

Protokol for opdatering af Medicinrådets evidensgennemgang vedrørende lægemidler til kronisk migræne

Prio



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner. Når behandlingsvejledningerne bliver udarbejdet, er rollefordelingen mellem de tre enheder følgende:

- *Rådet* beslutter, hvilke behandlingsvejledninger der skal udarbejdes eller opdateres, og godkender de endelige dokumenter.
- *Sekretariatet* er overordnet projekt- og metodeansvarlige, faciliterer fagudvalgets arbejde og udarbejder udkast til dokumenterne.
- *Fagudvalgene* bidrager med specifik viden om sygdom og behandling inden for deres fagområde og samarbejder med sekretariatet om udkast til behandlingsvejledninger inden for et sygdomsområde.

Om behandlingsvejledninger

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledninger er at skabe et grundlag for, hvilke lægemidler der ud fra en samlet klinisk og økonomisk betragtning er mest hensigtsmæssige at behandle patienter med inden for et sygdomsområde.

Behandlingsvejledningen indeholder Medicinrådets kliniske vurdering af de lægemidler, der kan sammenlignes, inden for et sygdomsområde. Relevante overvejelser er typisk:

- Hvilke lægemidler udgør den bedste behandling og betragtes nogle af dem som ligeværdige alternativer til den relevante patientgruppe?
- Hvilke patienter kan behandles med lægemidlerne?

Desuden adresserer behandlingsvejledningen, hvilke kriterier der er for anvendelse af lægemidlerne:

- Kriterier for opstart af behandling.
- Kriterier for skift af behandling.
- Kriterier for stop eller dosisjustering af behandling.

Medicinrådets behandlingsvejledning inkluderer følgende dokumenter: protokol, evidensgennemgang og opsummering. På baggrund af behandlingsvejledningen kan Medicinrådet udarbejde en evt. omkostningsanalyse og lægemiddelrekommandation.

I *Medicinrådets protokol* (dette dokument) beskrives formålet med behandlingsvejledningen, herunder definition af kliniske spørgsmål og effektmål. Udover de kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en strategi for litteratursøgning, kvalitetsvurdering af evidensen, og hvordan databehandling skal foregå.

For yderligere information se *Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde*. Du finder denne på Medicinrådets hjemmeside.



Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato 21. maj 2025

Dokumentnummer 215793

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2025
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 22. maj 2025



Indholdsfortegnelse

Begreber og forkortelser	4
1. Baggrund	5
2. Introduktion	5
2.1 Migræne.....	5
2.2 Behandling af kronisk migræne	6
2.3 Lægemidlerne	7
3. Medicinrådets kliniske spørgsmål	8
3.1 Klinisk spørgsmål 1.....	8
3.2 Valg af effektmål	9
3.2.1 Kritiske effektmål	11
3.2.2 Vigtige effektmål	12
4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur	12
4.1 Søgning efter primærstudier.....	12
4.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler	13
4.3 Søgning efter kliniske retningslinjer.....	13
4.4 Udvalgelse af litteratur	13
5. Databehandling og analyse.....	14
6. Kvalitetsvurdering	15
7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler.....	15
7.1.1 Administrationsform og frekvens	15
7.1.2 Patientværdier og præferencer	15
8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen	16
8.1 Kriterier for opstart, opfølgning, skift, seponering og pausering af behandling	16
8.2 Monitorering af behandling.....	16
9. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse	16
10. Referencer	17
11. Sammensætning af fagudvalg.....	19
12. Versionslog	20



Begreber og forkortelser

CGRP:	<i>Calcitonin Gene-Related Peptide</i> (calcitonin gen-relateret protein)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
HIT-6:	<i>The Head Impact Test</i>
MeSH:	<i>Medical Subject Headings</i>
MSQ:	<i>Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)



1. Baggrund

Medicinrådet besluttede den 18. december 2024 at opdatere behandlingsvejledningen vedrørende lægemidler til kronisk migræne. Arbejdet igangsættes efter forslag fra Lægemiddelstyrelsen, der behandler ansøgninger om enkelttilskud til de to CGRP-antagonister rimegepant og atogepant, som er nye tabletbehandlinger til forebyggelse og anfaldsbehandling af episodisk og kronisk migræne, og som kan ordineres i primærsektoren. Formålet med behandlingsvejledningen er at undersøge, om CGRP-antagonisten atogepant kan ligestilles med de nuværende ligestillede fire CGRP-antistoffer erenumab, fremanezumab, galcanezumab og eptinezumab til kronisk migræne. CGRP-antagonisten rimegepant indgår ikke, da rimegepant ikke har indikation til kronisk migræne.

