIT-6 er et af de mest kendte spørgeskemaer til vurdering af livskvalitet blandt danske patienter. En reduktion af patientens score på spørgeskemaet er udtryk for forbedring i patientens livskvalitet.

I litteraturen er der angivet en mindste klinisk relevant forskel på -1,5 point for patienter med episodisk migræne og -2,3 point for patienter med kronisk migræne i forhold til at vise en forbedret effekt af behandlingen. Dette effektmål er undersøgt hos patienter med migræne for erenumab, men ikke undersøgt for komparatorerne (propranolol, candesartancilexetil, topiramamat og lisinopril). Dette effektmål kan således ikke bedømmes i forhold til disse komparatorer.

Fagudvalget vurderer, at erenumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til propranolol, candesartancilexetil, topiramamat og lisinopril for patienter med migræne, hvad angår livskvalitet.

Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles effekten af forebyggende behandling ved reduktion af sværhedsgraden af migræne. Forbrug af smertestillende medicin anvendes som et surrogatmål, der indikerer, om et migræneanfald har mindst moderat intensitet.

Erenumab 70 mg medførte en reduktion af dage med anfaldsbehandling på -1,20 dage [-2,05;-0,35] sammenlignet med placebo. Ingen data findes for erenumab 140 mg. Behandling med propranolol medførte en reduktion på -0,40 dage [-1,42;0,62] (1 studie) og topiramamat en reduktion på -0,34 dage [-1,31;0,63] (5 studier). Ingen data findes for hverken candesartancilexetil eller lisinopril. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimer.

Behandling med erenumab 70 mg reducerer således frekvensen af dage med anfaldsbehandling med gennemsnitlig 0,8 dage yderligere sammenlignet med propranolol og 0,9 dage yderligere sammenlignet med topiramamat.

De absolutte effektforskelle er omregnet til en procentuel reduktion i dage med anfaldsbehandling ved hjælp af antagede hændelsesrater for hver af komparatorerne. Disse hændelsesrater er beregnet på baggrund af effekten fra studierne og er 3,8 og 5,5 dage med anfaldsbehandling for henholdsvis propranolol og topiramamat. Den beregnede procentuelle reduktion fremgår af tabel 3.

Idet effektmålet ”Anfaldssværhedsgrad – procentuelle reduktion i dage med anfaldsbehandling” er et kontinuert effektmål, er det ikke muligt at beregne relative effektestimer. Effektmålet vurderes derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektforskelle.

Tabel 3. Vurdering af klinisk merværdi: Anfaldssværhedsgrad – procentuelle reduktion i dage med anfaldsbehandling

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Erenumab vs. propranolol (%-point)	Resultater: Erenumab vs. candesartan (%-point)	Resultater: Erenumab vs. topiramamat (%-point)	Resultater: Erenumab vs. lisinopril (%-point)
Absolutte forskelle	-10 %-point	-10.5 [-37,4; 16,32]	Ingen data	-6,2 [-23,8; 11,5]	Ingen data
Evidensens kvalitet		Lav	-	Lav	-

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blåt.

Propranolol:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** i forhold til reduktion af antal dage med anfaldsbehandling. Selvom punkttestimatet lige opnår den i protokollen fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, er konfidensintervallet så bredt, at estimatet vurderes meget usikkert. I absolutte forskelle ses en reduktion på mindre end én dag med anfaldsbehandling ved behandling med erenumab sammenlignet med propranolol (lav evidenskvalitet).

Candesartancilexetil:

Der findes ingen data for candesartancilexetil, der muliggør en sammenligning med erenumab i forhold til reduktion i anfaldsbehandling. Fagudvalget vurderer derfor, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til candesartancilexetil, hvad angår reduktion i anfaldssværhedsgrad.

Topiramet:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** i forhold til reduktion i antal dage med anfaldsbehandling. Dette baseres på, at erenumab ikke opnår den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, og at behandling med erenumab kun medfører en yderligere reduktion i anfaldsbehandling på mindre end én dag sammenlignet med topiramet (lav evidenskvalitet).

Lisinopril:

Der findes ingen data for lisinopril, der muliggør en sammenligning med erenumab på dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til lisinopril hvad angår reduktion i anfaldssværhedsgrad.

Bivirkninger (vigtig)

Forebyggende behandling af migræne med de gængse lægemidler afbrydes ofte på grund af bivirkninger. Det er derfor nødvendigt at kigge på bivirkninger, der medfører behandlingsophør. Herudover ønskede fagudvalget at foretage en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved forebyggende migrænebehandling, herunder sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

I den samlede vurdering af dette effektmål vil fagudvalget således inddrage både en kvantitativ vurdering i form af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger og en kvalitativ gennemgang af bivirkninger ved behandling med henholdsvis erenumab og komparatorerne.

Erenumab 70 mg gav på tværs af de fire inkluderede studier en øgning i andelen af patienter, der ophører med behandling pga. bivirkninger med en OR på 1,30 [0,53; 3,16] sammenlignet med placebo. Erenumab 140 mg var anvendt i tre studier og gav en OR på 0,91 [0,38; 2,18] sammenlignet med placebo. Behandling med komparatorerne medførte en øget andel af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger sammenlignet med placebo. For propranolol var OR på 2,39 [1,24; 4,60] (2 studier), candesartancilexetil gav en OR på 3,22 [0,32; 32,89] (1 studie), mens behandling med topiramet resulterede i en OR på 3,24 [1,97; 5,31] (9 studier). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. I angivelsen af de relative forskelle i tabel 4 er OR omregnet til RR.

De absolutte effektforskelle mellem erenumab og komparatorerne er beregnet ud fra de relative forskelle ved hjælp af antagede hændelsesrater for behandling med hver af komparatorerne. Der er i beregningerne taget udgangspunkt i effekten fra studierne. De antagede hændelsesrater er beregnet til en andel på henholdsvis 0,128; 0,100 og 0,188 af patienterne, der ophører med behandling grundet bivirkninger ved behandling med henholdsvis propranolol, candesartancilexetil og topiramet. Den beregnede absolutte procentuelle forskel i

andel patienter, der ophører med behandlingen på grund af bivirkninger, fremgår af tabel 4. Ingen data er tilgængelige for lisinopril.

Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater: Erenumab vs. Propranolol	Resultater: Erenumab vs. Candesartan	Resultater: Erenumab vs. topiramet	Resultater: Erenumab vs. lisinopril
Absolutte forskelle	5 %-point		-5,71 [-9,63; 25,02] %-point -6,97 [-9,74; 17,24] %-point	-5,40 [-10,22; 6,63] %-point -7,52 [-10,97; 1,47] %-point	-10,32 [-15,66; 1,65] %-point -12,71 [-16,54; -3,67] %-point	Ingen data
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko ≥ 5 %				
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90			0,32 [0,12; 0,80]	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00				
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	0,57 [0,20; 1,52] 0,41 [0,14; 1,11]	0,43 [0,04; 3,50] 0,30 [0,03; 2,72]	0,45 [0,17; 1,09]	
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00				
Evidensens kvalitet			Moderat	Meget lav	Lav	-

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte og relative forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Vedrørende propranolol:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med propranolol på effektmålet ”andel patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger”. Den i protokollen fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point er opnået, dvs. effekttestimatet indikerer, at behandling med erenumab er bedre end propranolol til at reducere antallet af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger, men konfidensintervallerne er så brede, at fagudvalget vurderer, at effekttestimatet er meget usikkert.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”andel patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger”. Den øvre og nedre grænse i konfidensintervallet ligger på hver sin side af 1.

Vedrørende candesartancilexetil:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med candesartancilexetil på effektmålet ”andel patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger”. Den i protokollen fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point er opnået, dvs.

effekttestimatet indikerer, at behandling med erenumab er bedre end candesartancilexetil til at reducere antallet af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger, men konfidensintervallerne er så brede, at fagudvalget vurderer, at effekttestimatet er meget usikkert.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”andel patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger”. Den øvre og nedre grænse i konfidensintervallet ligger på hver sin side af 1.

Vedrørende topiramat:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en lille klinisk merværdi sammenlignet med topiramat på effektmålet ”andel patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger”, da den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point er opnået for både erenumab 70 mg og 140 mg. For erenumab 140 mg viser punkttestimatet og det tilhørende konfidensinterval en statistisk signifikant forskel til fordel for erenumab.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en lille klinisk merværdi på effektmålet ”andel patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger”. For erenumab 140 mg indikerer den relative effektforskel en vigtig klinisk merværdi, og for erenumab 70 mg indikerer den relative effektforskel ingen klinisk merværdi.

Da der for topiramat findes et relativt stort datagrundlag, der tillader en sammenligning af effekten af erenumab i forhold topiramat kun for patienter med kronisk migræne, har fagudvalget ønsket at foretage en sensitivitetsanalyse, der kun inkluderer patienter med kronisk migræne. Hensigten med sensitivitetsanalysen var at undersøge, hvorvidt de beregnede effektforskelle ville falde anderledes ud, hvis effektforskelen mellem erenumab og topiramat udelukkende blev målt hos patienter med kronisk migræne (patienterne med den største sygdomsbyrde). Analysen, som findes i bilag 4, viser ikke samme overbevisende forskel mellem erenumab og topiramat, som tilfældet er for de absolutte og relative effektestimater i tabel 4 ovenfor. Dette kan muligvis skyldes en større usikkerhed, men kan også antyde at effekten hovedsageligt er gældende for patienter med episodisk migræne. På grund af usikkerheden ved analysen kan fagudvalget dog ikke drage endelige konklusioner på baggrund af analysen.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

Fagudvalget har desuden bedt om en kvalitativ gennemgang af de hyppigst fremkommende bivirkninger ved behandling med erenumab og komparatorerne, herunder bivirkninger i form af sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

For erenumab vides, at flere end 2.500 patienter (mere end 2.600 patientbehandlingsår) er blevet behandlet med erenumab i de kliniske registreringsstudier. Af disse blev flere end 1.300 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumab som for placebo.

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad. Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i hæmatologiske laboratorieværdier, EKG eller andre vitale tegn.

Der sås ingen øget forekomst af sedation, svimmelhed, vægtøgning eller affektive symptomer hos patienter med erenumab i forhold til placebo. Det skal dog noteres, at behandlingen med erenumab stadigvæk er relativ ny, og at langtidsresultaterne stadigvæk er ukendte.

I de kliniske studier var incidensen af udvikling af anti-erenumab-antistoffer i den dobbeltblindede behandlingsfase 6,3 % (56/884) blandt de forsøgspersoner, der fik en 70 mg dosis af erenumab (hvor 3 af

dem havde neutraliserende aktivitet in vitro), og 2,6 % (13/504) blandt de forsøgspersoner, der fik en 140 mg dosis af erenumab (hvor ingen af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro). Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.

Det ene af erenumabs studier (Sun, 2016) fortsætter i et ublindet forlængelsesfasestudie, hvor interimresultaterne viser, at erenumab fortsat har samme bivirkningsprofil [37]. 3,8 % af patienterne i studiet oplevede en alvorlig bivirkning over en periode på 64 uger, og 2,5 % ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger.

Det skal her noteres, at patienter med betydelige kardiovaskulære sygdomme blev ekskluderet fra erenumabstudierne på grund af den potentielle risiko for kardiovaskulære hændelser, eftersom erenumab virker karkontraherende. Ligeledes er der noteret en tendens til en øgning i blodtrykket hos patienter inkluderet i de ublindede erenumabforlængelsesfasestudier, uden at der dog er statistisk signifikans.

Komparatorerne propranolol, candesartancilexetil, topiramet og lisinopril er velkendte lægemidler i klinikken og er forbundet med en række bivirkninger. Det er dog fagudvalgets erfaring, at behandlingsophør med propranolol, candesartancilexetil og lisinopril oftest skyldes manglende effekt fremfor generende bivirkninger, mens det modsatte er tilfældet med topiramet.

Vedrørende propranolol:

For propranolol er følgende bivirkninger beskrevet som almindelige bivirkninger: søvnforstyrrelser, mareridt, bradykardi, kolde ekstremiteter, dyspnø, diarre, kvalme og opkast. Dertil kommer en række sjældne bivirkninger, herunder svimmelhed, hypotension/synkope og paræstesier [38]. Fagudvalget vurderer, at især ortostatisk hypotension er en hyppig bivirkning ved behandling af patienter med migræne, mens kvalme og opkast ikke er en kendt bivirkning ved brug af propranolol hos migrænepatienter.

På baggrund af de absolutte og relative effektforskelle på effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger”, som indikerer ingen klinisk merværdi i forhold til propranolol, og den kvalitative gennemgang af bivirkninger som understøtter dette, vurderer fagudvalget samlet set, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** i forhold til bivirkninger sammenlignet med propranolol (moderat evidenskvalitet).

Vedrørende candesartancilexetil:

For candesartancilexetil er de almindelige bivirkninger luftvejsinfektioner, svimmelhed og hovedpine [39]. Desuden bemærker fagudvalget, at tør hoste også er en hyppig bivirkning ved behandling med candesartancilexetil af migrænepatienter.

På baggrund af de absolutte og relative effektforskelle for effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger”, som indikerer ingen klinisk merværdi i forhold til candesartancilexetil, og den kvalitative gennemgang af bivirkninger som understøtter dette, vurderer fagudvalget samlet set, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** i forhold til bivirkninger sammenlignet med candesartancilexetil (meget lav evidenskvalitet).

Vedrørende topiramet:

For topiramet er bl.a. følgende bivirkninger (meget) almindelige: nasopharyngitis, nedsat appetit, depression, søvnløshed, ekspressive taleforstyrrelser, angst, konfusion, desorientering, aggression, humørændringer, uopmærksomhed, nedsat hukommelse, amnesi, kognitiv lidelse, nedsat psykisk funktionsevne, nedsat psykomotorisk evne, kramper, anormal koordinationsevne, tremor, letargi, hypæstesi, nystagmus, balanceforstyrrelser, dysartri, intentionstremor, sedation, paræstesi, døsigthed, svimmelhed, unormal adfærd, slørret syn, diplopi, synsforstyrrelser, tinnitus, ørepine, opkastning, obstipation, dyspepsi, abdominalsmerter, mundtørhed, gastritis, kvalme, diarré, alopeci, udslæt, pruritus, artralgi, muskelkramper, myalgi,

muskeltrækninger, muskelsvaghed, muskuloskeletale brystsmerter, træthed, vægttab og vægtøgning [40]. Fagudvalget vurderer, at især bivirkningerne nedsat appetit, depression, nedsat hukommelse, paræstesier, døsigthed og svimmelhed er særligt hyppige hos patienter med migræne, der behandles med topiramate.

På baggrund af de absolutte og relative effektforskelle for effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger”, som begge indikerer en lille klinisk merværdi, samt at behandling med topiramate er behæftet med en del bivirkninger, som ikke nødvendigvis altid medfører behandlingsophør, men som kan være til stor gene for patienten, vurderer fagudvalget samlet set, at erenumab har en **lille klinisk merværdi** i forhold til bivirkninger sammenlignet med topiramate (lav evidenskvalitet).

Vedrørende lisinopril:

Der findes ikke kvantitative data for lisinopril vedrørende andel patienter, der oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.

For lisinopril er nogle af de hyppigst rapporterede bivirkninger hoste, svimmelhed, hypotension og hovedpine. Blandt de almindelige bivirkninger er desuden synkope, diarré, opkastning og renal dysfunktion. Bivirkningerne er sædvanligvis lette og forbigående, og i de fleste tilfælde er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen [41].

Eftersom der ikke forefindes komparative data vedrørende effektmålet behandlingsophør grundet bivirkninger, og vurderingen dermed udelukkende kan baseres på en kvalitativ beskrivelse af bivirkningerne for henholdsvis lisinopril og erenumab, vurderer fagudvalget, at erenumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til bivirkninger sammenlignet med lisinopril.

Frekvens af hovedpinedage (vigtig)

Patienter med kronisk migræne har ≥ 15 hovedpinedage om måneden, heraf mindst 8 dage som migrænehovedpine, resten som non-migrænehovedpine, oftest spændingshovedpine. Ved monitorering af behandlingseffekt af den forebyggende behandling hos patienter med kronisk migræne er det et centralt element at vurdere effekten af den forebyggende behandling på øvrig non-migrænehovedpine.

Fagudvalget havde fastsat en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point på reduktion af månedlige hovedpinedage. Effektmålet er ikke blevet undersøgt i studierne for erenumab, og derfor er der ikke foretaget nogen komparativ analyse. Det er således ikke muligt at udtale sig om erenumabs effekt på frekvens af hovedpinedage i forhold til de øvrige komparatorer (metoprolol, propranolol, candesartancilexetil eller topiramate) på dette kliniske spørgsmål.

Fagudvalget vurderer, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til frekvens af hovedpinedage sammenlignet med propranolol, candesartancilexetil, topiramate og lisinopril for patienter med migræne.

9.1.3 Evidensens kvalitet

1. Propranolol:

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af migrænepatienter med erenumab og propranolol er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den lave evidens kvalitet skyldes, at effektestimaterne for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effektestimater ses brede konfidensintervaller. Disse forhold medfører, at evidensens kvalitet samlet set nedgraderes til en moderat evidens kvalitet. Idet der derudover er tale om en indirekte sammenligning, nedgraderes evidensens kvalitet yderligere til lav evidens kvalitet.

2. Candesartancilexetil:

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af migrænepatienter med erenumab og candesartancilexetil er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidens kvalitet skyldes, at effektestimaterne for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, som i øvrigt kan være et cross-over-studie, og hvor databehandlingen i øvrigt er utydeligt beskrevet. Desuden ses der for visse effektestimater brede konfidensintervaller. Disse forhold medfører, at der samlet set nedgraderes til lav evidens kvalitet. Derudover er der tale om en indirekte sammenligning, og derfor nedgraderes evidensens kvalitet yderligere, så den ender på meget lav.

3. Topiramamat:

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af migrænepatienter med erenumab og topiramamat er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den lave evidens kvalitet skyldes, at effektestimaterne for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effektestimater ses brede konfidensintervaller. Disse forhold medfører, at evidensens kvalitet samlet set nedgraderes til moderat. Derudover er der tale om en indirekte sammenligning, og derfor nedgraderes evidensens kvalitet yderligere et niveau til lav evidens kvalitet.

4. Lisinopril:

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af migrænepatienter med erenumab og lisinopril er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidens kvalitet skyldes, at effektestimaterne for lisinopril udelukkende er baseret på ét studie, og at kun få effektmål i øvrigt er rapporteret i studiet. Derudover er der tale om en indirekte sammenligning, og derfor nedgraderes yderligere til en samlet meget lav evidens kvalitet.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

1. Propranolol:

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med **migræne** sammenlignet propranolol (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at en yderligere reduktion af det månedlige migrænedage med 1,2 dage (svarende til en reduktion på 34 %-point) med erenumab 140 mg i forhold til propranolol giver en lille merværdi. For dette effektmål vægter fagudvalget desuden, at de inkluderede patienter i erenumabstudierne vurderes at have en mere svært behandlelig migræne end patienterne i propranololstudierne, og dette kan være medvirkende til, at effekten af erenumab er underestimeret. Vedrørende effektmålene ”50 % responderrate”, ”bivirkninger” og ”anfaldssværhedsgrad” ses ingen merværdi af erenumab i forhold til propranolol. For effektmålene ”livskvalitet” og ”frekvens af hovedpine dage” findes ingen data til sammenligning af erenumab i forhold til propranolol. Fagudvalget vurderer således samlet set, at erenumab har ingen klinisk merværdi i

forhold til propranolol, idet det udelukkende er effektmålet ”frekvens af migrænedage” som viser en effekt til fordel for erenumab, mens der i øvrigt opnås en ikkedokumenterbar merværdi på det andet kritiske effektmål ”Livskvalitet” samt enten ingen klinisk merværdi eller ikkedokumenterbar merværdi på de øvrige effektmål.