Inddragelse af behandlinger, som anvendes i forskellige sektorer i sundhedsvæsenet, i samme behandlingsvejledning sker for at skabe større sammenhæng på tværs af sektorerne og fremgår af Økonomiaftalen for regionerne for 2025 [1].

2. Introduktion

2.1 Migræne

Migræne er en udbredt lidelse med hovedpine, der medfører nedsat funktionsevne, tab af livskvalitet og er blandt de tre sygdomme, som er årsag til mest arbejdsfravær [2]. Lidelsen er sandsynligvis en genetisk disponeret sygdom, der vedrører både nerver og blodkar i hovedet [3]. Signalstoffet calcitonin genrelateret protein (CGRP) menes at være en væsentlig og muligvis forårsagende faktor i sygdomsmekanismen [4], men årsagerne til migræne kendes ikke fuldt ud. Migrænediagnosen indeholder en heterogenitet i forhold til patientpopulationen, idet diagnosekriterierne er baseret på klinisk vurdering og kan indeholde flere forskellige sygdomsmekanismer. I klinisk praksis skelnes mellem migræne med eller uden "aura" (forbigående neurologiske forstyrrelser, f.eks. af syns- eller følesans i op til 60 minutter før selve migrænehovedpinen starter) [3].

Migrænehovedpine kendetegnes ved anfaldsvis hovedpine – typisk varende 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 over for lys og lyd. I kliniske studier inddeles migræne ofte i "episodisk" og "kronisk" migræne. "Episodisk" migræne er defineret ved < 15 migrænedage/måned, og "kronisk" migræne er defineret ved hovedpine ≥ 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage er med migræne, og resten med anden hovedpine, f.eks. spændingshovedpine. Inddelingen skal opfattes kontinuerligt, hvor den enkelte patient således kan have perioder med henholdsvis episodisk og kronisk migræne. En migrænedag defineres som en kalenderdag med mindst fire på hinanden følgende timer med migræne eller hovedpine (uafhængig af varighed) behandlet med migrænespecifik akut anfaldsbehandling (triptaner). En hovedpinedag defineres som en kalenderdag, hvor



patienten oplever migrænehovedpine eller non-migrænehovedpine med en varighed på mindst fire på hinanden følgende timer eller en hovedpine (uafhængig af varighed), hvor patienten har behov for akut anfaldsbehandling (triptaner, eller anden smertestillende medicin). Dette betyder, at en migrænedag pr. definition også er en hovedpinedag, mens en hovedpinedag uden karakteristiske migrænesymptomer, og som ikke kræver migrænespecifik anfaldsbehandling, ikke er en migrænedag. Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom [2,3]. 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 [2]. Langt de fleste migrænepatienter bliver behandlet i primærsektoren, enten hos alment praktiserende læge eller privatpraktiserende neurolog, men ved utilfredsstillende behandlingseffekt kan patienten blive henvist til en neurologisk afdeling eller en hovedpineklínik/-center på et hospital. Der hersker usikkerhed om antallet af patienter i Danmark med kronisk migræne samt hvor mange af dem, der opfylder kriterierne for forebyggende behandling med CGRP-lægemedler, dvs. kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage pr. måned, heraf mindst 8 migrænedage) og behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum (epilepsimedicin) og mindst ét antihypertensivum (medicin mod forhøjet blodtryk). Fagudvalget estimerer, at ca. 600.000 personer i Danmark lider af migræne, og at ca. 10 %, dvs. omkring 60.000, har kronisk migræne. Kliniske eksperter har tidligere skønnet, at ca. 5.000 patienter i Danmark opfylder kriterierne for opstart af behandling med CGRP-lægemedler, men fagudvalget vurderer, at antallet er væsentligt højere.

2.2 Behandling af kronisk migræne

Medicinsk behandling af migræne inddeles i anfaldsbehandling (smertestillende og kvalmestillende) og forebyggende behandling. Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og dårlig effekt af anfaldsbehandling og derfor forringet livskvalitet [3]. En del patienter har såkaldt "medicinoverforbrugshovedpine" (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende behandling). Disse patienter har først og fremmest behov for udtrapning af deres medicinoverforbrug og ikke tillæg af forebyggende behandling. En række lægemidler anvendes til forebyggende behandling af migræne i Danmark, herunder antihypertensiva og antiepileptika. De nyere CGRP-antistoffer er udviklet til migræne og er alle godkendt af Det Europæiske Lægemeddelagentur (EMA) som forebyggende behandling hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned. I 2019 og 2020 har Medicinrådet anbefalet CGRP-antistofferne erenumab, fremanezumab og galcanezumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum [5–7]. I Medicinrådets samling af vurderinger af CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne fra 2021 vurderes det, at der for lægemidlerne erenumab, fremanezumab og galcanezumab ikke er klinisk betydende forskelle, og de tre lægemidler betragtes derfor som klinisk ligestillede [8]. I november 2022 anbefalede Medicinrådet CGRP-antistoffet eptinezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne og vurderede, at effekt og bivirkninger af eptinezumab er sammenlignelig med de øvrige CGRP-antistoffer [9]. På den baggrund er de fire CGRP-antistoffer, erenumab, fremanezumab, galcanezumab og eptinezumab, klinisk ligestillede. Erenumab,



fremanezumab og galcanezumab administreres som subkutane injektioner hver 4. uge/måned eller hver 12. uge/3. måned, mens eptinezumab administreres intravenøst hver 12. uge. Forebyggende behandling er succesfuld, når patienten oplever forbedret livskvalitet samt fald i migrænenes hyppighed og sværhedsgrad. Behandlingen anses som regel for tilfredsstillende, når patienten oplever reduktion på mindst 30 % af migrænenes hyppighed eller sværhedsgrad. Nogle patienter oplever spontan forbedring over tid, og derfor er det individuelt, hvor lang tid en patient har brug for forebyggende behandling [3]. Ifølge nuværende kliniske retningslinjer bør der ved effekt af forebyggende behandling forsøges seponering hver 6.-12. måned for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen [3]. For CGRP-antistofferne har Medicinrådet præciseret, at der bør være en måneds pausering af behandlingen efter 17 måneders behandling jf. Medicinrådets samling af vurderinger af anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne [8]. I opdateringen af behandlingsvejledningen vil kriterierne for seponering blive genbesøgt med henblik på, om denne praksis skal tilpasses.

Tabletbehandling med CGRP-antagonisten atogepant blev godkendt af EMA til forebyggelse af kronisk migræne den 11. august 2023. I behandlingsvejledningen undersøges det, om atogepant kan ligestilles med de nuværende ligestillede fire CGRP-antistoffer.

2.3 Lægemidlerne

De lægemidler, som indgår i opdateringen, fremgår af Tabel 2-1. Oplysningerne om lægemidlerne er baseret på produktresuméerne fra EMA [4,10–13].

Tabel 2-1. Overblik over de lægemidler, der indgår i behandlingsvejledningen

ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation/ population	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
N02CD07	Atogepant (Aquipta)	Forebyggende behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage om måneden.	60 mg p.o. én gang dagligt	CGRP-antagonist
N02CD01	Erenumab (Aimovig)	Forebyggende behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage om måneden.	Anbefalet dosis 140 mg s.c. Evt. dosisreduktion til 70 mg s.c. hver 4. uge.	CGRP-antistof
N02CD05	Eptinezumab (Vyepti)	Forebyggende behandling af migræne hos	Sædvanligvis 100 mg i.v. hver 12. uge.	