Tabel 5. Erenumab vs. propranolol

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Lille	Moderat
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	-
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ingen	Lav
Bivirkninger	Vigtig	Ingen	Moderat
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ingen	Lav

2. Candesartancilexetil:

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver **ingen merværdi** for patienter med **migræne** sammenlignet med candesartancilexetil (meget lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at en yderligere reduktion af månedlige migrænedage med op til ca. 1 dag (svarende til en reduktion på ca. 33 %-point) med erenumab 140 mg i forhold til candesartancilexetil giver en lille merværdi. Her vægter fagudvalget desuden, at de inkluderede patienter i erenumabstudierne vurderes at have en mere svært behandlelig migræne end patienterne i candesartancilexetilstudierne, og dette kan være medvirkende til, at effekten af erenumab er underestimeret. Vedrørende effektmålene ”50 % responderrate” og ”bivirkninger” ses ingen merværdi af erenumab i forhold til candesartancilexetil. For effektmålene ”livskvalitet”, ”anfaldssværhedsgrad” og ”frekvens af hovedpinedage” findes ingen data til sammenligning af erenumab i forhold til candesartancilexetil. Fagudvalget vurderer derfor samlet set, at erenumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med candesartancilexetil, idet det udelukkende er effektmålet ”frekvens af migrænedage”, som viser en effekt til fordel for erenumab, mens der i øvrigt opnås en ikkedokumenterbar merværdi på det andet kritiske effektmål ”livskvalitet” samt enten ingen klinisk merværdi eller ikkedokumenterbar merværdi på de øvrige effektmål.

Tabel 6. Erenumab vs. candesartancilexetil

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Lille	Lav
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	-
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Bivirkninger	Vigtig	Ingen	Meget lav
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

3. Topiramamat:

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med **migræne** sammenlignet med topiramamat (lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab opnår en lille merværdi vedrørende effektmålet ”frekvens af migrænedage”. I tolkningen af dette effektmål lægger fagudvalget desuden vægt på, at de inkluderede patienter i erenumabstudierne vurderes at have en mere svært behandlelig migræne end patienterne fra topiramamatstudierne, og dette kan være medvirkende til, at effekten af erenumab er underestimeret. For effektmålene ”50 % responderrate” og ”anfaldssværhedsgrad” ses ingen klinisk merværdi i forhold til topiramamat. For effektmålene ”livskvalitet” og ”frekvens af hovedpinedage” findes desuden ingen data til sammenligning af erenumab og topiramamat. For effektmålet ”bivirkninger” opnår erenumab en lille merværdi – dels på baggrund af de absolutte effektforskelle, hvor erenumab opnår den mindste klinisk relevante forskel for begge doser, men også på baggrund af de relative effektforskelle for erenumab 140 mg. Desuden er der lagt vægt på den kvalitative gennemgang af de samlede bivirkninger ved behandling med topiramamat. Dette giver anledning til en lille merværdi for effektmålet ”bivirkninger”. En sensitivitetsanalyse, der kun inkluderede patienter med kronisk migræne, antyder, at den gunstige effekt af erenumab i forhold til topiramamat på effektmålene ”frekvens af migrænedage” og ”behandlingsophør grundet bivirkninger” hovedsageligt er gældende for patienter med episodisk migræne. Fagudvalget finder dog ikke, at udfaldet af sensitivitetsanalysen påvirker merværdikategoriseringen, da analysen er forbundet med stor usikkerhed. Fagudvalget påpeger også, at behandling med topiramamat er en relativ tidskrævende proces for sundhedspersonale og patienten, idet der som regel er behov for dosisoptimering for at opnå en optimal dosis. Under hensyntagen til alle effektmål vurderer fagudvalget samlet set, at erenumab har en lille klinisk merværdi i forhold til topiramamat.

Tabel 7. Erenumab vs. topiramet

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Lille	Moderat
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	-
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ingen	Lav
Bivirkninger	Vigtig	Lille	Lav
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Lille	Lav

4. Lisinopril:

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver en **ikkedokumenterbar merværdi** for patienter med migræne sammenlignet med lisinopril (meget lav evidens kvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab opnår ingen merværdi vedrørende effektmålene ”frekvens af migrænedage” eller ”50 % responderrate” i forhold til lisinopril. Der foreligger ingen data, der muliggør en sammenligning af erenumab i forhold til lisinopril for de øvrige effektmål. Derfor har erenumab ikkedokumenterbar merværdi for disse effektmål. Samlet konkluderer fagudvalget således, at erenumab har ikkedokumenterbar merværdi i forhold til lisinopril, idet datamaterialet er for begrænset til at drage en entydig konklusion.

Tabel 8. Erenumab vs. lisinopril

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidens kvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Ingen	Lav
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	-
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Bivirkninger	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ikkedokumenterbar	Meget lav

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

I andet kliniske spørgsmål har fagudvalget sammenlignet erenumab med de eksisterende lægemidler, der tilbydes efter behandlingssvigt med antihypertensiva og topiramet. Det kliniske spørgsmål er:

Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med migræne, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med eksisterende standardbehandling?

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med amitriptylin (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med valproat (meget lav evidenskvalitet).

9.2.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af dette spørgsmål blev der identificeret 8 studier af patienter med migræne, hvor studiepopulationen gennemsnitligt har mindst fire migrænedage pr. måned: 2 studier med erenumab, 2 studier med amitriptylin og 4 studier med valproat.

- For erenumab er følgende 2 studier inkluderet: subgruppeanalysestudie 295 Ashina 2018 [7] og Reuter, 2018 [12].

- For amitriptylin er følgende 2 studier inkluderet: Couch, 2011 og Gonvalves, 2016 [26,27].

- For valproat er følgende 4 studier inkluderet: Freitag 2002, Jensen 1994, Klapper 1997 og Mathew 1995 [28–31].

Populationen og de væsentligste studiekaraktistika med betydning for vurderingen fremgår af appendix 1.

Fagudvalget vurderer, at baselinekaraktistika for studiepopulationerne i de inkluderede studier stemmer godt overens med den danske migrænepopulation.

Begge erenumabstudier inkluderede kun patienter med tidligere behandlingssvigt på et andet migræneforebyggende lægemiddel. For amitriptylinstudierne fremgår det ikke, om de inkluderede patienter tidligere har oplevet behandlingssvigt med andre præparater inden inklusion i studiet. For valproatstudierne er det nævnt, at patienter kunne have behandlingssvigt på op til to tidligere præparater, dog uden angivelse af hvor mange patienter, der havde oplevet behandlingssvigt på tidligere behandling(er). Det er fagudvalgets vurdering, at både amitriptylin og valproat normalt ikke gives som førstevalgspræparater, og det er derfor sandsynligt, at patienterne i studierne har oplevet behandlingssvigt på tidligere lægemidler inden opstart i behandling med et af disse to lægemidler. Derfor vurderer fagudvalget, at de inkluderede patienter både i erenumab- og komparatorstudierne generelt kan opfattes som patienter med mere svært behandlelig migræne, og at studierne således er relevante til besvarelse af dette kliniske spørgsmål vedrørende patienter med tidligere behandlingssvigt.

Ved gennemgang af metaanalyserne for de to komparatorer, der indgår i besvarelsen af dette kliniske spørgsmål, noterede fagudvalget ingen heterogenitet i metaanalyserne for de inkluderede effektmål.

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Frekvens af migrænedage – procentuelle reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Effektmålet beskriver reduktionen i antal migrænedage pr. måned og er af fagudvalget vurderet som værende kritisk. Idet der er stor variation blandt migrænepatienter i antal migrænedage pr. måned, blev den mindste klinisk relevante forskel fastsat som procentuel forskel i stedet for en numerisk værdi (et antal dage).

Sammenlignet med placebo gav erenumab 70 mg og 140 mg anledning til en reduktion i antallet af månedlige migrænedage på henholdsvis -2,70 dage [-4,20; -1,20] (1 studie) og -2,90 dage [-5,54; -0,26] (2 studier). De to komparatorer amitriptylin og valproat gav anledning til en reduktion på henholdsvis -1,1 dag [-1,5; -0,7] (1 studie) og -1,68 dage [-3,24, -0,13] (2 studier) sammenlignet med placebo.

Behandling med erenumab reducerer således frekvensen af månedlige migrænedage med yderligere 1,6-1,8 dage i forhold til amitriptylin og med yderligere 1-1,2 dage i forhold til valproat.

De numeriske effektforskelle er regnet som en procentuel reduktion ved hjælp af antagede hændelsesrater for patienter behandlet med hver af komparatorerne. De anvendte hændelsesrater er beregnet på baggrund af effekten fra studierne og er 5,0 og 4,2 migrænedage pr. måned for henholdsvis amitriptylin og valproat. Den beregnede procentuelle reduktion af migrænedage fremgår af tabel 9.

Idet effektmålet ”frekvens af migrænedage – procentuel reduktion af månedlige migrænedage” er et kontinuert effektmål, er det ikke muligt at beregne et relativt effektestimat, og effektmålet vurderes derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektestimater.

Tabel 9. Vurdering af klinisk merværdi: Frekvens af migrænedage – procentuelle reduktion af månedlige migrænedage

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Erenumab vs. amitriptyline (%-point)	Resultater: Erenumab vs. Valproat (%-point)
Absolutte forskelle	- 10 %-point	-32,0 [-63,0; -1,00] -36,0 [-89,4; 17,4]	-24,3 [-75,7; 27,1] -29,1 [-102; 43,8]
Evidensens kvalitet		Meget lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Vedrørende amitriptylin:

Baseret på den absolutte forskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en **lille merværdi** på effektmålet ”frekvens af migrænedage”, idet punktestimatet overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Fagudvalget bemærker, at konfidensintervallerne er brede, og der er dermed en betydelig usikkerhed omkring effektestimatet.

For dette effektmål er der udført en sensitivitsanalyse, som udelukkende inkluderer patienter med episodisk migræne. Estimatet for erenumab er baseret på studier med både episodisk og kronisk migræne, mens amitriptylinstudiet kun inkluderer patienter med episodisk migræne. Populationen fra erenumabstudierne har dermed som udgangspunkt en større sygdomsbyrde. Sensitivitsanalysen er udført for at udelukke, at

effektestimaterne i tabel 9 skyldes forskelle mellem studiepopulationerne for henholdsvis erenumab og amitriptylin snarere end en reel effektforskel. Sensitivitetsanalysen viser en forskel i reduktion af månedlige migrænedage for patienter med episodisk migræne behandlet med erenumab på -10,0 %-point [-33,4; 13,4] sammenlignet med behandling af samme patientpopulation med amitriptylin og viser dermed en noget mindre effektforskel mellem erenumab og amitriptylin, hvad angår månedlige migrænedage. Fagudvalget kan således ikke udelukke, at den lille kliniske merværdi, som er baseret på effektestimaterne i tabel 9, kan skyldes en forskel mellem patientpopulationerne for henholdsvis erenumabstudierne og amitriptylinstudiet fremfor en reel forskel i behandlingseffekt.

Under hensyntagen til sensitivitetsanalysen vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen merværdi** vedr. frekvens af migrænedage i forhold til amitriptylin (meget lav evidens kvalitet).

Vedrørende valproat:

Med valproat ses en månedlig reduktion af migrænedage på mellem 1-1,2 dage. Punkttestimatet for den procentuelle forskel i reduktion af migrænedage overstiger den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Konfidensintervallerne for effektestimaterne er meget brede, og det gør det vanskeligt at drage en entydig konklusion. Samlet vurderer fagudvalget derfor, at erenumab har **ingen merværdi** vedr. frekvens af migrænedage i forhold til valproat (lav evidens kvalitet).

For valproat er der udført en tilsvarende sensitivitetsanalyse som beskrevet under amitriptylin. Estimatet for effektforskellen fra sensitivitetsanalysen er på -1,90 %-point [-43,3; 47,1] og viser dermed en betydelig lavere reduktion i forskellen i antallet af migrænedage, end tilfældet er for analysen i tabel 9.

Sensitivitetsanalysen er behæftet som stor usikkerhed og vurderes af fagudvalget til ikke at have indflydelse på kategoriseringen for dette effektmål.

Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)

En ”50 % responderrate” er et udtryk for andelen af patienter, der som minimum opnår en halvering af deres migrænedage. Effektmålet beskriver andelen af patienter, der opnår forbedring (minimum halvering) af migrænedage uden nødvendigvis at opnå fuldstændig sygdomsfrihed.

Erenumab 70 mg gav i det inkluderede studie en relativ øgning af 50 % responderraten på OR 3,38 [1,79;6,4] sammenlignet med placebo. Erenumab 140 mg var anvendt i 2 studier og gav anledning til en samlet relativ øgning på OR 3,43 [2,18;5,38] sammenlignet med placebo. Behandling med amitriptylin medførte en relativ øgning på OR 2,50 [1,1;5,69] (1 studie) og valproat en øgning på OR 5,17 [2,41;11,12] (2 studier) sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

De absolutte effektforskelle mellem erenumab og de to komparatorer er herefter beregnet ud fra disse relative effektestimater. De absolutte effektforskelle er angivet som en procentuel forskel og blev beregnet ved hjælp af antagede hændelsesrater for effekten af behandlingen med hver af komparatorerne. De antagede hændelsesrater er beregnet på baggrund af effekterne i studierne. Her ses, at en andel på henholdsvis 0,390 og 0,489 af patientpopulationen opnår mindst en 50 % reduktion i månedlige migrænedage for henholdsvis amitriptylin og valproat. De beregnede procentuelle forskelle fremgår af tabel 10.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater: Erenumab vs. amitriptylin	Resultater: Erenumab vs. Valproat
Absolutte forskelle	5 %-point		7,37 [-15,59; 31,98] %-point 7,68 [-13,46; 30,09] %-point	-10,41 [-30,11; 13,96] %-point -10,11 [-28,21; 11,72] %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33 og risiko ≥ 5 %		
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11		
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. $\leq 1,00$	1,19 [0,60; 1,82] 1,20 [0,65; 1,77]	0,78 [0,38; 1,29] 0,79 [0,42; 1,24]
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
Evidensens kvalitet			Meget lav	Lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte og relative forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Vedrørende amitriptylin:

Baseret på den absolutte effektforskel på henholdsvis 7,4 og 7,7 %-point vurderer fagudvalget, at selvom erenumab overstiger den mindste klinisk relevante forskel, der i protokollen blev fastsat til forskel på 5 %-point i ”50 % responderrate”, så er konfidensintervallerne så brede, at dette effektestimat vurderes at være meget usikkert. Således vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med amitriptylin.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med amitriptylin, idet øvre og nedre grænse for konfidensintervallet er på hver side af 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** på effektmålet ”50 % responderrate” sammenlignet med amitriptylin (meget lav evidens kvalitet).

For dette effektmål er der udført en sensitivitetsanalyse, som udelukkende inkluderer patienter med episodisk migræne. Estimatet for erenumab er baseret på studier med både episodisk og kronisk migræne, mens amitriptylin studiet kun inkluderer patienter med episodisk migræne. Populationen fra erenumabstudierne har dermed som udgangspunkt en større sygdomsbyrde. Sensitivitetsanalysen er udført for at udelukke, at effektestimaterne i tabel 10 skyldes forskelle mellem studiepopulationerne for henholdsvis erenumab og amitriptylin snarere end en reel effektforskel. Sensitivitetsanalysen viser en forskel i ”50 % responderrate” på -7,39 %-point [-26,61; 43,76] til amitriptylins fordel, dog med et meget bredt konfidensinterval. Fagudvalget mener dermed, at det ikke kan udelukkes, at forskellen mellem studiepopulationerne har indflydelse på effektestimaternes retning og størrelse.

Vedrørende valproat:

Den absolutte effektforskel indikerer, at en lavere andel af patienter behandlet med erenumab opnår mindst 50 %-reduktion i antallet af migrænedage sammenlignet med valproat. Effektestimaterne er imidlertid behæftet med betydelig usikkerhed, og derfor vurderer fagudvalget, at baseret på den absolutte forskel har erenumab ingen klinisk merværdi sammenlignet med valproat.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi sammenlignet med valproat, idet den øvre og nedre grænse i konfidensintervallet ligger på hver sin side af 1.

Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har en **ingen klinisk merværdi** på effektmålet ”50 % responderrate” sammenlignet med valproat (lav evidenskvalitet).

For valproat er der udført en tilsvarende sensitivitetanalyse, som beskrevet under amitriptylin. Sensitivitetanalyse viser en absolut effektforskel på -6,21 %-point [-26,6; 44,9] og viser dermed umiddelbart ingen klinisk betydende gevinst for erenumab i forhold til valproat, som tilfældet også er for effektestimaterne i tabel 10.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er et centralt effektmål for migrænepatienter og er af fagudvalget vurderet som et kritisk effektmål. HIT-6 er et af de mest kendte spørgeskemaer til vurdering af livskvalitet blandt danske patienter. En reduktion af patientens score på spørgeskemaet er udtryk for forbedring i patientens livskvalitet.

I litteraturen er der angivet en mindste klinisk relevant forskel på -1,5 for patienter med episodisk migræne og -2,3 point for patienter med kronisk migræne i forhold til at vise en forbedret effekt af behandlingen. Dette effektmål er undersøgt hos patienter med migræne for erenumab, men ikke undersøgt for komparatorerne (amitriptylin, valproat). Dette effektmål kan således ikke bedømmes i forhold til amitriptylin eller valproat.

Fagudvalget vurderer, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til amitriptylin og valproat på effektmålet ”livskvalitet” for patienter med både episodisk og kronisk migræne.

Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles effekten af en forebyggende behandling ved reduktion af sværhedsgraden af migræne. Forbrug af smertestillende medicin anvendes som et surrogatmål, der indikerer, om et migræneanfald har mindst en moderat intensitet.

Vedrørende amitriptylin:

Dette effektmål er ikke opgjort i amitriptylin-studierne, og derfor er der ikke foretaget nogen komparativ analyse af dette effektmål mellem erenumab og amitriptylin. Fagudvalget vurderer derfor, at erenumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** på effektmålet ”anfaldssværhedsgrad” sammenlignet med amitriptylin.

Vedrørende valproat:

Novartis har leveret en komparativ analyse af erenumab sammenlignet med valproat, hvor oplysninger vedrørende forbrug af anfaldsmedicin udelukkende er baseret på et studie (Sarchielli et al, 2014), da de øvrige valproatstudier ikke rapporterer dette effektmål. Da fagudvalget har valgt at ekskludere dette studie, findes der ikke brugbar evidens for dette effektmål. Fagudvalget vurderer derfor, at erenumab har en **ikkedokumenterbar merværdi** på effektmålet ”anfaldssværhedsgrad” sammenlignet med valproat.

Bivirkninger (vigtig)

Forebyggende behandling af migræne med de gængse lægemidler afbrydes ofte på grund af bivirkninger. Det er derfor nødvendigt at kigge på bivirkninger, der medfører behandlingsophør. Herudover ønskede fagudvalget en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved forebyggende migrænebehandling, herunder sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

I den samlede vurdering af dette effektmål vil fagudvalget således inddrage både en kvantitativ vurdering i form af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger og en kvalitativ gennemgang af bivirkninger ved henholdsvis erenumab og komparatorerne.