ATC-kode	Lægemiddel Generisk navn (handelsnavn)	Indikation/ population	Administration og dosering	Virkningsmekanisme
		voksne, der har mindst 4 migrænedage om måneden.	Dosis kan øges gradvist til 300 mg i.v. hver 12. uge.	
N02CD03	Fremanezumab (Ajovy)	Forebyggende behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage om måneden.	225 mg s.c. én gang om måneden eller 675 mg s.c. hver tredje måned	
N02CD02	Galcanezumab (Emgality)	Forebyggende behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage om måneden.	240 mg som støddosis efterfulgt af 120 mg s.c. én gang om måneden.	

i.v.: intravenøst; p.o.: peroralt; s.c.: subkutant

3. Medicinrådets kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til at sammenligne effekt og sikkerhed af lægemidler til den samme patientgruppe. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af de lægemidler Medicinrådet undersøger (interventioner og komparatorer) og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Er der klinisk betydende forskelle på lægemidler til forebyggende behandling af patienter med kronisk migræne, der har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika)?

**Population**

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

Interventioner

Atogepant

Erenumab

Eptinezumab

Fremanezumab

Galcanezumab

Oplysninger om lægemidlerne fremgår af Tabel 2-1.

Komparator

Lægemidlerne vil blive sammenlignet indbyrdes.

Effektmål

Se afsnit 3.2.

3.2 Valg af effektmål

Medicinerådet vurderer, at sammenligningen af lægemidlerne bedst bliver belyst af de effektmål, der er nævnt i Tabel 3-1.

I behandlingsvejledningen adresserer Medicinerådet hvert effektmål, men det er først i den samlede vurdering på tværs af effektmål og andre forhold, at der tages stilling til, om lægemidlerne kan ligestilles. Den mindste klinisk relevante forskel (MKRF) benyttes, når interventioner sammenlignes direkte eller indirekte. MKRF er defineret som den mindste absolutte forskel for effekt/bivirkninger, som vurderes at have en betydning for patienten, og/eller i klinisk praksis er afgørende for, om et lægemiddel er at foretrække frem for et andet. Ved sammenligning af interventioner adresseres først den relative forskel mellem interventionerne for de enkelte effektmål. Hvis der er tale om en statistisk signifikant forskel mellem to interventioner, anvendes de beregnede absolutte forskelle til at vurdere, om forskellen mellem interventionerne er af en størrelsesorden, der er klinisk relevant. Hvis alle værdier i konfidensintervallet, inkl. punktestimatet, overstiger MKRF, er der tale om en klinisk relevant forskel. Hvis punktestimatet – men ikke alle værdier i konfidensintervallet – overstiger MKRF, er det mere usikkert, om forskellen kan betragtes som klinisk relevant. I tilfælde, hvor MKRF ikke overskrides i sammenligningen af to eller flere lægemidler, kan disse som hovedregel ligestilles



Tabel 3-1. Effektmål. For hvert effektmål er angivet dets vigtighed (kritisk eller vigtigt), måleenhed og mindste klinisk relevante forskel

Effektmål	Vigtighed	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Frekvens af migrænedage	Kritisk	Reduktion af månedlige migrænedage (MMD) fra baseline	10 %-point
		Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage fra baseline	5 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ):	
		Gennemsnitlig ændring fra baseline	5-8 point
		Headache Impact Test (HIT-6):	
		Gennemsnitlig ændring fra baseline	2-3 point
Migræne sværhedsgrad	Vigtigt	Reduktion af antal migrænedage med behov for anfaldsbehandling pr. måned fra baseline	10 %-point
Sikkerhed	Vigtigt	Behandlingsophør pga. uønskede hændelser	5 %-point
		Andel med mindst én uønsket hændelse	10 %-point
		Andel med mindst én alvorlig uønsket hændelse	10 %-point
		Kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger	

For alle effektmål anvender Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, med mindre andet er angivet



3.2.1 Kritiske effektmål

Frekvens af migræne

Et af de primære behandlingsmål med forebyggende behandling er at reducere frekvensen af migræneanfald. Effekten af lægemidlerne vurderes ved at se på antal migrænedage pr. måned og andelen af patienter, der opnår minimum 50 % reduktion i antallet af migrænedage (≥ 50 % responderrate). Begge er mål for anfaldsfrekvens men supplerer hinanden, da antal migrænedage pr. måned udtrykker den gennemsnitlige reduktion af migrænedage, mens responderraten indikerer, om en eventuel reduktion i gennemsnitligt antal af migrænedage vil gavne en større eller mindre andel af patientpopulationen. Definitionen af en migrænedag følger retningslinjerne fra *International Headache Society* [14]. Definitionen kan variere lidt mellem studier, men er oftest en kalenderdag med mindst fire på hinanden følgende timer med migræne eller hovedpine (uafhængig af varighed) behandlet med migrænespecifikke akutte medikamenter (triptaner eller ergotaminer). Medicinrådet har tidligere anslået den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point for gennemsnitlig ændring fra baseline og 5 %-point for andel, som opnår 50 % reduktion.

Livskvalitet

Livskvalitet er et vigtigt effektmål ved migræne på grund af den store sygdomsbyrde og følgende påvirkning af livskvaliteten. Der er udviklet flere spørgeskemaer specifikt til vurdering af livskvaliteten hos migrænepatienter, herunder *The Head Impact Test* (HIT-6) og *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire* (MSQ).

HIT-6 er et spørgeskema vedr. evne til normal funktion i dagligdagen. Totalscore spænder fra 36- 78, hvor en score > 60 tolkes som alvorlig, 56-59 substantiel, 50-55 noget og < 49 lidt eller ingen nedsat funktion. HIT-6 er valideret til patienter med kronisk migræne [15–17]. HIT-6 opgøres efter 12 ugers behandling som gennemsnitlig ændring fra baseline. Medicinrådet har tidligere anslået den mindste klinisk relevante forskel til 2-3 point i HIT-totalscore.

MSQ er et af de mest udbredte sygdomsspecifikke værktøjer til vurdering af helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med migræne. MSQ er valideret til patienter med episodisk migræne og patienter med kronisk migræne [18]. MSQ er et spørgeskema, der måler livskvaliteten indenfor de seneste 4 uger med 14 spørgsmål fordelt på tre subskalaer: Restriktiv funktion (MSQ-RF), forebyggende funktion (MSQ-FF) og emotionel funktion (MSQ-EF). MSQ-RF (syv spørgsmål) omhandler begrænsning af daglige sociale og arbejdsaktiviteter, MSQ-FF (fire spørgsmål) omhandler undgåelse af daglige sociale og arbejdsaktiviteter, og MSQ-EF (tre spørgsmål) omhandler den følelsesmæssige belastning ved migræne. Scoren spænder fra 0 til 100 i hvert domæne, hvor en højere score angiver forbedring i livskvalitet. MSQ er opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline. Der findes mindste klinisk relevante forskelle i litteraturen, som bl.a. er bestemt ud fra studier med forebyggende migrænebehandling. Medicinrådet har tidligere anslået de mindste klinisk relevante forskelle for de tre subskalaer til hhv. 5 point (MSQ-RF og MSQ-FF) og 8 point (MSQ-EF) [19].



3.2.2 Vigtige effektmål

Migræne sværhedsgrad (MMD inkl. brug af akut medicin)

Sværhedsgraden af et migræneanfald kan være svært at vurdere, men brugen af akut smertelindrende medicin kan anvendes som en markør for, at migrænen er af moderat sværhedsgrad eller værre. Medicinrådet har tidligere anslået den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point i antallet af dage med behov for anfaldsbehandling pr. måned.

Sikkerhed

Data fra de kontrollerede kliniske undersøgelser tyder på, at patienterne sjældent oplever bivirkninger ved behandling med CGRP-antistoffer, som giver anledning til behandlingsophør [9]. Det vurderes, at en 5 %-pointforskel i andelen af patienter, der oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, er relevant. Desuden ses på andelen af patienter, der oplever mindst én uønsket hændelse og mindst én alvorlig uønsket hændelse, med en mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Endelig udarbejdes en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med lægemidlerne.