Erenumab 70 mg gav i det inkluderede studie en relativ reduktion af andel patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger på OR 0,51 [0,02; 12,56] sammenlignet med placebo. Erenumab 140 mg, var anvendt i 2 studier og gav anledning til en relativ reduktion på OR 0,42 [0,04;4,04] sammenlignet med placebo. Behandling med amitriptylin medførte en reduktion på OR 0,54 [0,27;1,11] (1 studie) og valproat en relativ øgning i andel patienter som ophører pga. bivirkninger på OR 1,69 [0,91; 3,14] (5 studier) sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. I opgørelsen af den relative effektforskel i tabel 11 er OR omregnet til RR.

De absolutte effektforskelle mellem erenumab og de to komparatorer er beregnet ud fra de relative forskelle ved hjælp af antagede hændelsesrater for behandling med hver af komparatorerne. De antagede hændelsesrater er beregnet på baggrund af effekten fra studierne. De antagede hændelsesrater er beregnet til en andel på henholdsvis 0,067 og 0,188 af patienterne, der ophører med behandling grundet bivirkninger for henholdsvis amitriptylin og valproat. Den beregnede absolutte procentuelle forskel fremgår af tabel 11.

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater: Erenumab vs. amitriptylin	Resultater: Erenumab vs. valproat
Absolutte forskelle	5 %-point		-0,43 [-6,45; 57,52] %-point -1,47 [-6,19; 30,64] %-point	-3,43 [-9,44; 11,89] %-point -5,93 (-10,26; 5,73] %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko ≥ 5 %		
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90		
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00		
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	0,93 [0,04; 9,58] 0,78 [0,08; 5,57]	0,72 [0,24; 1,96] 0,52 [0,17; 1,46]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00		
Evidensens kvalitet			Meget lav	Meget lav

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte og relative forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Vedrørende amitriptylin:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger” sammenlignet med amitriptylin, idet effekttestimatet ikke overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 5 %-point.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”bivirkninger der medfører behandlingsophør” sammenlignet med amitriptylin idet øvre og nedre grænse i konfidensintervallet er på hver sin side af 1.

Vedrørende valproat:

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger” sammenlignet med valproat, idet effekttestimatet for erenumab 70 mg ikke overstiger den mindste kliniske relevante forskel på 5 %-point. Punkttestimatet på -5,9 %-point for erenumab 140 mg antyder, at erenumab medfører en klinisk relevant reduktion i andelen af patienter som ophører med behandling grundet bivirkninger sammenlignet med valproat. På baggrund af det brede konfidensinterval har fagudvalget dog valgt ikke at lægge vægt på dette estimat.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi på effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger” sammenlignet med valproat idet øvre og nedre grænse i konfidensintervallet er på hver sin side af 1.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

Fagudvalget har desuden bedt om en kvalitativ gennemgang af de hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med erenumab og komparatorerne, herunder bivirkninger i form af sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

For erenumab vides, at flere end 2.500 patienter (mere end 2.600 patientbehandlingsår) er blevet behandlet med erenumab i de kliniske registreringsstudier. Af disse blev flere end 1.300 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumab behandling som placebo.

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkrampe (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad. Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i hæmatologiske laboratorieværdier, EKG eller andre vitale tegn.

Der sås ingen øget forekomst af sedation, svimmelhed, vægtøgning eller affektive symptomer hos patienter med erenumab i forhold til placebo. Det skal dog noteres, at behandlingen med erenumab stadigvæk er relativ ny og at langtidsresultaterne stadigvæk er ukendte.

I de kliniske studier var incidensen af udvikling af anti-erenumab-antistoffer i den dobbeltblindede behandlingsfase 6,3 % (56/884) blandt de forsøgspersoner, der fik en 70 mg dosis af erenumab (hvor 3 af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro), og 2,6 % (13/504) blandt de forsøgspersoner, der fik en 140 mg dosis af erenumab (hvor ingen af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro). Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.

Det skal her noteres, at patienter med betydelige kardiovaskulære sygdomme blev ekskluderet fra erenumab-studierne pga. den potentielle risiko for kardiovaskulære hændelser eftersom erenumab virker karkontraherende. Ligeledes er der noteret en tendens til en øgning i blodtrykket hos patienter inkluderet i de ublindede erenumabforlængelsesfasestudier, uden at der dog er statistisk signifikans.

Det ene erenumabstudie (Sun, 2016) fortsætter i et ublindt forlængelsesfasestudie, hvor interim resultaterne viser, at erenumab fortsætter med samme bivirkningsprofil [37]. 3,8 % af patienterne i studiet oplevede en alvorlig bivirkning over en periode på 64 uger, og 2,5 % ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger.

Komparatorerne amitriptylin og valproat er velkendte lægemidler i klinikken, som er forbundet med en række bivirkninger. Det er fagudvalgets vurdering at behandlingsophør med amitriptylin og valproat oftest skyldes bivirkninger snarere end manglende effekt.

Vedrørende amitriptylin:

Amitriptylin har en del (meget) almindelige bivirkninger, herunder aggression, konfusion, søvnighed, tremor, svimmelhed, hovedpine, døsigthed, taleforstyrrelser, opmærksomhedsforstyrrelse, smagsforstyrrelser, paræstesi, ataksi, akkommodationsforstyrrelser, mydriasis, hjertebanken, hjerterytmeforstyrrelser, ortostatisk hypotension, mundtørhed, forstoppelse, kvalme, hyperhidrose, vandladningsforstyrrelser og træthed [42]. Fagudvalget vurderer, at især bivirkninger i form af vægtøgning, mundtørhed med deraf følgende cariesdannelse samt træthed og påvirkning af korttidshukommelsen er de hyppigst bivirkninger hos migrænepatienter, der behandles med amitriptylin. Fagudvalget mener i øvrigt ikke at konfusion er en særlig hyppig bivirkning hos migrænepatienter der behandles med amitriptylin.

Behandling med amitriptylin er behæftet med mange bivirkninger jævnfør den kvalitative beskrivelse af bivirkningsprofilen for amitriptylin. Disse bivirkninger kan være til stor gene for patienten, selvom de ikke nødvendigvis medfører behandlingsophør. Derfor vurderer fagudvalget samlet set, til trods for at de relative og absolutte effektforskellig ikke viste nogen merværdi, at erenumab har **lille klinisk merværdi** på effektmålet ”bivirkninger” sammenlignet med amitriptylin (meget lav evidenskvalitet).

Vedrørende valproat:

Valproat har en del (meget) almindelige bivirkninger herunder anæmi, trombocytopeni, tremor, kramper, somnolens, hukommelsessvækkelse, hovedpine, nystagmus, svimmelhed, døvhed, opkastning, mavesmerter, hyponatriæmi, vægtøgning/vægttab, forøget/nedsat appetit, forvirring, hallucinationer og aggression [43]. Fagudvalget vurderer, at vægtøgning, tremor og træthed er de vigtigste bivirkninger, der ses hos migrænepatienter, der behandles med valproat, og for kvinder i den fødedygtig alder er især udvikling af PCOS en særlig vigtig bivirkning.

Behandling med valproat er behæftet med mange bivirkninger jævnfør den kvalitative beskrivelse af bivirkningsprofilen for valproat. Disse bivirkninger kan være til stor gene for patienten, selvom de ikke nødvendigvis medfører behandlingsophør. Derfor vurderer fagudvalget samlet set, til trods for at de relative og absolutte effektforskellig ikke viste nogen merværdi, at erenumab har **lille klinisk merværdi** på effektmålet ”bivirkninger” sammenlignet med valproat (meget lav evidenskvalitet).

Frekvens af hovedpinedage (vigtig)

Patienter med kronisk migræne har ≥ 15 hovedpinedage om måneden, heraf mindst 8 dage som migrænehovedpine, resten som non-migrænehovedpine, oftest spændingshovedpine. Ved monitorering af behandlingseffekt af den forebyggende behandling hos patienter med kronisk migræne er det et centralt element at vurdere effekten af den forebyggende behandling på øvrig non-migrænehovedpine.

Fagudvalget havde fastsat en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point på reduktion af månedlige hovedpinedage. Effektmålet er ikke blevet undersøgt i studierne for erenumab, og derfor er der ikke blevet foretaget nogen komparativ analyse. Det er således ikke muligt at udtale sig om erenumabs effekt på frekvens af hovedpinedage i forhold til henholdsvis amitriptylin og valproat i dette kliniske spørgsmål.

Fagudvalget vurderer, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til amitriptylin og valproat vedr. frekvens af hovedpinedage for patienter med både episodisk og kronisk migræne.

9.2.3 Evidensens kvalitet

1. Amitriptylin:

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af migrænepatienter med erenumab og amitriptylin er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidenskvalitet skyldes, at effektestimater for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effektestimater ses brede konfidensintervaller. Disse forhold medfører, at der samlet set nedgraderes til lav evidenskvalitet. Idet der derudover er tale om en indirekte sammenligning, nedgraderes evidensens kvalitet yderligere til en meget lav evidenskvalitet.

2. Valproat:

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af migrænepatienter med erenumab og valproat er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidenskvalitet skyldes, at effektestimater for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effektestimater ses brede konfidensintervaller. Disse forhold medfører, at der samlet set nedgraderes til lav evidenskvalitet. Idet der derudover er tale om en indirekte sammenligning, nedgraderes evidensens kvalitet yderligere til en meget lav evidenskvalitet.

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

1. Amitriptylin:

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med migræne sammenlignet med amitriptylin (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab medfører ingen klinisk merværdi i forhold til amitriptylin for effektmålene ”frekvens af migrænedage” og ”50 %-responderrate”. Fagudvalget har lagt vægt på resultatet af sensitivitetsanalyserne og anser resultatet af disse som værende mere troværdige i forhold til disse to effektestimater, da studiepopulationerne i sensitivitetsanalyserne er mere sammenlignelige hvad angår sygdomsbyrde. Vedrørende effektmålet ”bivirkninger” ses ingen klinisk merværdi af erenumab i forhold til amitriptylin i den kvantitative vurdering af ”behandlingsophør grundet bivirkninger”. Derimod vurderer fagudvalget, at den kvalitative gennemgang af de samlede bivirkninger ved amitriptylin giver anledning til, at erenumab samlet set får en lille klinisk merværdi i forhold til amitriptylin på effektmålet ”bivirkninger”. For effektmålene ”livskvalitet”, ”anfaldssværhedsgrad” og ”frekvens af hovedpinedage” findes ingen data til sammenligning af erenumab med amitriptylin. Fagudvalget vurderer således, at erenumab samlet set har ingen klinisk merværdi i forhold til amitriptylin.

Tabel 12. Erenumab vs. amitriptylin

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Ingen	Meget lav
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Ingen	Meget lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	-
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Bivirkninger	Vigtig	Lille	Meget lav
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

2. Valproat

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver **ingen klinisk merværdi** for patienter med **migræne** sammenlignet med valproat (meget lav evidenskvalitet).

Fagudvalget vurderer, at erenumab medfører ingen klinisk merværdi i forhold til valproat for effektmålene ”frekvens af migrænedage” og ”50 % responderrate”. Denne konklusion blev underbygget af to sensitivitetsanalyser. Vedrørende effektmålet ”bivirkninger” ses ingen merværdi af erenumab i forhold til valproat i den kvantitative vurdering af ”behandlingsophør grundet bivirkninger”. Derimod vurderer fagudvalget, baseret på den kvalitative gennemgang af de samlede bivirkninger ved valproat, at erenumab har en lille klinisk merværdi i forhold til valproat for effektmålet ”bivirkninger”. For effektmålene ”livskvalitet”, ”anfaldssværhedsgrad” og ”frekvens af hovedpinedage” findes ingen data til sammenligning af erenumab i forhold til valproat. Der ses således ingen klinisk merværdi af erenumab sammenlignet med valproat på de kritiske effektmål. Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi i forhold til valproat.

Tabel 13. Erenumab vs. valproat

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Ingen	Lav
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Ingen	Lav
Livskvalitet	Kritisk	Ikkedokumenterbar	-
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Bivirkninger	Vigtig	Lille	Meget lav
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Ingen	Meget lav

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

I det tredje kliniske spørgsmål har fagudvalget vurderet behandling af patienter med kronisk migræne med erenumab efter behandlingssvigt inden for to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika). Det kliniske spørgsmål er:

*Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med **kronisk migræne**, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med botulinum type A toxin?*

Fagudvalget vurderer, at erenumab til patienter med **kronisk migræne** giver en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin (meget lav evidenskvalitet).

9.3.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af dette spørgsmål blev der identificeret 4 studier af patienter med migræne, som har mindst fire migrænedage pr. måned: 1 studie med erenumab og 3 studier med botulinum type A toxin.

- For erenumab er følgende studie inkluderet: subgruppeanalysestudie 295 af Ashina 2018 [7]. Desuden subgruppeanalyse af Tepper 2017 (Lanteri-Minet M, abstract september 2018), som kun er blevet anvendt til effektmålet "livskvalitet, HIT-6" [8].

- For botulinum type A toxin er følgende 3 studier inkluderet: Aurora 2010, Diener 2010 og Freitag 2008 [33,35,36].

Populationen og de væsentligste studiekarakteristika med betydning for vurderingen fremgår af appendix 1.

Fagudvalget vurderer at baseline karakteristika på studiepopulation i de inkluderede studier stemmer godt overens med den danske migrænepopulation. Som tidligere beskrevet under afsnittet "Baggrund", har en del patienter såkaldt "medicinoverforbrugshovedpine" (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende lægemidler), hvor behandlingen først og fremmest består af udtræning af deres medicinoverforbrug og ikke yderligere tillæg af forebyggende behandling. Fagudvalget bemærker, at alle inkluderede studier i dette

kliniske spørgsmål har inkluderet patienter med medicinoverforbrug. Jævnfør retningslinjerne fra IHS¹ er det acceptabelt at inkludere disse patienter i kliniske studier, som undersøger effekten af et migræneforebyggende lægemiddel. Dette er dog under forudsætning af, at patienterne er stratificerede ift. deres medicinforbrug [44]. Alle inkluderede studier i dette kliniske spørgsmål har stratificeret patienterne ift. deres medicinforbrug, og dermed anser fagudvalget det rimeligt at anvende studierne til besvarelse af dette kliniske spørgsmål.

De inkluderede patienter i erenumabstudiet har alle oplevet behandlingssvigt på tidligere migræneforebyggende behandlinger. For botulinum type A toxin-studierne fremgår antallet af tidligere behandlingssvigt ikke eksplicit. I studiet indgår en andel af behandlingsnaive patienter (ca. 1/3). For andelen af patienter som tidligere har anvendt forebyggende behandling vurderer fagudvalget, at det er rimeligt at antage at disse patienter har oplevet behandlingssvigt på flere tidligere behandlinger, idet man i dansk klinisk praksis aldrig vil tilbyde patienter behandling med botulinum type A toxin, hvis ikke de har testet og oplevet behandlingssvigt på mindre invasive behandlinger først. Da placebo-responset kan variere med antallet af tidligere behandlingssvigt og formentlig er lavere hos patienter som tidligere har oplevet flere behandlingssvigt, kan effektestimaterne fra botulinum type A toxin-studierne muligvis være underestimeret.

Fagudvalget bemærker, at opfølgningstiden i botulinum type A toxin-studierne er 24 uger mod 12 uger i erenumab studierne. I de ublindede forlængelsesfase studier med erenumab hos patienter med både episodisk og kronisk migræne tyder data på, at effekten af erenumab kan akkumulere over tid [37,45]. Dette betyder, at de effektestimater som for erenumab ligger til grund for vurderingen, muligvis kan være underestimeret.

Ved gennemgang af de metaanalyser, som ansøger har udført forud for den indirekte sammenligning i besvarelse af dette kliniske spørgsmål, er der ingen heterogenitet for de analyserede effektmål.

9.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som hhv. kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Frekvens af migrænedage – procentuelle reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Effektmålet beskriver reduktionen i antal migrænedage pr. måned, og er af fagudvalget vurderet som værende kritisk. Idet der er stor variation blandt migrænepatienter i antal migrænedage pr. måned, blev den mindste klinisk relevante forskel fastsat som procentuel forskel i stedet for i en numerisk værdi (et antal dage).

Det eneste inkluderede studie for erenumab viser en reduktion i antallet af migrænedage pr. måned på -2,70 dage [-4,20; -1,20] og -4,30 dage [-5,80; -2,80] sammenlignet med placebo for henholdsvis 70 mg og 140 mg. Baseret på en samlet analyse fra de to inkluderede studier med botulinum type A toxin ses en reduktion på -2,0 dage [-2,67; -1,27] i antallet af månedlige migrænedage sammenlignet med placebo.

Behandling med erenumab reducerer således frekvensen af månedlige migrænedage med yderligere 0,7 dage (70 mg) eller yderligere 2,3 dage (140 mg) i forhold til botulinum type A toxin.

De absolutte effektforskelle er omregnet til procentuel reduktion ved hjælp af en antaget hændelsesrate for behandling med botulinum type A toxin. Den antagede hændelsesrate er beregnet på baggrund af effekten i

¹ IHS: International Headache Society

studierne og er 11 migrænedage pr. måned ved behandling med botulinum type A toxin. Den beregnede procentuelle reduktion fremgår af tabel 14.

Idet effektmålet ”frekvens af migrænedage – procentuel reduktion af månedlige migrænedage” er et kontinuert effektmål, er det ikke muligt at beregne et relativt effektestimater, og effektmålet vurderes derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektestimater.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: Frekvens af migrænedage – procentuelle reduktion af månedlige migrænedage

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Erenumab vs botulinum type A toxin (%-point)
Absolutte forskelle	- 10%-point	-6,36 [-21,5;8,73] -20,9 [-36,0;-5,82]
Evidensens kvalitet	Meget lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Den næste kolonne indeholder data på de absolutte forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Baseret på den absolutte effektforskel ses, at punktestimatet for sammenligningen mellem erenumab 70 mg og botulinum type A toxin ikke når den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Punktestimatet på -20,9 %-point for sammenligningen med erenumab 140 mg ligger betydeligt højere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel, og effektforskellen er statistisk signifikant. Som nævnt tidligere har fagudvalget valgt at vurdere resultaterne for de to doser samlet og dermed ikke differentiere den kliniske merværdi for de to doser. Dette skyldes, at man i klinisk praksis tilpasser dosis til patientens respons, således at visse patienter forventes at udvise respons med erenumab 70 mg, mens andre har brug for 140 mg. Fagudvalget vurderer derfor, med udgangspunkt i effekten for erenumab 140 mg, at erenumab har en **lille klinisk merværdi på effektmålet** ”frekvens af migrænedage” (meget lav evidens kvalitet).

Frekvens af migrænedage - andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)

En ”50 % responderrate” er et udtryk for andelen af patienter, der som minimum opnår en halvering af deres migrænedage. Effektmålet beskriver andelen af patienter, der opnår forbedring (minimum halvering) af migrænedage uden nødvendigvis at opnå fuldstændig sygdomsfrihed.

Erenumab 70 mg gav i det inkluderede studie en relativ øgning af 50 % responderraten på OR 3,38 [1,79;6,4] sammenlignet med placebo. Erenumab 140 mg gav i samme studie anledning til en relativ øgning på OR 4,26 [2,27;7,99] sammenlignet med placebo. Behandling med botulinum type A toxin medførte en øgning på OR 1,63 [1,32;2,02] sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. I den relative effektforskel, som er angivet i tabel 15, er OR omregnet til RR.

De absolutte effektforskelle er herefter beregnet ud fra disse relative effektestimater. De absolutte effektforskelle er angivet som en procentuel forskel og blev beregnet ved hjælp af en antaget hændelsesrate for effekten af behandlingen med botulinum type A toxin. Den antagede hændelsesrate er beregnet på baggrund af effekterne i studierne. Her ses en andel på 0,483 af patienter, der opnår mindst en 50% reduktion i månedlige migrænedage for botulinum type A toxin. Den beregnede procentuelle forskel fremgår af tabel 15.

Tabel 15. Vurdering af klinisk merværdi: Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår \geq 50 % reduktion af månedlige migrænedage

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater: Erenumab vs. botulinum type A toxin
Absolutte forskelle	5 %-point		17,64 [1,42; 30,83] %-point 22,59 [7,31; 34,27] %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Nedre konf.gr. > 1,33 og risiko \geq 5 %	
	Vigtig merværdi	Nedre konf.gr. > 1,11	1,47 [1,15; 1,71]
	Lille merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	1,36 [1,03; 1,64]
	Ingen merværdi	Nedre konf.gr. \leq 1,00	
	Negativ merværdi	Øvre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. De næste kolonner indeholder data på de absolutte og relative forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har en vigtig klinisk merværdi i forhold til botulinum type A toxin, idet punktestimaterne for både erenumab 70 mg og 140 mg ligger betydeligt højere end den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point. For erenumab 140 mg ligger hele konfidensintervallet over den mindste klinisk relevante forskel.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab 70 mg har en lille klinisk merværdi, mens erenumab 140 mg har en vigtig klinisk merværdi på effektmålet ”50% responderrate”.

Samlet vurderer fagudvalget, at erenumab har en **vigtig klinisk merværdi** på effektmålet ”50 % responderrate” (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget vægter de markante absolutte effektforskelle som sammen med de relative effektforskelle giver anledning til den samlede kategori.

Livskvalitet (kritisk)

Livskvalitet er et centralt effektmål for migrænepatienter og er af fagudvalget vurderet som et kritisk effektmål. HIT-6 er et af de mest kendte spørgeskemaer til vurdering af livskvalitet blandt danske patienter. En reduktion af patientens score på spørgeskemaet er udtryk for forbedring i patientens livskvalitet.

I litteraturen er der angivet en mindste klinisk relevant forskel på -2,3 point for patienter med kronisk migræne i forhold til at vise en forbedret effekt af behandlingen.

Idet livskvalitet er et kontinuert effektmål, er det ikke muligt at beregne en relativ risiko, og effektmålet vurderes derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektestimater.

Tabel 16: Vurdering af klinisk merværdi: livskvalitet baseret på HIT-6

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater: Erenumab vs. botulinum type A toxin (%-point)
Absolutte forskelle	-2,3 point	-1,50 [-3,31;0,31] -1,30 [-3,07;0,47]
Evidensens kvalitet	Lav	

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Den næste kolonne indeholder data på de absolutte forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Baseret på den absolutte effektforskel ses, at punktestimaterne på henholdsvis -1,5 point og -1,3 point for sammenligningen mellem erenumab 70 mg/erenumab 140 mg og botulinum type A toxin ikke overstiger den mindste klinisk relevante forskel på -2,3 point. Derfor vurderer fagudvalget, at erenumab har **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin for effektmålet ”livskvalitet” (lav evidens kvalitet)

Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles effekten af en forebyggende behandling ved reduktion af sværhedsgraden af migræne. Forbrug af smertestillende medicin anvendes som et surrogatmål, der indikerer, om et migræneanfald har mindst en moderat intensitet.

Dette effektmål er opgjort på forskellige måder i erenumabstudierne sammenlignet med botulinum type A toxin-studierne. I botulinum type A toxinstudierne er dette effektmål opgjort som antal dage med forbrug af al smertestillende medicin, herunder ikkemigrænespecifikke analgetika (f.eks. paracetamol, acetylsalicylsyre, NSAID etc.). Forbruget af migræne-specifikke analgetika er opgjort som samlet indtag af triptaner (afspejler ikke nødvendigvis dage). Erenumabstudierne opgør kun forbrug af migrænespecifikke lægemidler (f.eks. triptaner og ergotamin). En ændring i forbruget af migrænespecifikke analgetika er ikke direkte forbundet med en ændring i forbruget af øvrige analgetika, idet patienter med migræne kan anvende både migræne-specifikke analgetika og øvrige analgetika hver for sig eller samtidigt afhængigt af migrænenes sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer derfor, at effektestimaterne fra den endelige ansøgning ikke kan anvendes i vurderingen af erenumab, da estimaterne for erenumab og botulinum type A toxin udtrykker to forskellige ting.

Fagudvalget vurderer derfor, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til botulinum type A toxin for patienter med kronisk migræne, hvad angår anfaldssværhedsgrad.

Bivirkninger der medfører behandlingsophør (vigtig)

Forebyggende behandling af migræne med de gængse lægemidler afbrydes ofte på grund af bivirkninger. Det er derfor nødvendigt at kigge på bivirkninger, der medfører behandlingsophør. Herudover ønskede fagudvalget en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved forebyggende migrænebehandling, herunder sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

I den samlede vurdering af dette effektmål vil fagudvalget således inddrage både en kvantitativ vurdering i form af patienter, som ophører med behandling grundet bivirkninger, og en kvalitative gennemgang af bivirkninger ved henholdsvis erenumab og botulinum type A toxin.

Erenumab gav i det inkluderede studie en relativ reduktion i andel patienter, som ophører med behandlingen grundet bivirkninger på OR 0,51 [0,02; 12,56] sammenlignet med placebo (samme effektestimat for begge

doser). Behandling med botulinum type A toxin medførte en relativ stigning i andel af patienter, som ophører behandlingen grundet bivirkninger, på OR 3,92 [1,46;10,57] sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. I opgørelsen af den relative effektforskel i tabel 17 er OR omregnet til RR.

De absolutte effektforskelle er beregnet ud fra de relative forskelle ved hjælp af en antaget hændelsesrate for behandling med botulinum type A toxin. Den antagede hændelsesrate er beregnet på baggrund af effekterne i studierne og er beregnet til en andel på 0,014 af patienterne, der ophører med behandlingen grundet bivirkninger. Den beregnede absolutte forskel fremgår af tabel 17.

Tabel 17. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør grundet bivirkninger

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering		Resultater Erenumab vs. botulinum type A toxin
Absolutte forskelle	-5 %-point		-1,22 [-1,39; 3,61] %-point -1,22 [-1,39; 3,61] %-point
Relative forskelle	Stor merværdi	Øvre konf.gr. < 0,75 og risiko ≥ 5 %	
	Vigtig merværdi	Øvre konf.gr. < 0,90	
	Lille merværdi	Øvre konf.gr. < 1,00	
	Ingen merværdi	Øvre konf.gr. ≥ 1,00	0,13 [0,004; 3,58] 0,13 [0,004; 3,58]
	Negativ merværdi	Nedre konf.gr. > 1,00	
Evidensens kvalitet	Meget lav		

Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Den næste kolonne indeholder data på de absolutte og relative forskelle inklusive 95 % konfidensinterval, som indgår i Medicinrådets vurdering. Resultater for erenumab 70 mg fremgår med rødt, mens resultater for 140 mg fremgår med blå.

Baseret på den absolutte effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen merværdi i forhold til botulinum type A toxin på effektmålet ”behandlingsophør grundet bivirkninger”, idet den mindste klinisk relevante forskel på 5 %-point ikke opnås.

Baseret på den relative effektforskel vurderer fagudvalget, at erenumab har ingen klinisk merværdi vedr. behandlingsophør grundet bivirkninger, idet øvre og nedre grænse i konfidensintervallet er på hver sin side af 1.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

Fagudvalget har bedt om en kvalitativ gennemgang af de hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med erenumab og komparatorerne, herunder bivirkninger i form af sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

For erenumab vides, at flere end 2.500 patienter (mere end 2.600 patientbehandlingsår) er blevet behandlet med erenumab i de kliniske registreringsstudier. Af disse blev flere end 1.300 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumabbehandling som ved placebo.

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad. Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i hæmatologiske laboratorieværdier, EKG eller andre vitale tegn.

Der sås ingen øget forekomst af sedation, svimmelhed, vægtøgning eller affektive symptomer hos patienter med erenumab i forhold til placebo. Det skal dog noteres, at behandlingen med erenumab stadigvæk er relativ ny, og at langtidsresultaterne stadigvæk er ukendte.

I de kliniske studier var incidensen af udvikling af anti-erenumab-antistoffer i den dobbeltblindede behandlingsfase 6,3 % (56/884) blandt de forsøgspersoner, der fik en 70 mg dosis af erenumab (hvor 3 af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro), og 2,6 % (13/504) blandt de forsøgspersoner, der fik en 140 mg dosis af erenumab (hvor ingen af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro). Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.

Det ene af erenumabs studier (Sun, 2016) fortsætter i et ublindt forlængelsesfasestudie, hvor interimresultaterne viser, at erenumab fortsætter med at have samme bivirkningsprofil [37]. 3,8 % af patienterne i studiet oplevede en alvorlig bivirkning over en periode på 64 uger, og 2,5 % ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger.

Botulinum type A toxin er et relativt velkendt lægemiddel i klinikken (godkendt til kronisk migræne i Danmark i 2015). I kliniske studier med kronisk migræne var incidensen af bivirkninger 26 % efter første behandling, hvorefter incidensen faldt til 11 % efter anden behandling. I reglen optræder uønskede hændelser inden for de første få dage efter injektionen, og selv om de generelt er kortvarige, kan nogle vare ved i flere måneder og i sjældne tilfælde endnu længere. For patienter med kronisk migræne, som behandles med botulinum type A toxin, er følgende bivirkninger almindelige: hovedpine, migræne, facialisparese, ptose, pruritus, udslæt, nakkesmerter, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletal stivhed, muskelspasmer, muskelstramhed, muskelsvaghed og smerter på injektionsstedet [46]. Fagudvalget vurderer, at især muskelsvaghed med påvirkning af tygge- og synkefunktionen samt ptose er relativt hyppige bivirkninger i forbindelse med behandling med botox.

Samlet vurderer fagudvalget, baseret på både den kvantitative vurdering af behandlingsophør grundet bivirkninger og den kvalitative gennemgang af bivirkninger for erenumab og botulinum type A toxin, at erenumab har en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin (meget lav evidenskvalitet).

Frekvens af hovedpinedage (vigtig)

Patienter med kronisk migræne har ≥ 15 hovedpinedage om måneden, heraf mindst 8 dage som migrænehovedpine, resten som non-migrænehovedpine, oftest spændingshovedpine. Ved monitorering af behandlingseffekt af den forebyggende behandling hos patienter med kronisk migræne er det et centralt element at vurdere effekten af den forebyggende behandling på øvrig non-migrænehovedpine.

Fagudvalget har fastsat en mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point på reduktion af månedlige hovedpinedage. Effektmålet er ikke blevet undersøgt i studierne med erenumab, og derfor er der ikke foretaget en komparativ analyse. Det er således ikke muligt at udtale sig om erenumabs effekt på frekvens af hovedpinedage sammenlignet med botulinum type A toxin i dette kliniske spørgsmål.

Fagudvalget vurderer, at erenumab har **ikkedokumenterbar merværdi** i forhold til botulinum type A toxin vedr. reduktion i frekvens af hovedpinedage for patienter med kronisk migræne.

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling af patienter med kronisk migræne med erenumab og botulinum type A toxin er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidenskvalitet skyldes, at effektestimater for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effektestimater ses brede konfidensintervaller. Disse forhold medfører derfor, at der samlet set nedgraderes til lav evidenskvalitet. Idet der derudover er tale om en indirekte sammenligning, nedgraderes evidensens kvalitet yderligere, så den samlet er meget lav.

9.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne giver en **lille klinisk merværdi** for patienter med **kronisk migræne** (meget lav evidenskvalitet) sammenlignet med behandling med botulinum type A toxin. Vurderingen baseres på, at behandling med erenumab medfører en reduktion på op til 2,3 dage i månedlige migrænedage i forhold til botulinum type A toxin, hvilket fagudvalget vurderer som en lille klinisk merværdi. Desuden medførte erenumab en øgning af ”50 % responderraten”, der overgik den fastsatte mindste klinisk relevante forskel betydeligt. Også i relative tal opnåede erenumab en klinisk merværdi for dette effektmål, og fagudvalget vurderer, at erenumab tilbyder en vigtig klinisk merværdi på dette effektmål. For effektmålet ”bivirkninger” opnåede erenumab en lille klinisk merværdi på baggrund af den kvalitative beskrivelse af bivirkningerne. For effektmålet ”livskvalitet” ses ingen klinisk merværdi af erenumab i forhold til botulinum type A toxin. For effektmålene ”anfaldssværhedsgrad” og ”frekvens af hovedpinedage” findes der ikke data, som muliggør en sammenligning. Samlet set vurderer fagudvalget, med baggrund i den lille kliniske merværdi for det kritiske effektmål ”frekvens af migrænedage”, en vigtig klinisk merværdi for effektmålet ”50 % responderrate” og en lille klinisk merværdi for effektmålet ”bivirkninger”, at erenumab har en lille klinisk merværdi i forhold til botulinum type A toxin. Fagudvalget har ved den samlede kategorisering desuden lagt vægt på den enklere administration af erenumab, som sker subkutant sammenlignet med den intramuskulære administration af botulinum type A toxin, hvilket vurderes at medføre færre gener for patienten.

Tabel 18. Erenumab vs. botulinum type A toxin

Effektmål	Vigtighed	Merværdi	Evidenskvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Lille	Meget lav
Frekvens af migrænedage – Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Vigtig	Vigtig	Meget lav
Livskvalitet	Kritisk	Ingen	Lav
Anfaldssværhedsgrad	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Bivirkninger	Vigtig	Lille	Meget lav
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Ikkedokumenterbar	-
Samlet vurdering		Lille	Meget lav

10 Øvrige overvejelser

Fagudvalget vil gøre opmærksom på, at halveringstiden for erenumab på ca. 28 dage er betydeligt længere, end tilfældet er for de fleste andre migræneforebyggende lægemidler. Da der normalt anbefales pausering af migræneforebyggende lægemidler hver 6.-12.måned for at vurdere om der fortsat findes behov for behandling, skal den behandlende neurolog således være opmærksom på behovet for en længere pause ved behandling med erenumab pga. den længere halveringstid.

Fagudvalget vil endnu engang understrege, at migrænepatienter med medicinoverbrug af akut anfaldsbehandling først skal være ude af deres medicinoverforbrug, inden de kan komme i betragtning til forebyggende migrænebehandling. Dette skyldes, at medicinoverforbrug af akut anfaldsmedicin i sig selv kan medføre forværring af migræne/hovedpine.

Fagudvalget anbefaler, at ordinationen af erenumab begrænses til specialiserede kliniske enheder med særlig erfaring i behandling af hovedpine. Dette skyldes, at erenumab er et nyt lægemiddel, hvor langtidsbivirkninger ikke er kendte. Ved at ordinationen af erenumab begrænses til specialiserede kliniske enheder med særlig erfaring i behandling af hovedpine, sikrer man, at der sker en mere systematisk registrering af eventuelle langtidsbivirkninger.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned, giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **propranolol**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **candesartancilexetil**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med **topiramet**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med **lisinopril**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Fagudvalget vurderer samlet, at erenumab ikke medfører en klinisk merværdi sammenlignet med gruppen af antihypertensiva (propranolol, candesartancilexetil og lisinopril), men en lille klinisk merværdi i forhold til topiramet. Behandling med erenumab medførte en mindre reduktion i ”frekvens af migrænedage”, men gav ikke anledning til, at en større andel af patienterne (minimum 50 % reduktion i antallet af månedlige migrænedage) responderede på behandlingen. I sammenligningen med topiramet har fagudvalget vægtet den lille kliniske merværdi, hvad angår bivirkninger, hvilket giver anledning til den samlede kategorisering for denne komparator.

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger, giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **amitriptylin**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med **valproat**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

For denne population blev erenumab vurderet til forebyggende behandling af migræne hos den del af migrænepopulationen, der tidligere har oplevet behandlingssvigt på mindst to andre migræneforebyggende lægemidler. Erenumab er således sammenlignet med amitriptylin og valproat. Fagudvalget vurderer samlet, på tværs af de to komparatorer, at erenumab ikke medfører en klinisk merværdi, da der udelukkende er en lille klinisk merværdi for effektmålet ”bivirkninger”. Denne blev baseret på den kvalitative gennemgang af bivirkninger, som viste en relativ gunstig bivirkningsprofil for erenumab sammenlignet med amitriptylin og valproat. For de øvrige effektmål, herunder de kritiske effektmål, sås enten ingen eller en ikkedokumenterbar merværdi.

Fagudvalget vurderer, at erenumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage/måned hvoraf mindst 8 dage er med migræne) og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger, giver en:

- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med **botulinum type A toxin**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Denne del af migrænepopulationen er kendetegnet ved at være svært ramt af migræne, da der er tale om patienter med kronisk migræne og tidligere behandlingssvigt på mindst to andre forebyggende migrænebehandlinger. Erenumab medførte en relevant reduktion i ”frekvens af migrænedage” samt en øgning af ”50 % responderraten” i forhold til botulinum type A toxin. Dette betyder, at erenumab både medfører en relevant reduktion af migrænedage hos patienterne, og at der er flere, der opnår mindst en halvering af deres månedlige migrænedage ved behandling med erenumab i forhold til botulinum type A toxin. For effektmålet ”bivirkninger” har fagudvalget på baggrund af den kvalitative beskrivelse af bivirkningerne, vurderet at erenumab har en lille klinisk merværdi i forhold til botulinum type A toxin. Fagudvalget har ved den samlede kategorisering desuden lagt vægt på den enklere administration af erenumab, som sker subkutant sammenlignet med den intramuskulære administration af botulinum type A toxin, hvilket vurderes at medføre færre gener for patienten.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering.