4. Strategi for litteratursøgning og udvælgelse af litteratur

Medicinrådet vil søge efter litteratur i henhold til Metodevejledning for Medicinrådets vurdering af flere lægemidler inden for samme sygdomsområde, som kan findes på Medicinrådets hjemmeside. Det er de kliniske spørgsmål og de tilhørende beskrivelser af patienter, interventioner, komparatorer og effektmål (PICO's), der definerer inklusions- og eksklusionskriterier i litteratursøgningen.

4.1 Søgning efter primærstudier

Medicinrådet vil søge efter primærartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf:

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Primærstudier		X	X	X

Medicinrådet inkluderer stoffets generiske navn, **atogepant**, i søgningen sammen med handelsnavnet, Aquipta, og kombinerer det med termer fra sygdomsområdet. Hvor der er relevante indekseringstermer (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH), inkluderer Medicinrådet disse i søgningen, ligesom Medicinrådet tager højde for alternative



stavemåder og forskellige ordendelser. For erenumab, eptinezumab, fremanezumab og galcanezumab søges ikke efter litteratur.

4.2 Søgning efter systematiske oversigtsartikler

Medicinerådet vil søge efter oversigtsartikler i nedenstående databaser og i de senest tilgængelige udgaver heraf:

	Cochrane DSR	MEDLINE	Embase	CENTRAL
Systematiske oversigtsartikler	X	X	X	

Hvis Medicinerådet finder en eller flere metaanalyser, som ud fra Medicinerådets vurdering er udført metodemæssigt forsvarligt, indeholder de nødvendige informationer til en opdatering, og hvor de benyttede in- og eksklusionskriterier svarer til de i protokollen beskrevne PICO, benytter Medicinerådet denne/disse.

4.3 Søgning efter kliniske retningslinjer

Medicinerådet har kendskab til Dansk Hovedpine Selskabs referenceprogram [3], Dansk Neurologisk Selskabs nationale behandlingsvejledning [20] og retningslinjer fra *National Institute for Health and Care Excellence* [21]. Der søges ikke efter yderligere kliniske retningslinjer.

4.4 Udvalgelse af litteratur

Medicinerådet vil screene artiklerne for, om de stemmer overens med de definerede kliniske spørgsmål og effektmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r), jf. nedenstående Tabel 4-1:

Tabel 4-1: Inklusions- og eksklusionskriterier for udvælgelse af litteratur

	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Population	Voksne patienter der har migræne og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger (mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum)	Patienter der ikke har modtaget tidligere forebyggende behandlinger



	Inklusionskriterier	Eksklusionskriterier
Intervention	En eller flere af disse: • Atogepant • Erenumab • Eptinezumab • Fremanezumab • Galcanezumab	
Komparator	Placebo eller en eller flere af disse: • Atogepant • Erenumab • Eptinezumab • Fremanezumab • Galcanezumab	
Effekt mål (outcomes)	En eller flere af disse: • Frekvens af migrænedage • Livskvalitet • Migræne sværhedsgrad • Sikkerhed	
Studiedesign	• Randomiserede kontrollerede studier • Oversigtsartikler med systematisk udførte meta-analyser • Abstracts med opfølgning på primære randomiserede kontrollerede studier • Real-world data	• Sundhedsøkonomiske analyser • Ikke-systematiske (narrative) reviews • Single-arm studier

To personer vil uafhængigt af hinanden og på titel- og abstractniveau screene de primærartikler, som fremkommer ved gennemgang af litteraturen. To personer vil uafhængigt af hinanden gennemlæse de udvalgte primærartikler. Uenighed om inklusion vil blive afklaret ved konsensus.

To personer vil uafhængigt af hinanden screene de fundne systematiske oversigtsartikler og vurdere, om de er relevante for besvarelsen af det kliniske spørgsmål og/eller som baggrundsmateriale.

Medicinerådet vil redegøre for udvælgelsen af litteratur i PRISMA-flowdiagrammer.

5. Databehandling og analyse

Valg af analysemetode afhænger af de tilgængelige data for de enkelte effekt mål i de inkluderede studier og beskrives i opdateringen.