13 Referencer

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. København; 2015 dec.
2. Bendtsen L, Møller Hansen J, Maargaard R. Migræne [internet]. Pro.medicin. 2018 [citeret 16. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318362>
3. Dansk Hovedpine Selskab. Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010.
4. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Erenumab. 2018.
5. Schrader H, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *BMJ*. 2001;322(7277):19–22.
6. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(6):425–34.
7. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1611–21.
8. Lanteri-Minet M, Buse DC, Starling AJ, Ailani J, Zhang F, Wen S, et al. Patient-reported outcomes in chronic migraine patients with prior prophylactic treatment failure receiving placebo or erenumab: subgroup analysis of a pivotal randomised study. *Cephalalgia*. 2018;38(Suppl.):S124-26.
9. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y, Reuter U, Tepper SJ, Zhang F, et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalalgia*. 2018;38(10):1622–31.
10. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2123–32.
11. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia*. 2018;38(6):1026–37.
12. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10161):2280–7.
13. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):382–90.
14. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlfö C, Láinez MJA, Sandrini G, Wang S-J, et al. Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. *J Neurol*. 2004;251(8):943–50.
15. Diener HC, Föh M, Iaccarino C, Wessely P, Isler H, Streng H, et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. The Study group. *Cephalalgia*. 1996;16(6):441–7.
16. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, et al. A comparative study of

- candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia*. 2014;34(7):523–32.
17. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T, Bovim G. Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(1):65–9.
 18. Brandes JL, Saper JR, Diamond M, Couch JR, Lewis DW, Schmitt J, et al. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004;291(8):965–73.
 19. Diener H-C, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814–23.
 20. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D, Cady R, Freitag F, Mathew N, et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: the topiramate INTREPID study. *Cephalalgia*. 2011;31(1):18–30.
 21. Mei D, Capuano A, Vollono C, Evangelista M, Ferraro D, Tonali P, et al. Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. *Neurol Sci*. 2004;25(5):245–50.
 22. Silberstein SD, Lipton RB, Dodick DW, Freitag FG, Ramadan N, Mathew N, et al. Efficacy and safety of topiramate for the treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*. 2007;47(2):170–80.
 23. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR, Wu S-C, Jordan D, Karvois D, et al. Efficacy and tolerability of topiramate 200 mg/d in the prevention of migraine with/without aura in adults: a randomized, placebo-controlled, double-blind, 12-week pilot study. *Clin Ther*. 2006;28(7):1002–11.
 24. Silberstein SD, Neto W, Schmitt J, Jacobs D, MIGR-001 Study Group. Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial. *Arch Neurol*. 2004;61(4):490–5.
 25. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001;41(10):968–75.
 26. Couch JR, Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51(1):33–51.
 27. Gonçalves AL, Martini Ferreira A, Ribeiro RT, Zukerman E, Cipolla-Neto J, Peres MFP. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(10):1127–32.
 28. Freitag FG, Collins SD, Carlson HA, Goldstein J, Saper J, Silberstein S, et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology*. 2002;58(11):1652–9.
 29. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44(4):647–51.
 30. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17(2):103–8.
 31. Mathew NT, Saper JR, Silberstein SD, Rankin L, Markley HG, Solomon S, et al. Migraine prophylaxis with divalproex. *Arch Neurol*. 1995;52(3):281–6.
 32. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1289–97.
 33. Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized,

- placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):793–803.
34. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(9):1358–73.
 35. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia*. 2010;30(7):804–14.
 36. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G. Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache*. 2008;48(2):201–9.
 37. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017;89(12):1237–43.
 38. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Propranolol [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=propranolol&button=Søg>
 39. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Candesartan [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=candesartan&button=Søg>
 40. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Topiramamat [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=topiramamat&button=Søg>
 41. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Lisinopril [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=lisinopril&button=Søg>
 42. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Amitriptylin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=amitriptylin&button=Søg>
 43. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - valproat [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=delepsine&button=Søg>
 44. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia*. 2018;38(5):815–32.
 45. A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention. - Study Results - ClinicalTrials.gov [internet]. [citeret 20. februar 2019]. Tilgængelig fra: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02174861?term=erenumab&view=results>
 46. Lægemiddelstyrelsen. Produktresumé - Botox [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=✓&id=&type=&q=botox&button=Søg>

14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

Formand	Indstillet af
Thue Hjortkær Nielsen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Ana Maria Nan Afdelingslæge	Region Nordjylland
Gharib Ghader Afdelingslæge	Region Midtjylland
Unni Jeppesen Praktiserende speciallæge	Region Syddanmark
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Region Sjælland
Gine Stobberup Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Anne Bülow-Olsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Christian Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nour Al-Hussainy (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)

15 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.1	10. april 2019	Præcisering på s.41 vedrørende patientkarakteristika i botulinum type A toxin studierne
1.0	13. marts 2019	Godkendt af Medicinrådet.

16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

16.1 Cochrane Risk of Bias

Studiets risiko for bias er vurderet ved brug af tjeklisten Cochrane Risk of Bias tool (Cochrane handbook version 5.1 del 2.8, se <http://handbook-5-1.cochrane.org/>)

1. Propranololstudier

Studie: Diener et al., 1996

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	214 patients were randomized in 3:2:3 ratio to cyclandelate, placebo or propranolol.
Allocation concealment	Unclear	As the details of the allocation concealment are not revealed in the article, the risk of bias remains unclear.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes (rate of responders, mean "migraine duration" in hours)	Moderate	As part of the outcomes were reported by patients (e.g. a weekly diary with migraine attacks, impairment of working ability, intensity of headache etc.), and subsequently transcribed by a (blinded) physician, the risk of bias is here judged as moderate.
Objective outcomes (e.g. some AEs)	Moderate	For the secondary end-points, adverse events and intake of acute migraine medication, only posthoc analyses are presented. Even though all patients were stratified based on the intake of analgesics/antimigraine drugs during a defined number of weeks in the course of the trial, the posthoc analyses present a moderate risk of bias by definition.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	As part of the outcomes were reported by patients (e.g. a weekly diary with migraine attacks, impairment of working ability, intensity of headache etc.), and subsequently transcribed by a (blinded) physician, the risk of bias is here judged as moderate.
Objective outcomes	Moderate	For the secondary end-points, adverse events and intake of acute migraine medication, only posthoc analyses are presented. Even though all patients were stratified based on the intake of analgesics/antimigraine drugs during a defined number of weeks in the course of the trial, the

		posthoc analyses present a moderate risk of bias by definition.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	21/235 of the screened patients did not qualify for randomization. 81 patients (37,9 %) were treated with cyclandelate, 55 (25,7 %) with placebo and 78 (66,4 %) with propranolol. 36/214 patients (16,8 %) dropped out after randomization. 40 patients had to be excluded from the ITT analysis for various reasons, and 174 patients remained for the PP analysis. Due to these relative high percentages of discontinuations, the risk of bias is judged as moderate.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Unclear	As the article neither includes the study protocol nor links to it, the risk of bias regarding the selective reporting is unclear.
Other bias	Low	No other concerns.
Overall bias	Moderate	The overall risk of bias is judged moderate due to the performance and detection bias, and due to the high percentage of missing patients in the analyses (attrition bias).

Studie: Diener et al., 2004

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Unclear	Not described in sufficient detail.
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	Unclear	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	A total of 575 subjects were randomised; of these, 568 contributed to efficacy data after randomisation and were included in the intent-to-treat cohort for the efficacy Analyses (7 patients excluded as they did not provide post-baseline efficacy data); 570 contributed to the safety analyses.

Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Moderate	As randomization and blinding are not sufficiently explained, the overall risk of bias is judged moderate.

Studie: Stovner et al., 2014

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	<p>72 adult patients were randomized in a triple-blind (to participants, clinicians and statistician), double cross-over study through three 12-week treatment periods on either candesartan 16 mg, propranolol slow-release 160 mg, or placebo.</p> <p>Patients were recruited either from patients referred to the clinic, or among those who contacted the study nurse after advertisements in newspapers or on the Internet, or after information on a national TV channel. The risk of bias is judged as low.</p>
Allocation concealment	Low	<p>Participants fulfilling criteria for randomization were consecutively given a randomization number (1–72) assigning them to one of the six treatment sequences according to a computer-generated list, premade by the company producing the drugs, but unknown to participants, clinicians and statistician.</p> <p>Randomization numbers were pre-printed on study medication labels, and on three sealed envelopes containing information about the medication in each period for each participant. Hence, in case of serious AEs (SAEs), it was possible to unblind a single period. These envelopes were kept in a limited-access area. PLA tablets and capsules were identical to those with active medication and packaged in identical bottles.</p> <p>After completion of the study, the data file, together with the unopened envelopes containing randomization codes, were handed over to personnel at the Unit for Applied Clinical Research at the Faculty of Medicine who opened the codes and returned the file with each treatment type having a code (A, B or C). A predetermined statistical protocol had been written for the analysis of the primary and secondary efficacy variables, and the statistician (TS) performed analysis of this file without knowing the actual type of treatment. This was revealed first after tables with efficacy data had been created (triple-blind study). A few data entry errors were detected during the blinded analysis, and these were corrected before the final unblinding.</p>

		Since the allocation concealment is described in detail and does not seem to introduce bias into the study, the risk of bias is judged as low.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes (rate of responders, mean “migraine duration” in hours)	Moderate	During the whole study, patients kept a headache diary recording relevant attack variables, as well as AEs or other health-related condition. Moreover, they were asked about the diaries at telephone calls. Due to the possibly subjective nature of the outcomes, the risk of bias is considered moderate.
Objective outcomes	Low	No concerns.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	During the whole study, patients kept a headache diary recording relevant attack variables, as well as AEs or other health-related condition. Moreover, they were asked about them at telephone calls. Due to the possibly subjective nature of the outcomes, the risk of bias is considered moderate.
Objective outcomes	Low	No concerns.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	Of the 72 randomized patients, one woman was later excluded before unblinding because it was detected that she did not fulfil inclusion criteria. In addition, 10 patients dropped out of the study - five on CAN, three on PRO, and two on PLA. Three women dropped out because of pregnancy (two on CAN and one on PRO), and one (on CAN) because she wanted to become pregnant a short time after randomization. 55/72 (76 %) patients completed both CAN and PRO periods of the cross-over study. The relatively low percentage poses a moderate risk of bias due to the incompleteness of the data.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All outcome data are reported according the clinicaltrials.gov (NCT00884663).
Other bias	Moderate	There are known disadvantages of the crossover design, why the risk of bias is judged moderate.
Overall bias	Moderate	Moderate concerns due to the subjective nature of PROs, missing data and crossover study design in Other bias.

2. Candesartancilextilstudier

Studie: Stovner et al., 2014

Allerede gennemgået under (Propranololstudier)

Studie: Tronvik et al., 2003

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of 60 patients.
Allocation concealment	Low	After a 4-week single-blind placebo run-in period to verify the frequency of attacks, the participants were randomized by a computer-generated randomization scheme to receive either active medication (candesartan cilexetil, one 16-mg tablet daily) or placebo. The tablets (active and placebo) that were used in the study had the same size, weight, taste and appearance to ensure blindness.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	Participants were keeping diaries recording headaches in detail. These are assumed to have moderate risk of bias due to the possible subjectivity in assessment.
Objective outcomes	Low	Matching placebos were used to ensure blindness.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	The first part of the study was single-blind, and no details are provided for the second part.
Objective outcomes	Moderate	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	75 participants were screened, and 60 were randomized. Out of those, 46 (76 %) were included in the per-protocol analysis. When patients failed to enter data in their diaries, missing data were imputed from the mean values of that measure for the remaining days of the treatment period. Due to the relatively high percentage of missing data (more than 20 %), and the method for imputation of missing data is the risk of bias judged as moderate.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Even though the full study protocol was not linked in the article, the outcome measures prespecified on the beginning match those in the result section. Therefore, there is no concern of selective reporting.
Other bias	Moderate	Due to the known disadvantages of the crossover design, the risk of other bias is judged as moderate.

Overall bias	Moderate	There are concerns regarding the performance and detection bias, missing data and their handling, and the study design (crossover study). Overall is the risk of bias judged as moderate.

3. Topiramastudier

Studie: Brandes et al., 2004

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized to 1 of 4 treatment groups: placebo or topiramate at 50 mg/d, 100 mg/d, or 200 mg/d.
Allocation concealment	Low	An interactive voice response system was used to assign randomization numbers to patients.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Treatment assignments were not revealed to study patients, investigators, clinical staff, or study monitors until all patients had completed therapy and the database had been finalized.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Treatment assignments were not revealed to study patients, investigators, clinical staff, or study monitors until all patients had completed therapy and the database had been finalized.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population, which was defined as randomized patients who had at least 1 postbaseline efficacy assessment.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Diener et al., 2004

Allerede gennemgået under (Propranololstudier).

Studie: Diener et al., 2007

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Medications were randomized in blocks of four, two topiramate and two placebos.
Allocation concealment	Low	Computer randomization was used.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Topiramate and placebo, identical tablets produced by the manufacturer.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Topiramate and placebo, identical tablets produced by the manufacturer.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analyses were performed on the intent-to-treat (ITT) population, which consisted of all randomized patients who received at least one postbaseline efficacy evaluation Safety analyses performed on same population as efficacy analysis.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	Unclear	1. Each study center received at least two blocks: one for subjects without medication overuse and one for subjects with medication overuse. The subgroup of patients who were overusing acute medication ($n = 46$) consisted of 23 patients receiving topiramate and 23 receiving placebos. There were no significant differences in demographics and baseline characteristics between the topiramate-treated and placebo-treated patients. Therefore, no bias concerns regarding medication overuse. 2. Patients taking any migraine prophylactic drug were excluded unless the drug had been used for at least 3 months (at a stable dose for at least 1 month) prior to trial entry and was continued throughout the trial. Ten patients were on a stable dose of a medicine that might have had a concomitant prophylactic effect. Three patients in the topiramate arm were on a b-blocker and five in the placebo arm, while one in each arm took a calcium channel blocker. As the number of patients is well-balanced between the two arms, the risk of bias is judged low. 3. The study was sponsored and the data analysed by the sponsor.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Lipton et al., 2011

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Eligible patients were randomized 1:1 in double-blind fashion to daily treatment with either topiramate or matching placebo.
Allocation concealment	Low	Subjects were assigned to either of the two treatment groups based on a computer-generated predetermined randomization schedule.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	The double-blind study medication tablets were identical in appearance and packaged in identically appearing bottles.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	The double-blind study medication tablets were identical in appearance and packaged in identically appearing bottles.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The intent-to-treat (ITT) analysis set comprised randomized subjects who received at least one dose of study drug and had at least one post-dose efficacy assessment. The efficacy-evaluable (EE) analysis set comprised ITT subjects who completed at least 28 days of the double-blind phase. The safety analysis set included randomized subjects who took at least one dose of study drug and had at least one post-dose safety assessment.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting,
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Mei et al., 2004

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	In this double-blind study 135 subjects were selected and 115 of them were randomized to treatment with topiramate (TPM) or placebo.
Allocation concealment	Low	Patients were allocated to groups in balanced blocks of 2 using a computer-generated random number scheme.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	Patients noted the number, intensity, duration of the crisis, signs or symptoms attributable to side effects of the drug and quantity of symptomatic drugs prescribed, in a diary. Due to the possible

		subjectivity of reporting, the risk of bias regarding the PROs is moderate.
Objective outcomes	Low	No concerns.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Patients noted the number, intensity, duration of the crisis, signs or symptoms attributable to side effects of the drug and quantity of symptomatic drugs prescribed, in a diary. As the details of blinding are not described in the article, the risk of detection bias remains unclear.
Objective outcomes	Low	No concerns.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	High	20/57 subjects treated with placebo and 23/58 treated with topiramate withdrew from the study. This means over 37% overall dropout rate, which is judged as having high risk of attrition bias.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Unclear	Even though the outcomes specified in the article provide results for these, the study protocol is not available and therefore it is impossible to check those prespecified in the study itself. Therefore, the risk of bias regarding the selective reporting is unclear.
Other bias	Low	No other concerns.
Overall bias	Moderate	Overall bias is judged as moderate, primarily due to the high discontinuation rate in the study, the moderate risk of performance bias and unclear detection and reporting bias.

Studie: Silberstein et al., 2004

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized (permutation blocks of 4 stratified by center) to placebo or topiramate, 50, 100, or 200 mg/d.
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Patients and clinicians were blinded to study medication with preprinted medication code labels. Placebo was identical in appearance and packaging to active drug.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Patients and clinicians were blinded to study medication with preprinted medication code labels. Placebo was identical in appearance and packaging to active drug.

Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population, which was defined as those randomized patients who had at least 1 postbaseline efficacy assessment.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	Unclear	Industry supported.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Silberstein et al., 2006

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Subjects who met the entrance criteria were randomized in a 2:1 ratio to receive TPM 200 mg/d or Placebo
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. The investigator, who was blinded to treatment assignment, evaluated the relationship of each AE to study treatment.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Statistical analyses were conducted in the intent-to-treat (ITT) population, which included all randomized subjects who received ≥ 1 dose of study drug and provided > 1 postbaseline efficacy evaluation.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	Unclear	Industry supported
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Silberstein et al., 2007 inkl. Silberstein et al., 2009

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized 1:1 to either topiramate 100 mg/day or placebo into the randomized, placebo-controlled, parallel-group, multicenter double-blind study. An initial dose of topiramate 25 mg/day (or placebo) was titrated upward in weekly increments of 25 mg/day to a maximum of 100 mg/day (or to the maximum tolerated dose).
Allocation concealment	Low	At visit 1, subjects were assigned a 5-digit number that was retained for the duration of the study. Computer-generated random medication code numbers were prepared and preprinted on the study medication labels. Eligible subjects were randomized and assigned sequentially 1:1 to either topiramate or placebo. The investigators entered the qualified patient's identifier in numerical order. The randomization was performed using permuted blocks.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	<p>The therapeutic response for PGIC and SGIC (Physician's/Subject's Global Impression of Change) was graded by use of a 7-point scale, from 1 = very much improved to 7 = very much worse. Since the grades were not described in detail (which could cause subjectivity in grading), there is a moderate risk of bias.</p> <p>A similar issue could be happening in the measuring of change in the average severity of migraine symptoms: it is evaluated using a 4-point scale from 0 = none to 3 = severe, where similar subjectivity, and therefore risk of bias, could be present.</p>
Objective outcomes	Low	Safety measures included assessment of vital signs, physical and brief neurologic examinations, and clinical laboratory parameters. Spontaneously reported adverse events were collected and recorded at each visit. No concern of bias.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	The therapeutic response for PGIC and SGIC (Physician's/Subject's Global Impression of Change) was graded by use of a 7-point scale, from 1 = very much improved to 7 = very much worse.

		<p>Since the grades were not described in detail (which could cause subjectivity in grading), there is a moderate risk of bias.</p> <p>A similar issue could be happening in the measuring of change in the average severity of migraine symptoms: it is evaluated using a 4-point scale from 0 = none to 3 = severe, where similar subjectivity, and therefore risk of bias, could be present.</p>
Objective outcomes	Low	Safety measures included assessment of vital signs, physical and brief neurologic examinations, and clinical laboratory parameters. Spontaneously reported adverse events were collected and recorded at each visit. No concern of bias.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	High	The intent-to-treat population included 306 (topiramate, n = 153; placebo, n = 153) of 328 randomized subjects who provided at least 1 efficacy assessment. 92 subjects in the topiramate group (55.8 %) and 90 subjects of the placebo group (55.2 %) completed the trial. Due to the almost half of all patients not completing the trial, the attrition bias is judged as high.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	<u>No concerns. Reported based on clinicaltrials.gov (NCT00210912/CR004684).</u>
Other bias	Low	No other concerns.
Overall bias	Moderate	The overall risk of bias is judged as moderate, due to the high attrition bias (high percentage of discontinuation) and moderate risk of bias regarding the PROs.

Studie: Storey et al., 2001

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned on a 1:1 ratio to receive topiramate or placebo.
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Matching placebo was used
Objective outcomes	Low	Ibid.

Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Matching placebo was used
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Statistical analysis based on all patients who were randomly assigned to receive topiramate or placebo and for whom double-blind efficacy data were available.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	Unclear	Concomitant migraine prevention was also allowed if the patient had been on a stable dose for 3 months prior to enrollment. The following concomitant migraine preventive medications were used: propranolol, amitriptyline, nortriptyline, divaloprex, fluoxetine, sertraline, verapamil, imipramine, and cyproheptadine. Two patients in the topiramate group were on more than one concomitant migraine preventive medication. Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

4. Lisinoprilstudie

Studie: Schrader et al., 2001

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Double-blind, placebo controlled, crossover study. The 60 patients who fulfilled the inclusion criteria were allocated to treatment according to a computer-generated randomization procedure with 15 consecutive balanced blocks of four patients (two active, two placebo).
Allocation concealment	Low	Participants entered a four-week placebo run-in period to verify the frequency of attacks. They were instructed to take one tablet daily and told that they would continue in the study only if the headache diary in this period showed two to six migraine attacks. All tablets for this study were supplied as round, white tablets containing either 10 mg lisinopril or placebo. Active and inactive tablets were identical in appearance and were packed in identical bottles that were labelled with the patient number and appropriate period of the study. This ensured that both the patient and the investigator were unaware of the treatment that the participant was taking during the double-blind treatment periods; during the run-in and wash out periods the investigator was aware that placebo treatment was being taken.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	The diaries kept by patients as well as the SF-36 questionnaire pose due to its subjective nature a moderate risk of bias.

Objective outcomes	Low	Matching placebos were used.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	During the run-in and wash out periods the investigator was aware that placebo treatment was being taken.
Objective outcomes	Moderate	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	Of the 60 patients who were randomized, three withdrew from the study because of adverse events, one declined to continue, and one had an inadequate response on placebo. Eight patients did not comply with treatment but kept a diary for the whole study period. The 47 remaining participants (38 women, 9 men) provided complete data for final evaluation of efficacy. The risk of bias is judged as moderate due to almost 22 % of missing/incomplete data.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Even though the original study protocol is not available, the reported outcome data matches the outcomes prespecified on the beginning of the article. Therefore, there risk of bias is judged as low.
Other bias	Moderate	There are known disadvantages of the crossover design, however, the authors did have these in mind, but they find no period effect and no carry over effect biasing the results. The risk of bias is therefore not judged high (as it could be in some cases of crossover study design), but only moderate.
Overall bias	Moderate	The overall risk of bias is judged as moderate, primarily due to the performance and detection bias, incompleteness of the data and the design of the study (crossover).

5. Amitriptylinstudier

Studie: Concalves et al., 2016

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized 1:1:1 to one of the three groups: placebo, melatonin 3 mg or amitriptyline 25 mg. The study was conducted in a double-blind, multi-center, parallel-group, placebo-controlled design. Randomization was performed centrally with the use of randomization lists with randomly permuted block lengths stratified according to center.
Allocation concealment	Low	Patients, treating clinicians and the outcome assessor were blinded. Study medications were also blinded and delivered to the investigators by the pharmacy which prepared the three study medications equally in design, shape, and color.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		

Patient-reported outcomes	Moderate	<p>Patients recorded information about migraine or non-migraine headache occurrence a paper-based diary. Trained neurologists in headache abstracted the information, which was double-checked by another investigator and uploaded into a spreadsheet.</p> <p>Due to the possible subjectivity, the PROs are judged as having moderate risk of bias.</p>
Objective outcomes	Low	Matching placebos were used.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	<p>Patients recorded information about migraine or non-migraine headache occurrence a paper-based diary. Trained neurologists in headache abstracted the information, which was double-checked by another investigator and uploaded into a spreadsheet.</p> <p>Due to the possible subjectivity, the PROs are judged as having moderate risk of bias.</p>
Objective outcomes	Moderate	<p>Patients were monitored by adverse events and vital signs to determine tolerability and safety. An adverse event was defined as any medical occurrence reported by a patient or noted by a clinician during the study, regardless of its suspected cause. It was recorded if it was considered to be related to study medication.</p> <p>Due to the system of recording AEs, the risk of bias is judged as moderate.</p>
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	<p>Missing data were analyzed by three methods. The first method extended the calendar earlier into the treatment period until 28 days of non-missing data contributed to the count of migraine headache days. The second method proportionately adjusted the number of migraine headache days (multiplied by 28 and divided by the number of non-missing days). The third method treated all missing days as non-migraine headache days (used for the primary end point).</p> <p>After a 4-week baseline phase, 196 participants were randomized to placebo, amitriptyline 25 mg or melatonin 3 mg, and 178 took a study medication and were followed for 12 weeks. Between 69 % and 75 % of patients completed the study in the treatment groups.</p> <p>Due to the handling with missing data and quite high percentage of patients not completing the trial, the risk of bias is judged moderate.</p>
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	No concern. The outcome effects prespecified in the protocol on clinicaltrials.gov (NCT01357031) matches the outcomes provided in the article.
Other bias	Low	No other concerns.
Overall bias	Moderate	Overall risk of bias is judged as moderate due to the missing data, handling with it and performance and detection bias.

Studie: Couch et al., 2010

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	This study was a double-blind, placebo-controlled study comparing amitriptyline in doses of 25-100 mg/day, depending on the tolerance of the patient, with a matched placebo. Patients were randomized after receiving placebo for 4 weeks (blinded) to either amitriptyline or placebo therapy on a 1:1 basis in blocks of 4 subjects.
Allocation concealment	Low	Each investigator received study medication in blocks of 4 subjects and had to dispense all of one block before moving to the next block. Investigators were blind as to the medication dispensed.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	The patients were given a data form to fill out for each headache experienced. This was based on a subjective opinion, and therefore could cause bias.
Objective outcomes	Low	Medications were supplied by Merck, Sharp, and Dohme Research Laboratories as amitriptyline 25 mg or placebo in identically appearing tablets.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	No information on how the patient diaries were analyzed/blinded, which poses an unclear risk of bias.
Objective outcomes	Low	Medications were supplied by Merck, Sharp, and Dohme Research Laboratories as amitriptyline 25 mg or placebo in identically appearing tablets.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	High	There were 391 subjects who entered the baseline phase of this study, of whom 194 (21 % male) were randomized to receive amitriptyline and 197 (17 % male) to receive placebo. Overall, 93/194 (48 %) of amitriptyline subjects and 106/197 (54 %) of placebo subjects discontinued the study before 20 weeks. Among those who dropped out, the most common reason given was unwillingness to continue in a clinical research project, which included 34 amitriptyline and 36 placebo subjects. The risk of bias is judged as high due to the high dropout rate, which could bias the results.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Even though the original study protocol is not available, the outcome effects reported in the Results section match those predefined at the beginning of the article.
Other bias	Unclear	The study was described more than 30 years after its termination. Randomization of medications was carried out by Merck, Sharp, and Dohme Research Laboratories.
Overall bias	High	The overall bias is judged as high. This is mostly due to the high percentage of missing data, moderate risk of bias regarding the reporting of PROs, unclear risk regarding the detection bias and other bias – i.e. the length of time between the study realization and writing of the article.

6. Valproatstudier

Studie: Freitag et al., 2002

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Subjects were randomly assigned in a 1:1 ratio at each center to receive either extended-release divalproex sodium or matching placebo tablets.
Allocation concealment	Low	Randomization schedule assigned a unique series of randomized subject numbers to each center, was computer generated. Randomization was accomplished by instructing investigators to assign the subject numbers in ascending numerical sequence as subjects qualified for randomization.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes:	Low	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The efficacy data set was an intent-to-treat data set that included all data from randomized subjects who received study drug and provided at least one headache evaluation during the experimental phase. All randomized subjects who received study drug were evaluated for safety.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Jensen et al., 194

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Unclear	Not described in sufficient detail.
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes	Low	Ibid.

Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	Not described in sufficient detail. Patients who dropped out of the trial after randomization were excluded from the statistical analysis.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	As method used for randomization was unclear, and the statistical method used was not sufficiently explained, the overall risk of bias is judged moderate.

Studie: Klapper et al., 1997

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Subjects were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive placebo or either 500 mg, 1000 mg or 1500 mg divalproex.
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	Unclear	Not described in sufficient detail.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Unclear	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	Unclear	Not described in sufficient detail.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analyses were based upon the intent-to-treat dataset of all randomized patients providing headache data during the experimental phase. Five of the 176 randomized patients (two placebo and three in the 1000 mg – group) failed to provide any headache data during the experimental phase, therefore, 171 patients were included in the intent-to-treat efficacy analysis.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	As method used for randomization was unclear, and the blinding not sufficiently explained, the overall risk of bias is judged moderate.

Studie: Mathew et al., 2017

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio.
Allocation concealment	Unclear	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Unclear	Not described in sufficient detail. Analyses were performed using all data from randomized patients.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Low	No other concern regarding potential risk of bias.
Overall bias	Moderate	As method used for randomization was unclear, and the statistical method used was not sufficiently explained, the overall risk of bias is judged moderate.

7. Botoxstudier

Studie: Aurora et al., 2010

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Computer-generated randomization sequence. Eligible patients were randomized in blinded fashion (1:1) to on a botulinum toxin A treatment or placebo.
Allocation concealment	Low	Upon randomization subject number was linked to next randomization number grouped within strata for that site, site was then notified of medication kit assigned to that number.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded.

Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	All efficacy analyses used the intent-to-treat population, which included all randomized patients. Safety analysis was performed on all randomized patients who received at least one dose of study medication at day 0. Withdrawals balanced across groups and adjusted LOCF method used.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Diener et al., 2010

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Computer-generated randomization sequence. Qualified subjects were randomized (1:1) in a double-blind fashion to on a botulinum toxin A or placebo.
Allocation concealment	Low	Upon randomization subject number was linked to next randomization number grouped within strata for that site, site was then notified of medication kit assigned to that number.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Withdrawals balanced across groups and adjusted LOCF method used,
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Freitag et al., 2008

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Computer-generated randomisation sequence.
Allocation concealment	Unclear	Method not stated.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blind: participant blinded, with matched placebo injections, research nurse who was not involved with the trial participants prepared the injections, trial medication was delivered to treating physician in identical looking syringes.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blind: research nurse, who was not involved with the trial participants prepared the injections, trial medication was delivered to treating physician in identical looking syringes.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Missing data low and balanced across groups at 10% vs 14% of total participant numbers.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.
Other bias	Moderate	Concomitant migraine prophylactic drug use allowed. If patients were on preventive medications, then they had to be on stable doses of preventive medications for 60 days prior to study entry and be willing to remain on them at those same doses for the duration of the study.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

8. Erenumabstudier

Studie: Tepper et al., 2017, Ashina et al 2018 (*inkl. Lanteri-Minet abstract for HIT-6 data*)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned (3:2:2) to subcutaneous placebo, erenumab 70 mg, or erenumab 140 mg
Allocation concealment	Low	Randomization was centrally executed using an interactive voice or web response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Placebo was presented in identical vials and stored, packaged, and formulated to match

		erenumab.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Placebo was presented in identical vials and stored, packaged, and formulated to match erenumab.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The efficacy analysis set included patients in the randomization analysis set who received at least one dose of investigational product and completed at least one post-baseline monthly electronic diary measurement. The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product. For all analyses, patients were analyzed according to the randomized treatment.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.
Other bias	Unclear	Industry sponsored. The study sponsor, in collaboration with investigators, developed the protocol. The study sponsor provided study drug, managed study sites, and did the statistical analysis according to a prespecified statistical analysis plan. Site investigators collected the data and authors interpreted the data and contributed to the manuscript preparation, with support from professional medical writers, funded by Amgen.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Dodick et al., 2018

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomized 1:1 to erenumab 70 mg or placebo.
Allocation concealment	Low	Randomization was based on a computer-generated schedule created by the sponsor before study initiation and was centrally executed using an interactive response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Erenumab and placebo were packaged identically in size and color to maintain the blind.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		

Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Erenumab and placebo were packaged identically in size and color to maintain the blind.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The efficacy analysis set included all patients who received at least one dose of randomized treatment and had at least one change from baseline measurement for MMD during the double-blind treatment phase, analyzed according to randomized treatment. The safety-analysis set included all randomized patients who received one or more doses of investigational product.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.
Other bias	Unclear	Industry funded. The trial was funded by Amgen. The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Reuter et al., 2018

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Participants were enrolled by investigators and randomly assigned (1:1) to either placebo or erenumab.
Allocation concealment	Low	Randomization was by interactive response technology.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Both erenumab and placebo were delivered via individually packaged prefilled syringes that were identical in appearance.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Both erenumab and placebo were delivered via individually packaged prefilled syringes that were identical in appearance.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The randomized analysis set included all randomly assigned patients (ie, intention-to-treat population). The full analysis set, which was used for efficacy analyses, included all randomly assigned patients who started their study medication, completed at least one post-baseline monthly migraine day measurement in the double-blind treatment phase, and were analyzed on the basis of the preplanned randomized treatment. The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All expected outcomes reported.

Other bias	Unclear	Employees of the study funder had roles in trial design; data collection, analysis, and interpretation, and writing of the report.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Goadsby et al., 2017, inkl Buse et al., 2018

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Eligible patients were randomly assigned in a 1:1:1 ratio to receive monthly subcutaneous injections of 70 mg of erenumab, 140 mg of erenumab, or placebo.
Allocation concealment	Low	Randomization was centrally executed with the use of an interactive voice or Web response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Erenumab and placebo were packaged identically in size and color to maintain the blind.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Erenumab and placebo were packaged identically in size and color to maintain the blind.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The efficacy end points are reported with the use of the following efficacy analysis set: patients who received at least one dose of erenumab or placebo and had at least one postbaseline measurement for migraine days per month during the double-blind treatment phase, analyzed according to randomly assigned trial regimen. The efficacy analysis set meets the criteria for a full analysis set. The safety analysis set included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of erenumab or placebo.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All outcome measures are reported.
Other bias	Moderate	Concomitant prophylactic migraine medication usage was allowed. Protocol amendment: initially prohibited concomitant prophylactic migraine medication usage, which then became allowed. Industry funded: Amgen provided the trial drug and conducted the data analyses. A medical writer, funded by Amgen, wrote the first draft of the manuscript under the direction of the authors.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Sun et al., 2016

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Patients were randomly assigned in a 3:2:2:2 ratio to monthly subcutaneous placebo, AMG 334 7 mg, AMG 334 21 mg, or AMG 334 70 mg.
Allocation concealment	Low	The randomization sequence was centrally executed by an interactive voice response or interactive web response system.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Erenumab and placebo were packaged identically in size and color to maintain the blind.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Double-blinded. Erenumab and placebo were packaged identically in size and color to maintain the blind.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The efficacy analyses were done using a subset of the full analysis set, defined as all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product during double-blind treatment and had at least 4 migraine days during the baseline period. The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product and were analysed based on actual treatment received.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	All outcome measures are reported.
Other bias	Unclear	Industry sponsored. Sponsor study personnel, who were responsible for tracking, assaying, or analysing biological samples during this study, but who did not have access to patient-level clinical data apart from the samples they were assaying and analysing, were unmasked to the treatment assignments. The study sponsor (HS, JD, and RL) and study investigators (DWD, SS, PJG, RC) designed the protocol. The study sponsor analysed the data (YC). The study sponsor and authors interpreted the data. The sponsor wrote the first draft of the manuscript, which was reviewed by all authors. All authors had full access to the study data. A data review team, internal to the sponsor but independent of the sponsor's study team, reviewed the data from this study. The authors made the final decision to submit the manuscript for publication.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

16.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten til vurdering af den kliniske merværdi af erenumab

Klinisk spørgsmål 1

Question: Erenumab 70 mg compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	erenumab 70 mg	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Månedlige migrænedage												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	886	1038	-	mean 1.38 days fewer (1.83 fewer to 0.93 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
50 % responderrate												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	368/881 (41.8%)	278/1029 (27.0%)	OR 1.93 (1.59 to 2.34)	147 more per 1.000 (from 100 more to 194 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Anfaldsbehandling												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	104	153	-	mean 1.2 days fewer (2.05 fewer to 0.35 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Bivirkninger der medfører behandlingsophør												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^b	none	15/893 (1.7%)	13/1043 (1.2%)	OR 1.30 (0.53 to 3.16)	4 more per 1.000 (from 6 fewer to 26 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt af erenumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

b. Brede konfidensintervaller.

Question: Erenumab 140 mg compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	erenumab 140 mg	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	624	721	-	mean 1.93 days fewer (2.38 fewer to 1.48 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

50 % responderrate

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	272/624 (43.6%)	167/721 (23.2%)	OR 2.58 (2.03 to 3.27)	206 more per 1.000 (from 148 more to 265 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----------------	-----------------	-------------------------------	---	--------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	9/626 (1.4%)	11/725 (1.5%)	OR 0.91 (0.38 to 2.18)	1 fewer per 1.000 (from 9 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	-------------------------------	--	------------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

Question: Propranolol compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Propranolol	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	210	207	-	mean 0.72 days fewer (1.23 fewer to 0.21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	24/60 (40.0%)	14/60 (23.3%)	OR 2.19 (0.99 to 4.83)	167 more per 1.000 (from 2 fewer to 362 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	---------------	---------------	-------------------------------	--	------------------	-----------

Anfaldsbehandling

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	144	146	-	mean 0.8 days fewer (1.37 fewer to 0.23 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	------------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	33/219 (15.1%)	0/15 (0.0%)	OR 2.39 (1.24 to 4.60)	0 fewer per 1.000 (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	-------------	-------------------------------	--	--------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt af propranolol er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens

Question: Candesartan compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Candesartan	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	113	117	-	mean 0.95 days fewer (1.77 fewer to 0.14 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	24/56 (42.9 %)	14/60 (23.3 %)	OR 2.46 (1.11 to 5.48)	195 more per 1.000 (from 19 more to 392 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	-------------------------------	--	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	serious ^c	serious ^b	not serious	not serious	none	3/30 (10.0 %)	1/30 (3.3 %)	OR 3.22 (0.32 to 32.89)	67 more per 1.000 (from 22 fewer to 498 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	---------------	--------------	--------------------------------	--	-------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Cross-over studies. Handling of missing data.

b. Da den estimerede effekt af candesartancilexetil er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

c. Cross-over study. Handling of missing data.

Question: Topiramate compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Topiramate	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1217	723	-	mean 1.15 days fewer (1.65 fewer to 0.66 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	---	--------------	----------

50 % responderrate

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	64/185 (34.6%)	44/180 (24.4%)	OR 3.17 (0.34 to 29.60)	262 more per 1.000 (from 145 fewer to 661 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	-------------------------	---	------------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	358/1592 (22.5%)	67/912 (7.3%)	OR 3.24 (1.97 to 5.31)	131 more per 1.000 (from 62 more to 223 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	---------------	------------------------	---	--------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

Question: Lisinopril compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Lisinopril	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	30	30	-	mean 1.4 days fewer (2.61 fewer to 0.19 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

CI: Confidence interval

Explanations

a. Performance and detection bias, incompleteness of the data and the design of the study (crossover).

b. Da den estimerede effekt af lisinopril er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

Klinisk spørgsmål 2

Question: Erenumab 70 mg compared to placebo for patients with migraine with previous treatment failure

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Erenumab 70 mg	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	309	410	-	mean 2.9 days fewer (5.54 fewer to 0.26 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

50 % responderate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	33/92 (35.9 %)	20/141 (14.2 %)	OR 3.38 (1.79 to 6.40)	217 more per 1.000 (from 86 more to 372 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	-----------------	-------------------------------	---	------------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^b	none	0/92 (0.0 %)	1/141 (0.7 %)	OR 0.51 (0.02 to 12.56)	3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 75 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	--------------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt af erenumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

b. Brede konfidensintervaller.

Question: Erenumab 140 mg compared to placebo for patients with migraine with previous treatment failure

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Erenumab 140 mg	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	213	169	-	mean 1.68 days fewer (3.24 fewer to 0.13 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	--------------	----------

50 % responderrate

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	74/211 (35.1%)	37/265 (14.0%)	OR 3.43 (2.18 to 5.38)	218 more per 1.000 (from 122 more to 326 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	-------------------------------	---	--------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	0/211 (0.0 %)	2/265 (0.8 %)	OR 0.42 (0.04 to 4.04)	4 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 22 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	---------------	---------------	-------------------------------	--	------------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

Question: Amitriptylin compared to placebo for patients with migraine

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Amitriptylin	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	59	59	-	mean 0.15 days fewer (0.29 fewer to 0.01 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	---	---	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	23/59 (39.0 %)	12/59 (20.3 %)	OR 2.50 (1.10 to 5.69)	186 more per 1.000 (from 16 more to 389 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	---	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	13/194 (6.7 %)	23/197 (11.7 %)	OR 0.54 (0.27 to 1.11)	50 fewer per 1.000 (from 82 fewer to 11 more)	⊕○○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	----------------	-----------------	------------------------	---	-------------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Missing data, and performance and detection bias.

b. Da den estimerede effekt af amitriptylin er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

c. Brede konfidensintervaller.

Question: Valproat compared to placebo for patients with migraine and previous treatment failure

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Valproat	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

3	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	213	169	-	mean 1.68 days fewer (3.24 fewer to 0.13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

50 % responderrate

2	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	not serious	none	50/103 (48.5%)	11/70 (15.7%)	OR 5.17 (2.41 to 11.12)	334 more per 1.000 (from 153 more to 517 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	--------------------------------	---	------------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

4	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^b	none	48/358 (13.4 %)	16/230 (7.0 %)	OR 1.69 (0.91 to 3.14)	43 more per 1.000 (from 6 fewer to 121 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----------------	----------------	-------------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Method used for randomization was unclear, and the statistical method used was not sufficiently explained.

b. Brede konfidensintervaller.

Klinisk spørgsmål 3

Question: Erenumab 70 mg compared to placebo for patients with chronic migraine

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Erenumab 70 mg	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	92	141	-	mean 0.15 days fewer (0.22 fewer to 0.09 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	----	-----	---	--	-------------	----------

50 % responderate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	33/92 (35.9 %)	20/141 (14.2 %)	OR 3.38 (1.79 to 6.40)	217 more per 1.000 (from 86 more to 372 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	----------------	-----------------	-------------------------------	--	-------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	286	191	-	mean 3.9 point lower (5.57 lower to 2.23 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	0/92 (0.0 %)	1/141 (0.7 %)	OR 0.51 (0.02 to 12.56)	3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 75 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	--------------------------------	--	-------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt af erenumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

b. Patienter med medicinoverforbrug af smertestillende behandling kunne godt blive inkluderet i studiet.

c. Brede konfidensintervaller.

Question: Erenumab 140 mg compared to placebo for patients with chronic migraine

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Erenumab 140 mg	placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	92	141	-	mean 0.22 days fewer (0.29 fewer to 0.16 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	----	-----	---	--	-------------	----------

50%-responderrate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	38/92 (41.3 %)	20/141 (14.2 %)	OR 4.26 (2.27 to 7.99)	271 more per 1.000 (from 131 more to 427 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	----------------	-----------------	-------------------------------	---	-------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	190	286	-	mean 3.7 point lower (5.33 lower to 2.07 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	serious ^c	none	0/92 (0.0 %)	1/141 (0.7 %)	OR 0.51 (0.02 to 12.56)	3 fewer per 1.000 (from 7 fewer to 75 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	--------------	---------------	--------------------------------	--	-------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt af erenumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.

b. Patienter med medicinoverforbrug kunne godt blive inkluderet i studiet.

c. Brede konfidensintervaller.

Question: Botox compared to placebo for patients with chronic migraine

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Botox	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	688	696	-	mean 2 days fewer (2.67 fewer to 1.27 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	------------------	----------

50 % responderrate

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	332/688 (48.3 %)	253/696 (36.4 %)	OR 1.63 (1.32 to 2.02)	119 more per 1.000 (from 66 more to 172 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------	------------------	------------------------	---	------------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	688	696	-	mean 2.4 point lower (3.09 lower to 1.71 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	19/708 (2.7 %)	5/717 (0.7 %)	OR 3.92 (1.46 to 10.57)	20 more per 1.000 (from 3 more to 62 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	----------------	---------------	-------------------------	--	--------------	-----------

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

Explanations

a. Patienter med medicinoverforbrug kunne godt blive inkluderet i studiet.

17 Bilag 2: oversigt over ”lægemiddelrekommandationer til forebyggelse af migræne” i Danmark

	Dansk Hovedpine Selskab (2010)	Dansk Neurologisk Selskab (2016)	SST (2015)	Pro.medicin.dk		IRF (2009)
1.Valg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg eller propranolol 40-240 mg) - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg eller valproat 500-1800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg) - Candesartan 16-32 mg - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg) - Candesartan 16 mg - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarazin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)	Rekommanderet	Candesartan 16 mg Lisinopril 20 mg Metoprolol 150 mg Propranolol 160 mg
2.Valg	- Amitriptylin 10-100 mg - Naproxen 500 x2 - Bisoprolol 5-10 mg	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- Candesartan 16 (24-32 mg)	Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde	Flunarizin 10 mg Naproxen 1.000 mg Pizotifen 1,5 mg Topiramate 100 mg Valproat 100 mg
3.Valg	- Candesartan 16 mg - Lisinopril 20 mg - Pizotifen 1,5-3 mg - 6 andre "off-label"	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	Ikke anbefalet	Clonidin
Andre		- Botox (ved kronisk migræne)	- Amitriptylin - Naproxen - Lisinopril - Riboflavin - Coenzym Q10 - Pizotifen			

SST: "Der er endnu ikke demonstreret en effekt af at kombinere flere former for profylaktiske midler, og der er ikke sikker evidens for, at en type profylaktisk migræne medicin virker bedre ved en bestemt migræne-subtype. Der er heller ikke sikker evidens for, at et præparat er mere effektivt end andre, så valg må bero på de forskellige stoffers bivirkningsprofil, komorbiditet og kontraindikationer". (7)

18 Bilag 3: Udvalgte studiekarakteristika fra de inkluderede studier

Populationen og de væsentligste studiekarakteristika med betydning for vurderingen fremgår af appendix 1.

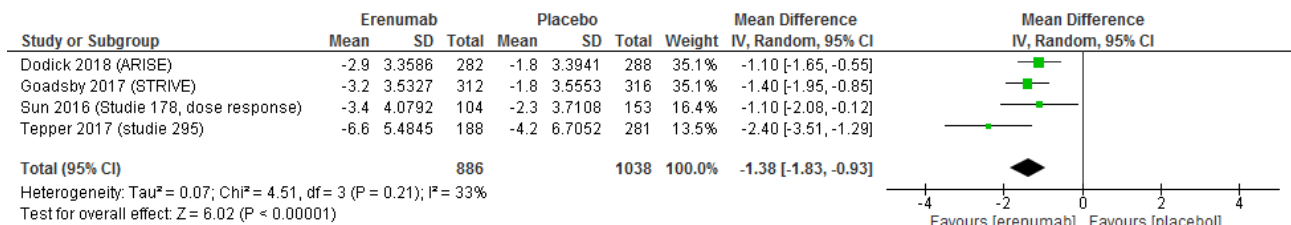
19 Bilag 4: Sekretariatets egne analyser og beregninger

1. Reduktion af månedlige migrænedage

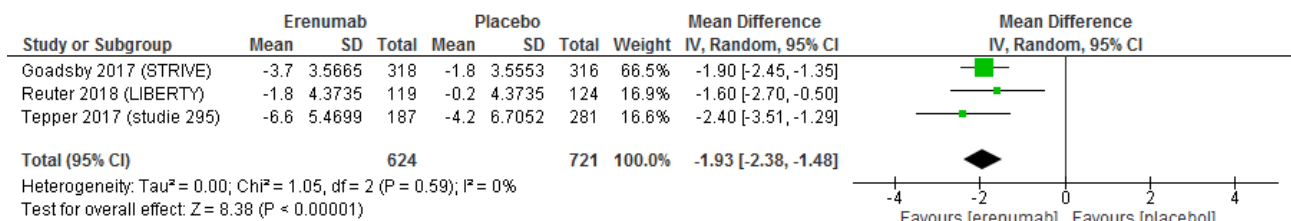
Metaanalyser for effektmålet reduktion af månedlige migrænedage.

Klinisk spørgsmål 1

Erenumab



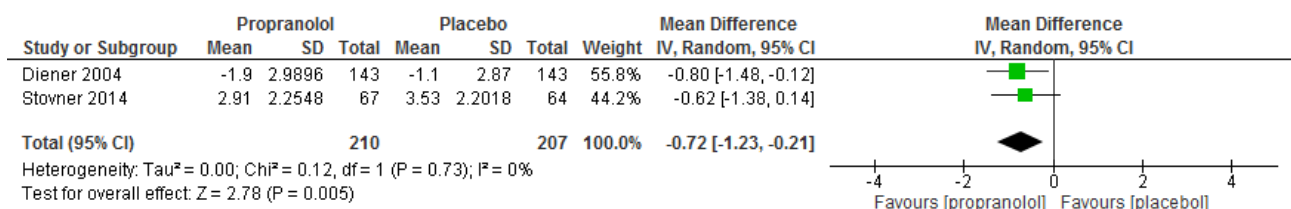
Figur 1: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 70 mg



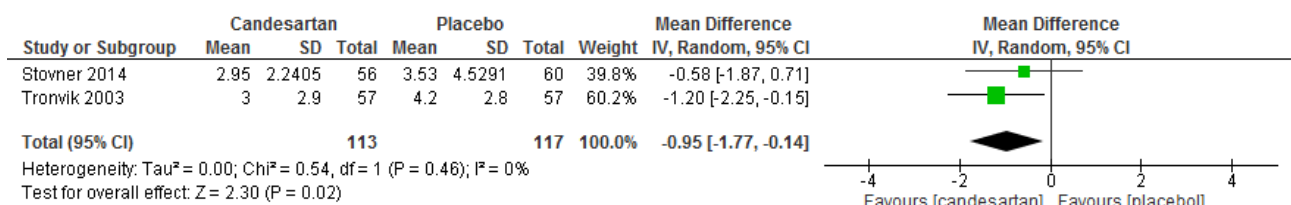
Figur 2: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 140 mg

Komparator

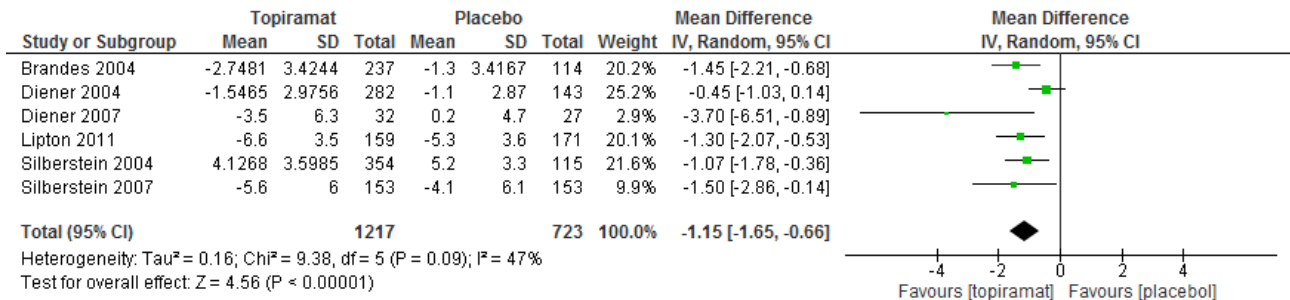
For de studier, hvor der indgår flere behandlingsarme (f.eks. 50 mg, 100 mg og 200 mg) i samme studie, er grupperne kombineret forud for metaanalysen. Der er ikke lavet metaanalyser for lisinopril, da kun et studie indgår i evidensgrundlaget.



Figur 3: Reduktion af månedlige migrænedage, propranolol



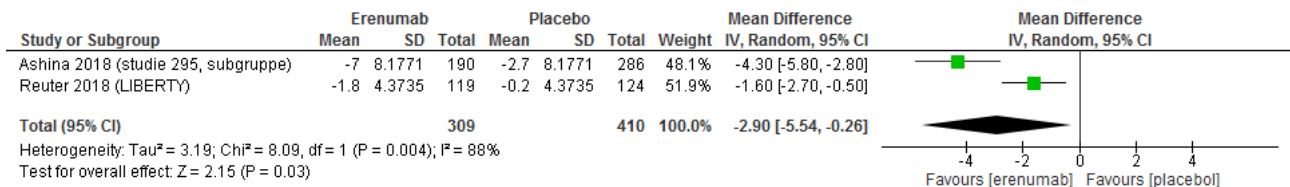
Figur 4: Reduktion af månedlige migrænedage, candesartan



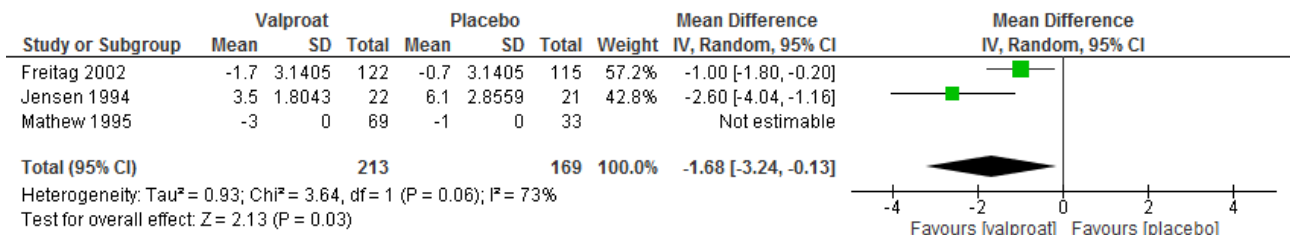
Figur 5: Reduktion af månedlige migrænedage, topiramát

Klinisk spørgsmål 2

Der er ikke lavet metaanalyser for erenumab 70 mg og amitriptylin, da kun ét studie indgår i evidensgrundlaget.



Figur 6: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 140 mg



Figur 7: Reduktion af månedlige migrænedage, valproát

Klinisk spørgsmål 3

Der er ikke lavet metaanalyser for dette kliniske spørgsmål, da kun et studie indgår i evidensgrundlaget for henholdsvis erenumab 70 mg og erenumab 140 mg. Det samlede estimat fra de to botulinum type A toxin-studier er rapporteret i en publiceret samlet analyse fra de to studier.

Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Klinisk spørgsmål 1			
Erenumab 70 mg vs. propranolol	-1,38 [-1,83; -0,93]	-0,72 [-1,23; -0,21]	-0,66 [-1,34; 0,02]
Erenumab 140 mg vs. propranolol	-1,93 [-2,38; -1,48]	-0,72 [-1,23; -0,21]	-1,21 [-1,89; -0,53]
Erenumab 70 mg vs. candesartan	-1,38 [-1,83; -0,93]	-0,95 [-1,77; -0,14]	-0,43 [-1,36; 0,5]
Erenumab 140 mg vs. candesartan	-1,93 [-2,38; -1,48]	-0,95 [-1,77; -0,14]	-0,98 [-1,91; -0,05]
Erenumab 70 mg vs. topiramat	-1,38 [-1,83; -0,93]	-1,15 [-1,65; -0,66]	-0,23 [-0,9; 0,44]
Erenumab 140 mg vs. topiramat	-1,93 [-2,38; -1,48]	-1,15 [-1,65; -0,66]	-0,78 [-1,45; -0,11]
Erenumab 70 mg vs. lisinopril	-1,38 [-1,83; -0,93]	-1,40 [-2,61; -0,19]	0,02 [-1,27; 1,31]
Erenumab 140 mg vs. lisinopril	-1,93 [-2,38; -1,48]	-1,40 [-2,61; -0,19]	-0,53 [-1,82; 0,76]
Klinisk spørgsmål 2			
Erenumab 70 mg vs. amitriptylin	-2,70 [-4,20; -1,20]	-1,1 [-1,5; -0,7]	-1,6 [-3,15; -0,05]
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	-2,90 [-5,54; -0,26]	-1,1 [-1,5; -0,7]	-1,8 [-4,47; 0,87]
Erenumab 70 mg vs. valproat	-2,70 [-4,20; -1,20]	-1,68 [-3,24; -0,13]	-1,02 [-3,18; 1,14]
Erenumab 140 mg vs. valproat	-2,90 [-5,54; -0,26]	-1,68 [-3,24; -0,13]	-1,22 [-4,28; 1,84]
Klinisk spørgsmål 3			
Erenumab 70 mg vs. botulinum toxin	-2,70 [-4,20; -1,20]	-2,0 [-2,67; -1,27]	-0,7 [-2,36; 0,96]
Erenumab 140 mg vs. botulinum toxin	-4,30 [-5,80; -2,80]	-2,0 [-2,67; -1,27]	-2,3 [-3,96; -0,64]

Omregning til procentvis reduktion

I omregningen til procentvis reduktion har sekretariatet anvendt medianen af observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier. Hændelsesraterne er bestemt separat for hver af de 7 komparatorer.

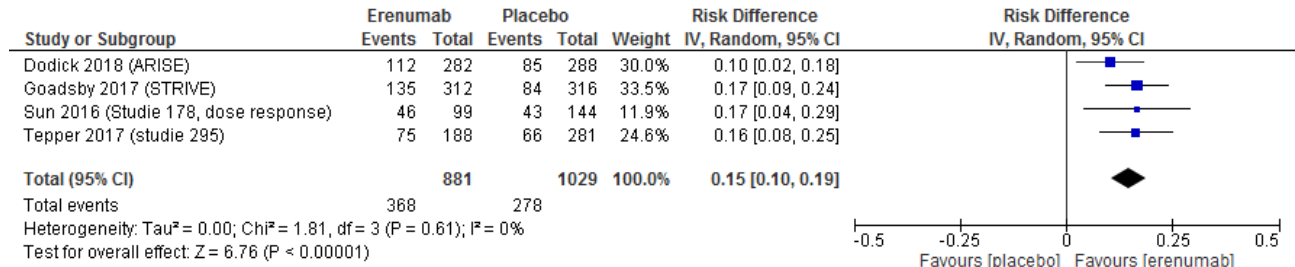
Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Klinisk spørgsmål 1			
Erenumab 70 mg vs. propranolol	-0,66 dage [-1,34; 0,02]	3,56 dage	-18,57 %-point [-37,69; 0,56]
Erenumab 140 mg vs. propranolol	-1,21 dage [-1,89; -0,53]	3,56 dage	-34,04 %-point [-53,16; -14,91]
Erenumab 70 mg vs. candesartan	-0,43 dage [-1,36; 0,5]	2,98 dage	-14,45 %-point [-45,71; 16,81]
Erenumab 140 mg vs. candesartan	-0,98 dage [-1,91; -0,05]	2,98 dage	-32,94 %-point [-64,20; -1,68]
Erenumab 70 mg vs. topiramat	-0,23 dage [-0,9; 0,44]	4,73 dage	-4,86 %-point [-19,03; 9,31]
Erenumab 140 mg vs. topiramat	-0,78 dage [-1,45; -0,11]	4,73 dage	-16,50 %-point [-30,67; -2,33]
Erenumab 70 mg vs. lisinopril	0,02 dage [-1,27; 1,31]	4,8 dage	0,42 %-point [-26,46; 27,29]
Erenumab 140 mg vs. lisinopril	-0,53 dage [-1,82; 0,76]	4,8 dage	-11,04 %-point [-37,92; 15,83]
Klinisk spørgsmål 2			
Erenumab 70 mg vs. amitriptylin	-1,6 dage [-3,15; -0,05]	5,0 dage	-32,00 %-point [-63,00; -1,00]
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	-1,8 dage [-4,47; 0,87]	5,0 dage	-36,00 %-point [-89,40; 17,40]
Erenumab 70 mg vs. valproat	-1,02 dage [-3,18; 1,14]	4,2 dage	-24,29 %-point [-75,71; 27,14]
Erenumab 140 mg vs. valproat	-1,22 dage [-4,28; 1,84]	4,2 dage	-29,05 %-point [-101,90; 43,81]
Klinisk spørgsmål 3			
Erenumab 70 mg vs. botulinum toxin	-0,7 dage [-2,36; 0,96]	11,0 dage	-6,36 %-point [-21,45; 8,73]
Erenumab 140 mg vs. botulinum toxin	-2,3 dage [-3,96; -0,64]	11,0 dage	-20,91 %-point [-36,00; -5,82]

2. Analyser til effektmålet 50 % responderrate for lisinopril

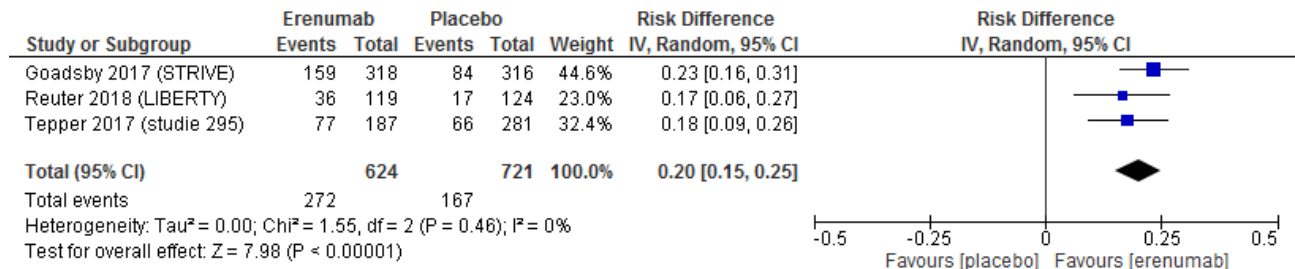
I det ene studie, som Medicinrådet har inkluderet for lisinopril i klinisk spørgsmål 1, er det ikke muligt at bestemme en relativ effektforskel i forhold til erenumab. Dette skyldes, at studiet blot rapporterer risk difference og ikke separate absolutte risici for hver af de to behandlingsarme. I modsætning til de øvrige komparatorer, hvor det relative effektestimat ligger til grund for beregning af den absolutte effektforskel, er sammenligningen med lisinopril lavet på den absolutte skala (risk difference). Risk difference for lisinopril sammenlignet med placebo er angivet til 30 %-point. Artiklen angiver, at 14 yderligere patienter opnår dette respons med lisinopril sammenlignet med placebo. Det angives desuden, at 17 patienter i lisinoprilgruppen opnår dette respons sammenlignet med *run-in*-perioden. Konfidensintervallet er udregnet under antagelse af,

at der er 17 patienter i lisinoprilarmen og 3 patienter i placeboarmen, som opnår dette respons sammenlignet med baseline. Konfidensintervallet er bestemt til [0,14-0,45].

Metaanalyser for erenumab



Figur 8: Risk difference for 50 % responderrate, erenumab 70 mg vs. placebo



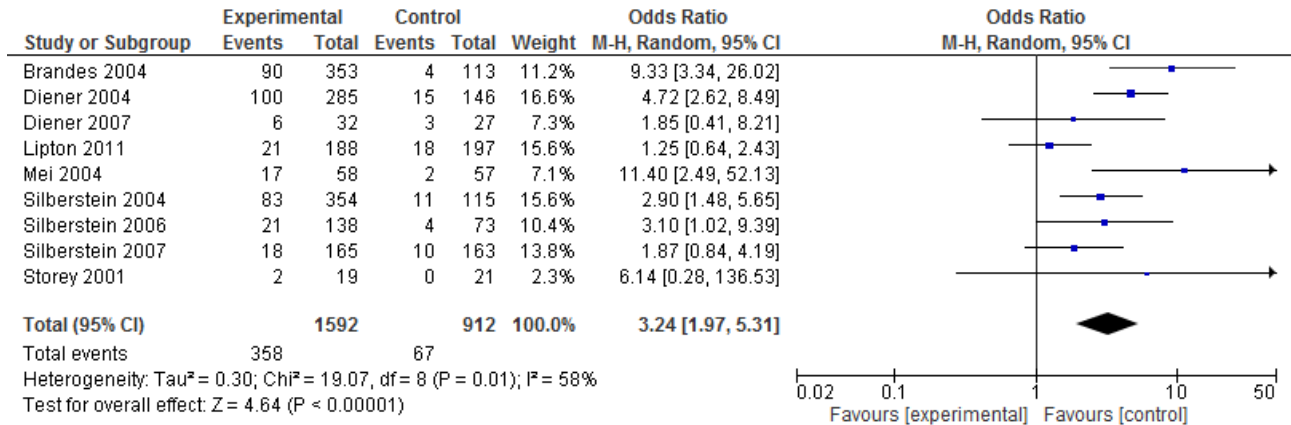
Figur 9: Risk difference for 50 % responderrate, erenumab 140 mg vs. placebo

Indirekte sammenligninger

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Lisinopril vs. placebo	Indirekte estimat
Klinisk spørgsmål 1			
Erenumab 70 mg vs. lisinopril	15 %-point [10; 19]	30 %-point [14; 45]	-15 %-point [-31; 1,1]
Erenumab 140 mg vs. lisinopril	20 %-point [15; 25]	30 %-point [14; 45]	-10 %-point [-26; 6,3]

3. Metaanalyse for effektmålet ophør grundet bivirkninger for topiramate

Sekretariatet konstaterede en fejl i ansøgers metaanalyse på dette effektmål. I studiet Silberstein 2007 havde ansøger byttet om på n og N for topiramate og placebo.



Figur 10: Ophør grundet bivirkninger for topiramate

Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	1,30 [0,53; 3,16]	3,24 [1,97;5,31]	OR 0,40 [0,14; 1,11]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	0,91 [0,38; 2,18]	3,24 [1,97;5,31]	OR 0,28 [0,10; 0,77]

Omgøring til relativ risiko

Sammenligning	Odds ratio	Anvendt hændelsesrate	Relativ risiko
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	OR 0,40 [0,14; 1,11]	0,188	RR 0,45 [0,17; 1,09]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	OR 0,28 [0,10; 0,77]	0,188	RR 0,32 [0,12; 0,80]

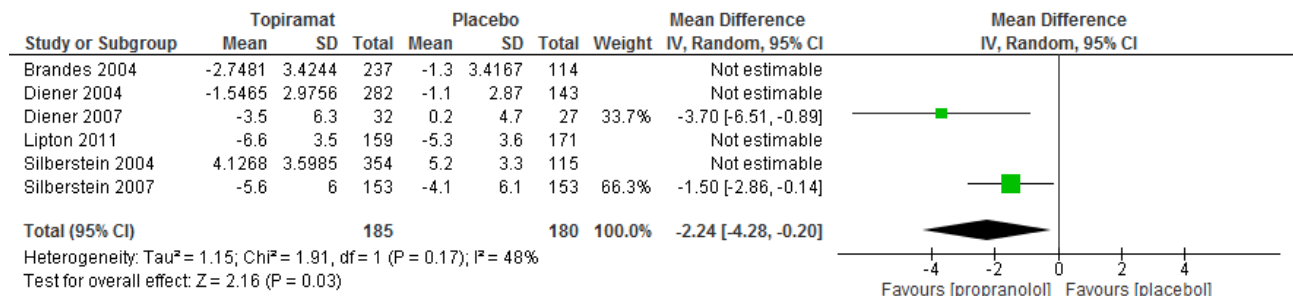
Omgøring til procentvis reduktion

I omgøringen til procentvis reduktion har sekretariatet anvendt medianen af observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier med kronisk migræne.

Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	RR 0,45 [0,17; 1,09]	0,188	-10,32 %-point [-15,66; 1,65]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	RR 0,32 [0,12; 0,80]	0,188	-12,54 %-point [-16,54; -3,67]

4. Sensitivitetsanalyse for sammenligningen mellem erenumab og topiramal for patienter med kronisk migræne

Metaanalyse for effektmålet reduktion af månedlige migrænedage for patienter med kronisk migræne

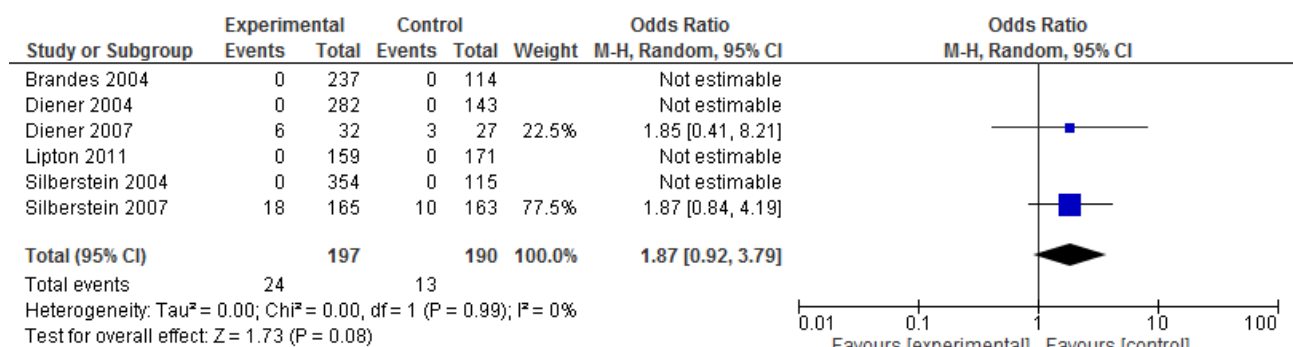


Figur 11: Reduktion af månedlige migrænedage topiramal

Metaanalyse for effektmålet 50 % responder rate for patienter med kronisk migræne

Det samlede estimat for studierne med kronisk migræne fremgår af figur 50 i den endelige ansøgning. Estimat er OR 3,17 [0,34;29,6].

Metaanalyse for effektmålet ophør grundet bivirkninger for patienter med kronisk migræne



Figur 12: Behandlingsophør pga. bivirkninger topiramal

Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Månedlige migrænedage			
Erenumab 70 mg vs. topiramal	-2,40 [-3,51; -1,29]	-2,24 [-4,28; -0,20]	-0,16 dage [-2,48; 2,14]
Erenumab 140 mg vs. topiramal	-2,40 [-3,51; -1,29]	-2,24 [-4,28; -0,20]	-0,16 dage [-2,48; 2,14]
50%-Responder rate			
Erenumab 70 mg vs. topiramal	2,16 [1,46; 3,23]	3,17 [0,34;29,6]	OR 0,68 [0,07; 6,59]
Erenumab 140 mg vs. topiramal	2,28 [1,53; 3,41]	3,17 [0,34;29,6]	OR 0,72 [0,07; 6,95]
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramal	0,29 [0,01; 6,17]	1,87 [0,92;3,79]	OR 0,16 [0,01; 4,16]
Erenumab 140 mg vs. topiramal	1,51 [0,21; 10,78]	1,87 [0,92;3,79]	OR 0,81 [0,10; 6,55]

Omregning til relativ risiko

Sammenligning	Odds ratio	Anvendt hændelsesrate	Relativ risiko
50%-Responder rate			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	OR 0,68 [0,07; 6,59]	0,296	RR 0,75 [0,1; 2,48]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	OR 0,72 [0,07; 6,95]	0,296	RR 0,79 [0,1; 2,52]
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	OR 0,16 [0,01; 4,16]	0,148	RR 0,18 [0,01; 2,83]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	OR 0,81 [0,10; 6,55]	0,148	RR 0,83 [0,12; 3,59]

Omregning til procentvis reduktion

I omregningen til procentvis reduktion har sekretariatet anvendt medianen af observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier med kronisk migræne.

Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Månedlige migrænedage			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	-0,16 dage [-2,48; 2,14]	10,8 dage	-1,48 %-point [-22,96; 19,81]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	-0,16 dage [-2,48; 2,14]	10,8 dage	-1,48 %-point [-22,96; 19,81]
50%-Responder rate			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	RR 0,75 [0,1; 2,48]	0,296	-7,39 %-point [-26,61; 43,76]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	RR 0,79 [0,1; 2,52]	0,296	-6,21 %-point [-26,61; 44,94]
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	RR 0,18 [0,01; 2,83]	0,148	-12,12 %-point [-14,66; 27,18]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	RR 0,83 [0,12; 3,59]	0,148	-2,47 %-point [-13,12; 38,45]

5. Sensitivitetsanalyse for sammenligningen mellem erenumab og amitriptylin/valproat for patienter med episodisk migræne

Da der kun indgår patienter med episodisk migræne i studierne med amitriptylin og valproat for effektmålene ”månedlige migrænedage” og ”50 % responderrate”, ønsker fagudvalget en sensitivitetsanalyse, som udelukkende baseres på data fra erenumabstudierne for patienter med episodisk migræne.

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Månedlige migrænedage			
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	-1,60 [-2,70; -0,50]	-1,1 [-1,5; -0,7]	-0,50 dage [-1,67; 0,67]
Erenumab 140 mg vs. valproat	-1,60 [-2,70; -0,50]	-1,68 [-2,70; -0,50]	0,08 dage [-1,82; 1,98]
50 % responderrate			
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	2,73 [1,43; 5,20]	2,50 [1,1; 5,69]	OR 1,09 [0,38; 3,10]
Erenumab 140 mg vs. valproat	2,73 [1,43; 5,20]	5,17 [2,41; 11,12]	OR 0,53 [0,19; 1,44]

Omregning til relativ risiko

Sammenligning	Odds ratio	Anvendt hændelsesrate	Relativ risiko
50 % responderrate			
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	OR 1,09 [0,38; 3,10]	0,39	RR 1,05 [0,50; 1,70]
Erenumab 140 mg vs. valproat	OR 0,53 [0,19; 1,44]	0,489	RR 0,69 [0,31; 1,19]

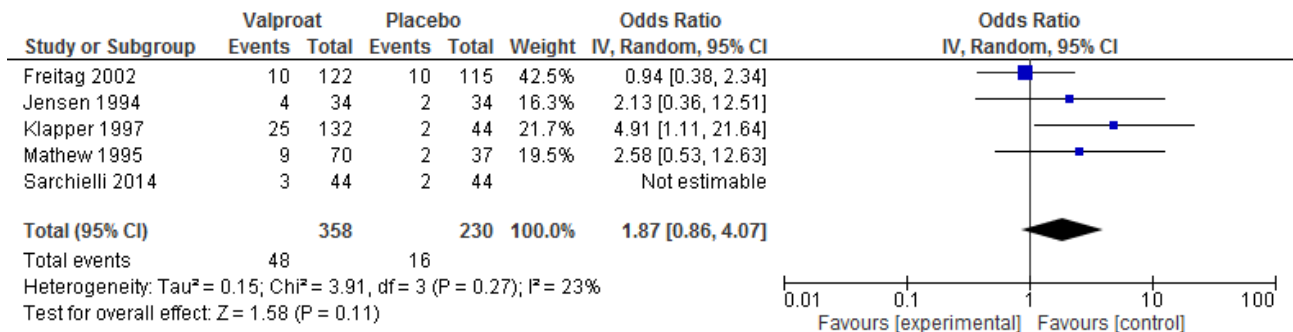
Omregning til procentvis reduktion

I omregningen til procentvis reduktion har sekretariatet anvendt observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier.

Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Månedlige migrænedage			
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	-0,50 dage [-1,67; 0,67]	5,0 dage	-10,0 %-point [-33,4; 13,4]
Erenumab 140 mg vs. valproat	0,08 dage [-1,82; 1,98]	4,2 dage	-1,90 %-point [-43,3; 47,1]
50 % responderrate			
Erenumab 140 mg vs. amitriptylin	RR 1,05 [0,50; 1,70]	0,39	-7,39 %-point [-26, 61; 43,76]
Erenumab 140 mg vs. valproat	RR 0,69 [0,31; 1,19]	0,489	-6,21 %-point [-26,61; 44,94]

6. Valproat, analyse uden Sarchielli, 2014. Effektmål: behandlingsophør grundet bivirkninger

Metaanalyse for effektmålet "ophør grundet bivirkninger"



Figur 13: Behandlingsophør pga. bivirkninger valproat

Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. valproat	1,30 [0,53; 3,16]	1,87 [0,86; 4,07]	OR 0,70 [0,21; 2,27]
Erenumab 140 mg vs. valproat	0,91 [0,38; 2,18]	1,87 [0,86; 4,07]	OR 0,49 [0,15; 1,57]

Omregning til relativ risiko

Sammenligning	Odds ratio	Anvendt hændelsesrate	Relativ risiko
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. valproat	OR 0,70 [0,21; 2,27]	0,124	RR 0,72 [0,24; 1,96]
Erenumab 140 mg vs. valproat	OR 0,49 [0,15; 1,57]	0,124	RR 0,52 [0,17; 1,46]

Omregning til procentvisreduktion

I omregningen til procentvis reduktion har sekretariatet anvendt observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier.

Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. valproat	RR 0,72 [0,24; 1,96]	0,124	-3,43 %-point [-9,44; 11,89]
Erenumab 140 mg vs. valproat	RR 0,52 [0,17; 1,46]	0,124	-5,93 %-point [-10,26; 5,73]

7. Reduktion af dage med anfaldsmedicin

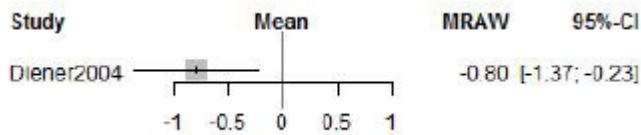
Metaanalyser for effektmålet ”reduktion af dage med anfaldsmedicin”

Klinisk spørgsmål 1

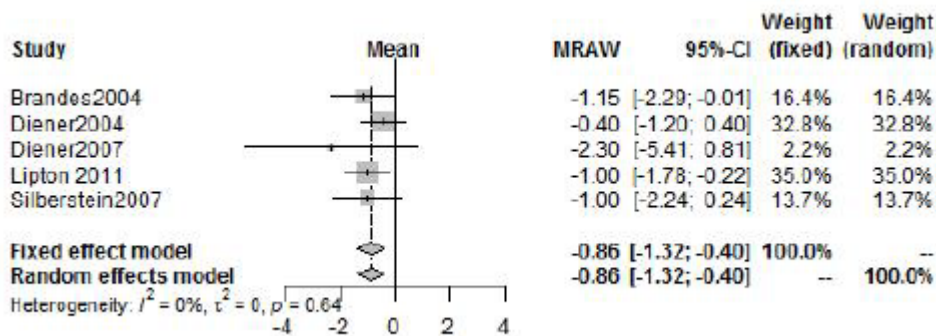
Erenumab



Propranolol



Topiramate



Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Erenumab vs. Placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Klinisk spørgsmål 1			
Erenumab 70 mg vs. Propranolol	-1,20 [-2,05; -0,35]	-0,80 [-1,37; -0,23]	-0,40 [-1,42; 0,62]
Erenumab 70 mg vs. Topiramate	-1,20 [-2,05; -0,35]	-0,86 [-1,32; -0,40]	-0,34 [-1,31; 0,63]

Omregning til procentvis reduktion

I omregningen til procentvis reduktion har sekretariatet anvendt medianen af observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier. Hændelsesraterne er bestemt separat for hver af de 2 komparatorer.

Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Klinisk spørgsmål 1			
Erenumab 70 mg vs. propranolol	-0,40 dage [-1,42; 0,62]	3,8 dage	-10,5%-point (-37,4; 16,32)
Erenumab 70 mg vs. Topiramet	-0,34 dage [-1,31; 0,63]	5,5 dage	-6,2%-point (-23,8; 11,5)