Hvis der ikke er evidens i form af direkte sammenligninger til at besvare de kliniske spørgsmål, kan Medicinrådet i nogle tilfælde kombinere data i en indirekte sammenligning med en fælles komparator, fx hvis der i studierne er sammenlignet med placebo (eventuelt i form af netværksmetaanalyser). Hvis data ikke tillader en statistisk sammenligning, kan Medicinrådet foretage en kvalitativ sammenligning af studierne resultater.

For en nærmere beskrivelse af databehandling og analyse henvises til Medicinrådets metodevejledning for behandlingsvejledninger.

6. Kvalitetsvurdering

Medicinrådet foretager en kvalitetsvurdering af de inkluderede studier samt en samlet vurdering af evidensen bag hvert enkelt effektmål, afhængigt af den valgte analysemetode.

For en nærmere beskrivelse af databehandling og analyse henvises til Medicinrådets metodevejledning for behandlingsvejledninger.

7. Andre overvejelser vedrørende valg mellem lægemidler

Dette afsnit beskriver forhold, som, Medicinrådet vurderer, har betydning for valget mellem lægemidlerne, og som Medicinrådet derfor vil belyse og tage i betragtning i den kliniske ligestilling mellem lægemidlerne.

7.1.1 Administrationsform og frekvens

De primære forskelle mellem lægemidlerne er administrationsform (i.v., s.c. eller p.o.) og administrationsfrekvensen. Medicinrådet vil i fastsættelsen af efterlevelsesholdningen i lægemiddelrekommandationen (andelen af patienter, som skal tilbydes det billigste af de tilgængelige lægemidler som førstevalg) tage højde for disse faktorer.

7.1.2 Patientværdier og præferencer

Medicinrådet vil tage højde for patienternes værdier og præferencer i forhold til lægemiddelbehandling inden for sygdomsområdet ved at inddrage viden fra klinikere og patienter i fagudvalget.



8. Øvrige forhold vedrørende behandlingen

I dette afsnit beskrives øvrige forhold vedrørende behandlingen, som vil indgå i opdateringen. Disse forhold har *ikke* direkte betydning for valget mellem forskellige lægemidler, men omfatter en beskrivelse af kriterier og forholdsregler for anvendelse af lægemidlerne.

8.1 Kriterier for opstart, opfølgning, skift, seponering og pausering af behandling

Medicinrådet vil i opdateringen beskrive kriterier for opstart, opfølgning, skift og seponering for de udvalgte lægemidler. Desuden vil kriterier for pausering af behandlingen blive beskrevet.

8.2 Monitorering af behandling

Medicinrådet vil i opdateringen beskrive, hvordan man i klinisk praksis bør monitorere effekt og bivirkninger af lægemidlerne.

9. Klinisk sammenligningsgrundlag og omkostningsanalyse

Medicinrådet vil udarbejde et klinisk sammenligningsgrundlag, der beskriver doser og sammenligningsperiode for de lægemidler, der evt. bliver ligestillede i opdateringen. Den relevante sammenligningsperiode fastsættes i forbindelse med opdateringen.

På baggrund af sammenligningsgrundlaget udarbejder Medicinrådet en omkostningsanalyse, hvis der er betydende forskelle i ressourceforbruget ved de eventuelt ligestillede lægemidler. I omkostningsanalysen estimeres forskellene i de behandlingsrelaterede omkostninger for de ligestillede lægemidler, fx i relation til monitorering, brug af utensilier, personalets og patientens tidsforbrug. Omkostningsanalysen danner sammen med lægemiddelpriserne grundlag for udarbejdelsen af en lægemiddelrekommandation. Medicinrådet kan vurdere, at et eller flere af de ligestillede lægemidler ikke skal anbefales i lægemiddelrekommandationen, hvis der ikke er et rimeligt forhold mellem effekt og omkostninger.



10. Referencer

1. Aftale om regionernes økonomi for 2025. 2024; Tilgængelig fra: <https://www.regioner.dk/media/kdbp4nl1/aftale-om-regionernes-oekonomi-for-2025.pdf>
2. Flachs EM, Eriksen L, Koch MB, Ryd JT, Dibba E, Skov-Ettrup L, Juel K. Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet. Sygdomsbyrden i Danmark [internet]. København: Sundhedsstyrelsen; 2015. Tilgængelig fra: <https://www.sst.dk/da/udgivelser/2015/Sygdomsbyrden-i-Danmark---sygdomme>
3. Dansk Hovedpine Selskab. Referenceprogram. Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://dhos.dk/wp-content/uploads/2020/06/2932-Referenceprogram_2020_final_web-24.06.20.pdf
4. European Medicines Agency. Produktresumé for eptinezumab (vyepeti) [internet]. [citeret 13. marts 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/vyepeti-epar-product-information_da.pdf
5. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedr. erenumab som mulig standardbehandling til forebyggelse af migræne [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/u2qdr04f/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-erenumab-til-migraene-vers-10_adlegacy.pdf
6. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedr. fremanezumab som mulig standardbehandling til forebyggende behandling af migræne [internet]. 2019. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/yerjqt0f/baggrund-for-medicinraadets-anbefaling-vedr-fremanezumab-til-forebyggende-behandling-af-migraene-vers-10_adlegacy.pdf
7. Medicinrådet. Baggrund for Medicinrådets anbefaling vedr. galcanezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne [internet]. 2020. Tilgængelig fra: https://filer.medicinraadet.dk/media/31fefu2u/baggrund-for-medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-galcanezumab-til-kronisk-migr%C3%A6ne-vers-1-0_adlegacy.pdf
8. Medicinrådet. Samling af vurderinger af anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne_version 1.1. 2021.
9. Medicinrådet. Medicinrådets anbefaling vedr. eptinezumab til behandling af kronisk migræne [internet]. 2022. Tilgængelig fra: <https://filer.medicinraadet.dk/media/smldznbt/medicin%C3%A5dets-anbefaling-vedr-eptinezumab-til-kronisk-migr%C3%A6ne-vers-1-0x.pdf>
10. European Medicines Agency. Produktresumé for atogepant (aquipta) [internet]. [citeret 13. marts 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_da.pdf



11. European Medicines Agency. Produktresumé for erenumab (aimovig) [internet]. [citeret 16. april 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_da.pdf
12. European Medicines Agency. Produktresumé for fremanezumab (ajovy) [internet]. [citeret 16. april 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_da.pdf
13. European Medicines Agency. Produktresumé for galcanezumab (emgality) [internet]. [citeret 16. april 2025]. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/da/documents/product-information/emgality-epar-product-information_da.pdf
14. 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.
15. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia Int J Headache*. 2011;31(3):357–67.
16. Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. *Cephalalgia Int J Headache*. 2014;34(1):29–36.
17. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(4):374–80.
18. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. *Headache*. 2012;52(3):409–21.
19. Cole JC, Lin P, Rupnow MFT. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. *Cephalalgia Int J Headache*. 2009;29(11):1180–7.
20. Dansk Neurologisk Selskab. Den nationale neurologiske behandlingsvejledning [internet]. 2025. Tilgængelig fra: <https://nnbv.dk/om-nnbv/>
21. National Institute for Health and Care Excellence. Atogepant for preventing migraine. Technology appraisal guidance [internet]. 2024. Tilgængelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA973/chapter/1-Recommendations>



11. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

Forperson

Thue Hjortkjær Nielsen
Overlæge

Indstillet af

Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk
Neurologisk Selskab (repræsenterer også
Region Hovedstaden)

Medlemmer

Udpeget af

Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav

Region Nordjylland

Arun Nadarajah
Neurolog

Region Midtjylland

Sidsel Thorup Thomsen
Afdelingslæge

Region Syddanmark

Benedikte Wanscher (næstforperson)
Cheflæge

Region Sjælland

Gine Stobberup
Klinisk farmaceut

Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse

Jón Trærup Andersen
Professor, ledende overlæge

Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi

Udpegning i gang

Dansk Neurologisk Selskab

Anne Bülow-Olsen
Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter

Patient/patientrepræsentant

Danske Patienter



12. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	21. maj 2025	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk