

Medicinrådets samling af vurderinger af anti-CGRP- antistoffer til behandling af kronisk migræne, herunder kriterier for opstart, monitorering og seponering



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	26. maj 2021
-------------------------	--------------

Dokumentnummer	114252
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 27. maj 2021



Indholdsfortegnelse

1.	Medicinrådets vurdering vedrørende anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne	4
1.1	Baggrund for Medicinrådets ligestilling	5
2.	Baggrund	6
2.1	Migræne.....	6
2.2	Behandling af migræne.....	7
2.3	Lægemidlerne	8
3.	Kriterier for opstart, opfølgning og seponering.....	9
3.1	Oversigt over procedurer.....	9
3.2	Patienter/behandlingsindikation	10
3.3	Opstart af behandling	10
3.4	Monitorering af effekt	10
3.5	Skift	11
3.6	Opsamling af data	12
4.	Klinisk sammenligningsgrundlag	12
5.	Referencer.....	14
6.	Sammensætning af fagudvalg	15
7.	Versionslog.....	16
8.	Bilagsoversigt	17



1. Medicinrådets vurdering vedrørende anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne

Medicinrådet vurderer, at der for lægemidlerne erenumab, fremanezumab og galcanezumab ikke er klinisk betydende forskelle, og Medicinrådet betragter derfor de tre lægemidler som klinisk ligestillede. De er alle tre anbefalet af Medicinrådet og er dermed mulige standardbehandlinger til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.

Det er Medicinrådets anbefaling, at regionerne blandt galcanezumab, erenumab og fremanezumab vælger det af de tre lægemidler, der er forbundet med de laveste omkostninger.

Med dette dokument samler Medicinrådet den evidens, som er gennemgået i forbindelse med anbefalingerne af erenumab, fremanezumab og galcanezumab, og som ligger til grund for ligestillingen af de tre lægemidler. Desuden gennemgås de nationale retningslinjer for behandling af patienter med kronisk migræne med anti-CGRP-antistoffer. Alle oplysningerne har tidligere været tilgængelige på Medicinrådets hjemmeside, men samles nu i et fælles dokument, så klinikere, patienter og andre interessenter kan danne sig et hurtigt overblik over området. Medicinrådet har den 6. januar 2021 besluttet, at det ikke er nødvendigt at udarbejde en behandlingsvejledning for migræne.

Tabel 1. Lægemidler omfattet af Medicinrådets vurdering af lægemidler til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.

Lægemiddel	Handelsnavn	Dosering
Erenumab	Aimovig	70 mg s.c. hver 4. uge. <i>eller</i> 140 mg s.c. hver 4. uge
Fremanezumab	Ajovy	225 mg s.c. én gang om måneden <i>eller</i> 675 mg hver tredje måned
Galcanezumab	Emgality	Støddosis på 240 mg s.c. efterfulgt af 120 mg s.c. én gang om måneden



1.1 Baggrund for Medicinrådets ligestilling

Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellem galcanezumab, erenumab eller fremanezumab. Medicinrådets tidligere kategoriseringer af lægemidlernes værdi og denne vurdering har derfor taget udgangspunkt i indirekte sammenligninger mellem erenumab, fremanezumab og galcanezumab. De indirekte analyser er forbundet med usikkerhed.

Erenumab vs. fremanezumab

Sammenligningen mellem erenumab og fremanezumab blev foretaget i forbindelse med Medicinrådets vurdering af fremanezumab. Analysen er foretaget for patienter med episodisk migræne og patienter med kronisk migræne og samlet for alle migrænepatienter. På tværs af de undersøgte populationer og effektmål er der ingen statistisk signifikante forskelle mellem erenumab og fremanezumab i de indirekte analyser. Der er dermed ikke dokumenteret forskelle i effekt eller sikkerhed. De to lægemidler har tilsvarende virkningsmekanisme, effekt og sikkerhed, og Medicinrådet vurderer derfor, at det er rimeligt at betragte erenumab og fremanezumab som klinisk ligestillede. Den indirekte analyse findes i Medicinrådets vurdering af fremanezumab til forebyggende behandling af migræne (bilag 5 i rapporten), se bilag 2.

Galcanezumab vs. erenumab

I Medicinrådets vurdering af galcanezumab er galcanezumab sammenlignet med erenumab. Der er ikke påvist en merværdi af galcanezumab sammenlignet med erenumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi. Galcanezumab vurderes samlet set at være lige så effektivt og sikkert som erenumab og fremanezumab. Derfor har Medicinrådet vurderet, at galcanezumab er et klinisk ligestillet alternativ til erenumab og fremanezumab. Den indirekte analyse findes i Medicinrådets vurdering vedrørende galcanezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne, se bilag 3.

Vægtning af effekt og sikkerhed mellem lægemidlerne

Under vurderingen af de enkelte lægemidler er der ikke fundet afgørende forskelle i effekten på patienternes frekvens af migrænedage, som har været et kritisk effektmål i vurderingerne. Hvad angår lægemidlernes sikkerhed, har erenumab, fremanezumab og galcanezumab sammenlignelige bivirkningsprofiler. Der observeres generelt få hændelser, som medfører et behandlingsophør for alle tre lægemidler. De øvrige anvendte effektmål inkluderer livskvalitet, antallet af dage med behov for anfaldsbehandling og reduktion i antallet af hovedpinedage. Samlet set er der ikke noget, som indikerer, at der skulle være forskel mellem erenumab, fremanezumab og galcanezumab.

Patientpræferencer

Fagudvalget vurderer, at der ikke er forskelle, hvad angår patientpræferencer i valget mellem lægemidlerne. Dette er bl.a. begrundet med, at alle lægemidlerne generelt er forbundet med få bivirkninger, har tilsvarende doseringshyppighed og samme administrationsvej.



Evidensens kvalitet

I de enkelte vurderinger har Medicinrådet anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. De fuldstændige GRADE-vurderinger og tilhørende begrundelser findes i de enkelte vurderingsrapporter.

Evidensens kvalitet vurderes samlet at være lav, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

GRADE-vurderingen er udført separat for de direkte sammenligninger mod placebo, der anvendes som grundlag for de indirekte sammenligninger. Evidensens kvalitet er primært afhængig af antallet af studier, hvor antallet af studier på patientpopulationen med kronisk migræne, som tidligere har oplevet to behandlingssvigt, er begrænset. I vurderingerne er der bl.a. nedgraderet på domænet "indirekthed", da der indgår patienter med medicinoverforbrugshovedpine i studierne. I flere tilfælde er der desuden nedgraderet et niveau pga. inkonsistens, idet den estimerede effekt for visse interventioner og visse effektmål er baseret på et enkelt RCT-studie. Der er derfor usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. GRADE-vurderingerne findes i bilag 2 og 3.

2. Baggrund

2.1 Migræne

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. 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 over for 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, og resten med anden hovedpine, f.eks. spændingshovedpine.



Inddelingen skal opfattes som et kontinuerligt spektrum, hvor den enkelte patient i perioder kan gå fra episodisk til kronisk migræne og omvendt.

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 eller ergotaminer). 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, ergotaminer eller anden smertestillende medicin). Dette betyder, at en migrænedag pr. definition også er en hovedpinedag, mens det modsatte ikke er tilfældet. En hovedpinedag uden karakteristiske migrænesymptomer, og som ikke kræver migrænespecifik anfaldsbehandling, er ikke en migrænedag.

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 årligt, men der findes ikke endelige opgørelser over totalt antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklínikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne for forebyggende migrænebehandling.

2.2 Behandling af 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 til patienter, der har mindst to svære migræneanfald pr. måned med dårlig effekt af anfaldsmedicin og heraf forringet livskvalitet [3]. 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 angiver 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 udtråpning af deres medicinoverforbrug og ikke yderligere tillæg af forebyggende behandling.

Mange af de lægemidler, der tilbydes som forebyggende behandling af migræne, er oprindeligt udviklet til andre formål, f.eks. antihypertensiva (blodtryksmedicin), antiepileptika (medicin mod epilepsi) og antidepressiva (medicin mod depression). Disse lægemidler har vist sig også at have effekt på forebyggelse af migræne, og visse er siden



blevet godkendt til dette formål. Inden for de seneste to år er flere nye lægemidler – de såkaldte CGRP-antistoffer – blevet godkendt til forebyggende behandling af migræne. Lægemidler, der er godkendt til forebyggende behandling af migræne i Danmark, er: metoprolol/propranolol (betablokkere), flunarizin (calciumantagonist), topiramate (antiepileptika), pizotifen (aminantagonist), clonidin (alfa2-receptor- samt imidazolinreceptoragonist) samt amitriptylin (tricyklisk antidepressivum). CGRP-antistofferne erenumab, fremanezumab og galcanezumab er alle godkendt som forebyggende behandling hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned. 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” (ikke godkendt til indikationen).

Der er ikke enighed, hverken nationalt eller internationalt, om disse lægemidlers indbyrdes placering i behandlingsalgoritmen til forebyggelse af migræne. 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. patientens risikoprofil, andre sygdomme og tidligere erfaring. Der er generelt en stor enighed om, at betablokkere (metoprolol/propranolol) opfattes som førstevalgspræparater. Det er i øvrigt fagudvalgets skøn, at topiramate 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 er patienterne traditionelt blevet tilbudt behandling med f.eks. amitriptylin/nortriptylin, valproat eller eventuelt botulinum type A toxin (kun patienter med kronisk migræne). I 2019 og 2020 har Medicinrådet anbefalet erenumab, fremanezumab og galcanezumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum.

2.3 Lægemidlerne

Erenumab er et humant monoklonalt antistof, som hæmmer CGRP-receptoren og dermed medfører en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion og hæmning af smertesignaler.

Fremanezumab og galcanezumab er humaniserede monoklonale antistoffer, der selektivt binder til det vasodilaterende neuropeptid calcitonin genrelaterede peptid (CGRP), hvorved CGRP forhindres i at binde til CGRP-receptoren. Dette fører til en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion samt hæmning af smertesignaler.



3. Kriterier for opstart, opfølgning og seponering

Kriterier for opstart, opfølgning og seponering er udarbejdet af fagudvalget vedr. migræne efter opfordring fra Medicinrådet. Formålet med opstarts- og seponeringskriterierne er at sikre en kontrolleret og ensartet national anvendelse. Kriterierne blev offentliggjort d. 19. februar 2020 som et tillæg til anbefalingerne af erenumab og fremanezumab. Ved Medicinrådets anbefaling af galcanezumab d. 23. september 2020 blev kriterier opdateret til også at omfatte galcanezumab. Kriterierne er senest opdateret, efter de danske hovedpineklinikker har udarbejdet en ny national instruks vedrørende behandling med CGRP-antistoffer.

3.1 Oversigt over procedurer

Besøgsnummer	Før behandling		Opfølgingsbesøg				
	0	1	2	3	4	5	6+
Procedurer og vurderinger	Måned -1	Opstart~	Måned 3	Måned 6	Måned 12	Måned 18	Hver 6. måned efter måned 18
Kontrol af behandlingsindikation*	X	X				X	
Registrering af tidligere behandlinger	X						
Samtykke til kvalitetssikringsdatabase	X						
Registrering af data fra hovedpinekalender	X	X [#]	X	X	X	X	X
Udlevering af medicin		X [†]	X	X	X	X [‡]	X
Kontrol af effekt		X	X	X	X	X	X

*Patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.

~For patienter i behandling med Botox skal der gå mindst 4 måneder efter sidste behandling med Botox inden behandling med anti-CGRP-antistof. Dette gælder dog ikke, hvis der ikke har været effekt af Botox.

#Hovedpinekalender fra den sidste måned før mødedagen for opstart fungerer som baseline.

†Ved første behandling bruges startpakke, hvis det er relevant for det aktuelle førstevalg.

‡Behandlingen pauseres efter 17 måneder. Dette for at undersøge, om patienten fortsat har behov for behandling. Behandlingen kan genoptages, hvis patienten fortsat opfylder inklusionskriterierne (kronisk migræne uden MOH) den sidste måned op til besøget.



3.2 Patienter/behandlingsindikation

Patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum. Behandlingssvigt defineres som ikke tilstrækkelig effekt eller væsentlig toksicitet.

Ved hovedpine forårsaget af medicinoverforbrug (MOH) skal medicinen være saneret.

Eventuel behandling med Botox skal seponeres. For patienter i behandling med Botox skal der gå mindst fire måneder efter sidste behandling med Botox inden behandling med anti-CGRP-antistof. Dette gælder dog ikke, hvis der ikke har været effekt af Botox.

3.3 Opstart af behandling

Screening (måned -1)

Tidligere forebyggende behandling af migræne, der har været afprøvet uden tilfredsstillende resultat, skal dokumenteres.

Patienten orienteres om, at vedkommende fremover **skal** føre hovedpinekalender fast med angivelse af antal dage med migræne, spændingshovedpine og kraftig migræne/hovedpine og dage med indtag af anfaldsmedicin. **Dette er en betingelse for, at medicinen kan udleveres.**

Opstart af behandling (besøg 1)

Hovedpinekalender skal foreligge fra den seneste måned før mødedagen for opstart af behandling. Dette fungerer som baseline. Kriteriet for behandlingsindikation bekræftes.

Første behandling gives i klinikken. Patienten oplæres i selvadministration og får medicin til yderligere to behandlinger med hjem.

3.4 Monitorering af effekt

Vurdering af effekt (måned 3 og måned 6, besøg 2 og 3)

Effekt af behandlingen er defineret som mindst 30 %'s reduktion i antallet af dage med migræne af moderat til svær intensitet eller hovedpine af svær intensitet.

Hvis en patient ikke opnår mindst 30 %'s reduktion i antallet af dage med migræne af moderat til svær intensitet eller hovedpine af svær intensitet, skal behandlingen intensiveres eller seponeres.

Patienten skal komme til besøg efter 3 og 6 måneders behandling. I denne periode skal der føres hovedpinekalender dagligt.

Ved besøg måned 6 medgives medicin til 6 behandlinger.



Vurdering af effekt (måned 12, besøg 4)

Efter de første 6 måneders behandling fortsættes opfølgningen hver 6. måned.

Fra måned 6 noterer patienten kun data vedrørende hovedpine (jf. kravene til hovedpinekalender) og medicinindtag for sidste måned før næste besøg (ca. måned 6 efter seneste besøg). Patienten skal dog i perioder, hvor der pauseres med behandlingen (f.eks. efter måned 17), notere data for sidste måned med behandling (starter, når patienten tager den sidste sprøjte dvs. måned 5 efter sidste besøg) og den efterfølgende måned (hvor der er behandlingspause, dvs. måned 6 efter sidste besøg).

Ved besøg 4, som foregår efter 12 måneder, medgives medicin til 5 behandlinger. Det vil sige, at patienten skal holde 1 måneds pause efter 17 måneders behandling. Dette for at undersøge, om patienten fortsat har behov for forebyggende behandling. Patienten instrueres i, hvornår vedkommende skal føre hovedpinekalender (se vedr. pausering af behandling ovenfor).

Vurdering af fortsat behandlingsindikation (måned 18, besøg 5)

Ved besøg 5 kan behandlingen genoptages, hvis patienten har oplevet klar forværring under pausen og fortsat opfylder inklusionskriterierne (kronisk migræne uden MOH) den sidste måned op til besøget. Dette vurderes af speciallæge.

Hvis behandling med CGRP-antistoffer genoptages, medgives medicin til 6 behandlinger.

Opfølgning efter måned 18 (besøg 6+)

Ved besøg 6, som foregår efter 24 måneder, medgives medicin til 6 behandlinger. Ved besøg 7, som foregår efter 30 måneder, medgives medicin til 5 behandlinger. Det vil sige, at patienten igen skal holde 1 måneds pause efter 35 måneders behandling. Patienten instrueres i, hvornår vedkommende skal føre hovedpinekalender (se vedrørende pausering af behandling ovenfor). Kriteriet for at fortsætte behandling er fortsat en klar forværring, hvor patienten fortsat opfylder inklusionskriterierne (kronisk migræne uden MOH) den sidste måned op til besøget.

Herefter skal patienten ses hver 6. måned. Patienten skal fortsat føre en måneds hovedpinekalender hver 6. måned for at tjekke, om der fortsat er effekt af behandlingen. Der holdes pause hver 17. måned (hvert 1,5 år).

3.5 Skift

Det er Medicinrådets anbefaling, at regionerne ved opstart af nye patienter vælger det lægemiddel, der er forbundet med de laveste omkostninger. Der er ikke forskel i behandlingsrelaterede omkostninger for de tre lægemidler ud over lægemiddelprisen.

Skift ved manglende effekt

Hvis der ikke er effekt af et CGRP-antistof, kan patienten ikke skifte til et af de øvrige lægemidler.



Skift ved bivirkninger

Hvis en patient oplever uhensigtsmæssige bivirkninger, på trods af god effekt, eller hvis man ønsker at undersøge, om der er bedre effekt af et andet CGRP-antistof, kan der skiftes behandling. Det er ikke nødvendigt at holde pause ved behandlingsskift.

Skift i tilfælde af ændringer i priserne og nyt rekommanderet førstevalg

Patienter, der allerede er i behandling med et CGRP-antistof, kan som udgangspunkt fortsætte denne behandling. Dog opfordres den behandlende læge til at overveje et skift, hvis skiftet vurderes at være uden risiko for patienten og samtidig forbundet med væsentlige besparelser.

3.6 Opsamling af data

Ved hvert kontrolbesøg registreres antal dage med migræne, spændingshovedpine og kraftig migræne/hovedpine og dage med indtag af anfaldsmedicin for perioden siden sidste besøg.

Alle eventuelle bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen.

4. Klinisk sammenligningsgrundlag

For patienter i behandling med CGRP-antistoffer udgør sammenligningsperioden 17 måneder, som er den periode, patienterne er i behandling inden første forsøg på seponering.

De beskrevne kriterier for opstart, monitorering og seponering, hvor alle lægemidlerne doseres hver måned, er en forenkling i forhold til de tidligere retningslinjer på området. Hermed er der sket en ensretning af de forskellige behandlinger, og patienterne har færre besøg på hovedpinecentret. Derved nedsættes ressourceforbruget pr. patient på hovedpinecentre, og der frigøres ressourcer til at få flere patienter i behandling.

I det kliniske sammenligningsgrundlag sammenlignes således månedlige doseringer for alle lægemidler, dog kan fremanezumab også gives hver 3. måned. Disse vurderinger vil ligge til grund for vurderingen af, hvilken behandling der er forbundet med de laveste omkostninger, og som vil blive førstevalget i en kommende rekommandation. Der er som nævnt ikke forskel i behandlingsrelaterede omkostninger for de tre lægemidler ud over lægemiddelprisen.

Tidsperioden på 17 måneder er valgt, da det er perioden til pausering i en typisk behandlingscyklus.



Tabel 2. Klinisk sammenligningsgrundlag for ligestillede lægemidler til behandling af patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum. Sammenligningsperioden er 17 måneder.

Lægemiddel (administration)	Sammenligningsdosis	Mængde
Erenumab (s.c.)	70 mg s.c. én gang om måneden	1.190 mg
Erenumab (s.c.)	140 mg s.c. én gang om måneden	2.380 mg
Fremanezumab (s.c.)	225 mg s.c. én gang om måneden	3.825 mg
Fremanezumab (s.c.)	675 mg hver tredje måned	3.825 mg
Galcanezumab (s.c.)	Støddosis på 240 mg s.c. efterfulgt af 120 mg s.c. én gang om måneden	2.160 mg

Hvis det er fordelagtigt anvendes én standardpakning initialt og herefter anvendes vedligeholdelsespakninger.



5. 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.



6. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Thue Hjortkjær Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Neurologisk Selskab og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Sidsel Thorup Thomsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Benedikte Wancsher <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Gine Stobberup (Barselsorlov) <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Line Jarvig (Barselsvikar) <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jon Andersen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Anne Bülow-Olsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
<i>En Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Flemming Winther Bach <i>Professor, overlæge</i>	Inviteret af formanden
Dagmar Beier <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Unni Jeppesen <i>Praktiserende speciallæge</i>	Region Syddanmark
Ana Maria Nan <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Gharib Ghader <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland



7. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	26. maj 2021	Godkendt af Medicinrådet.



8. Bilagsoversigt

1. Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for erenumab til forebyggende behandling af migræne
2. Medicinrådets vurdering af fremanezumab til forebyggende behandling af migræne
3. Medicinrådets vurdering vedrørende galcanezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne

Medicinrådets sekretariat

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

+ 45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk

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), topiramet (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 topiramet 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 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.

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 topiramate:

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 topiramate og erenumab 70 mg indikerer en bedre effekt ved behandling med topiramate 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 topiramate, idet hverken de absolutte eller relative effektforskelle viser en klinisk merværdi.

Da der for topiramate findes et relativt stort datagrundlag, der tillader en sammenligning af effekten af erenumab i forhold topiramate 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 topiramate 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 topiramate 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 effektestimater. 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 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 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, topiramamat 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 topiramamat.

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 evidens kvalitet).

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 evidens kvalitet).

Vedrørende topiramamat:

For topiramamat 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, muskelskramper, myalgi,

muskeltrækninger, muskelsvaghed, muskuloskeletale bryst smerter, 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 ≥ 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	Evidenskvalitet
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 evidenskvalitet).

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	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	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 studiekarakteristika med betydning for vurderingen fremgår af appendix 1.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika 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 studiepopulationerne 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 evidenskvalitet).

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 evidenskvalitet).

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 \geq 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 \geq 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 sensitivitsanalyse, 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. Sensitivitsanalysen er udført for at udelukke, at effektestimaterne i tabel 10 skyldes forskelle mellem studiepopulationerne for henholdsvis erenumab og amitriptylin snarere end en reel effektforskel. Sensitivitsanalysen 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	Evidens kvalitet
Frekvens af migrænedage – Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Kritisk	Ingen	Meget 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	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 evidens kvalitet).

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 punkttestimatet for sammenligningen mellem erenumab 70 mg og botulinum type A toxin ikke når den fastsatte mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Punkttestimatet 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 evidenskvalitet).

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 præspecifiserede 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 evidens kvalitet 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 evidens kvalitet. 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 evidens kvalitet) 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	Evidens kvalitet
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. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Propranolol [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=propranolol&button=Søg>
 39. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Candesartan [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=candesartan&button=Søg>
 40. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Topiramát [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=topiramát&button=Søg>
 41. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Lisinopril [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=lisinopril&button=Søg>
 42. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Amitriptylin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=amitriptylin&button=Søg>
 43. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - valproát [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. Lægemedelstyrelsen. 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	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. 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.
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 % responderrate

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

- 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.
- Patienter med medicinoverforbrug af smertestillende behandling kunne godt blive inkluderet i studiet.
- 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 (topiramet 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 (topiramet 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 (topiramet 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 Topiramet 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 (topiramet 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	Ikke rekommanderet	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.

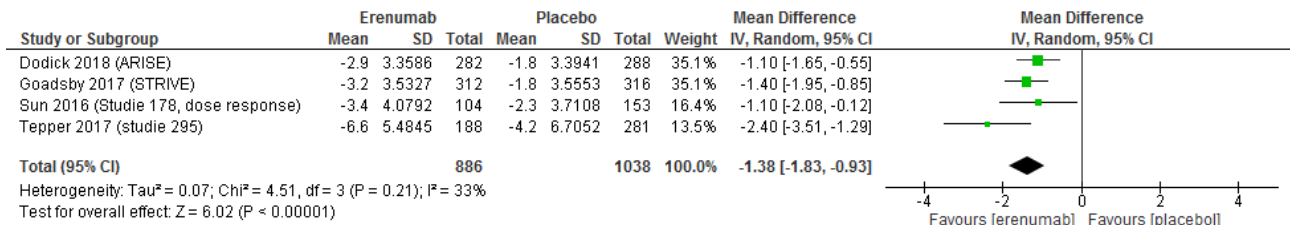
19 Bilag 4: Sekretariatets egne analyser og beregninger

1. Reduktion af månedlige migrænedage

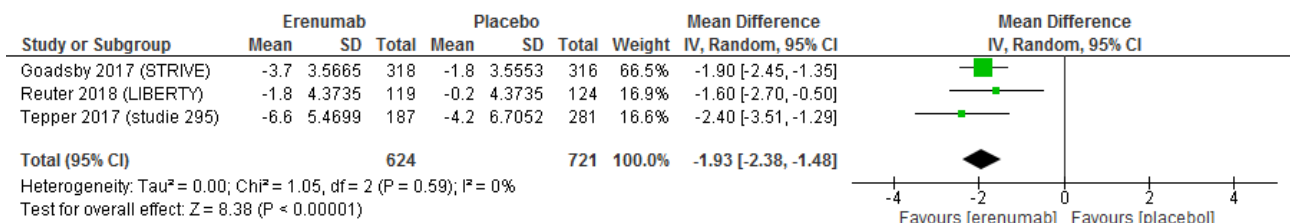
Metaanalyser for effektmålet reduktion af månedlige migrænedage.

Klinisk spørgsmål 1

Erenumab



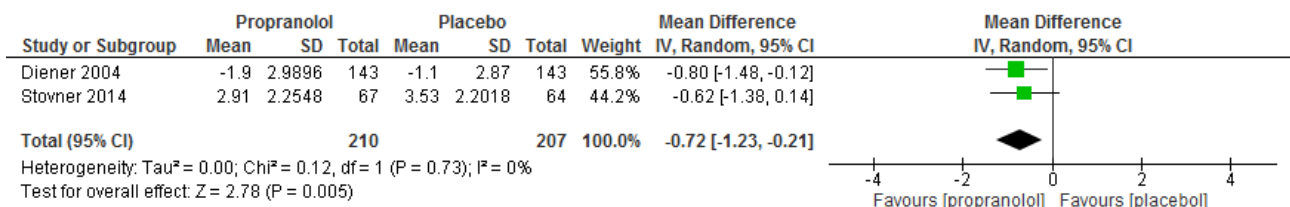
Figur 1: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 70 mg



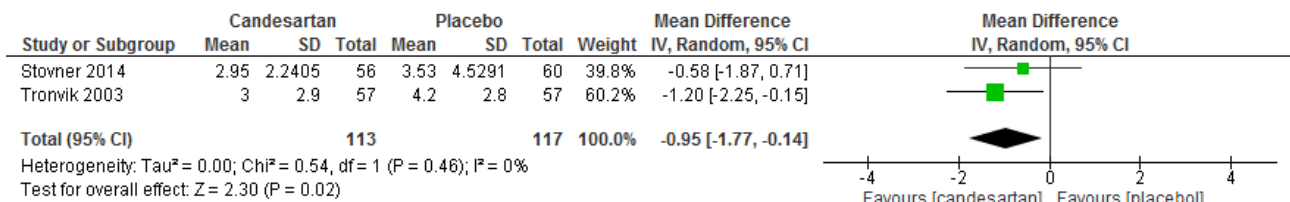
Figur 2: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 140 mg

Komparator

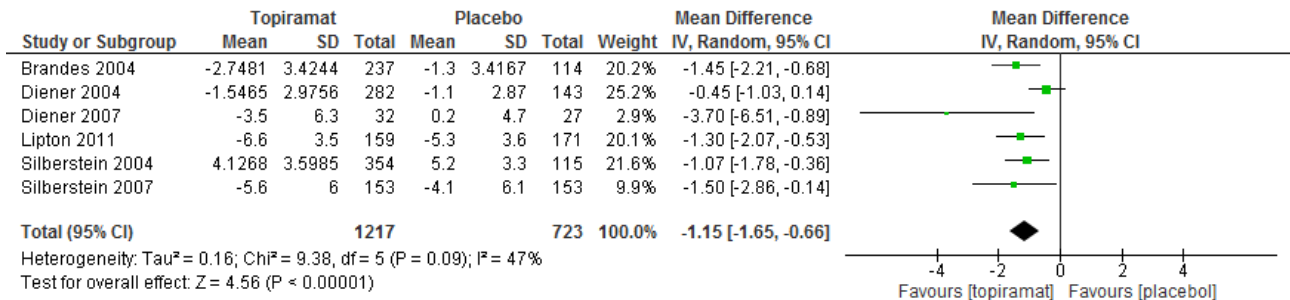
For de studier, hvor der indgår flere behandlingsarme (f.eks. 50 mg, 100 mg og 200 mg) i samme studie, er grupperne kombineret forud for metaanalysen. Der er ikke lavet metaanalyser for lisinopril, da kun et studie indgår i evidensgrundlaget.



Figur 3: Reduktion af månedlige migrænedage, propranolol



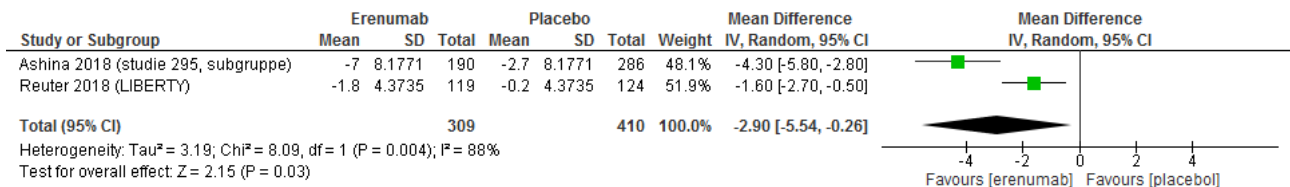
Figur 4: Reduktion af månedlige migrænedage, candesartan



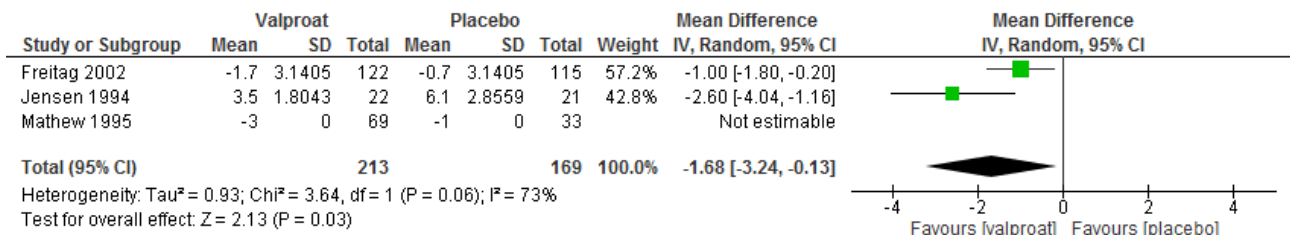
Figur 5: Reduktion af månedlige migrænedage, topiramát

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.

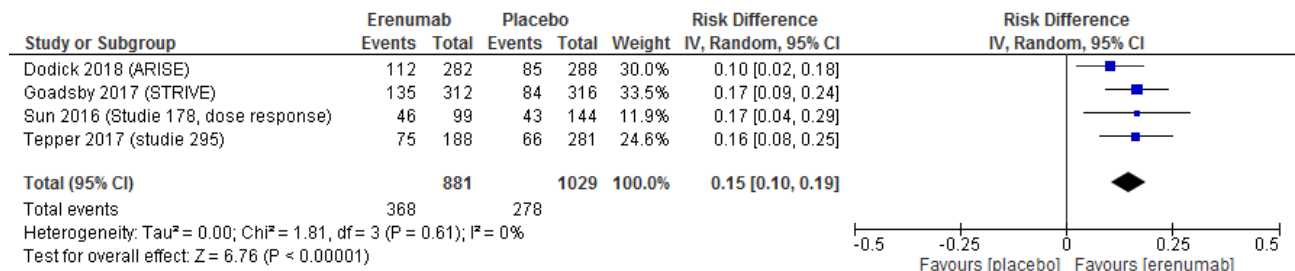
Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Klinisk spørgsmål 1			
Erenumab 70 mg vs. propranolol	-0,66 dage [-1,34; 0,02]	3,56 dage	-18,57 %-point [-37,69; 0,56]
Erenumab 140 mg vs. propranolol	-1,21 dage [-1,89; -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

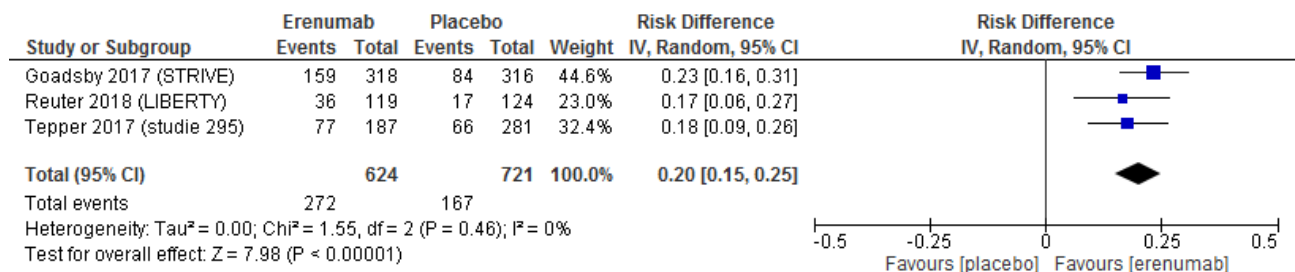
I det ene studie, som Medicinrådet har inkluderet for lisinopril i klinisk spørgsmål 1, er det ikke muligt at bestemme en relativ effektforskel i forhold til erenumab. Dette skyldes, at studiet blot rapporterer risk difference og ikke separate absolutte risici for hver af de to behandlingsarme. I modsætning 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



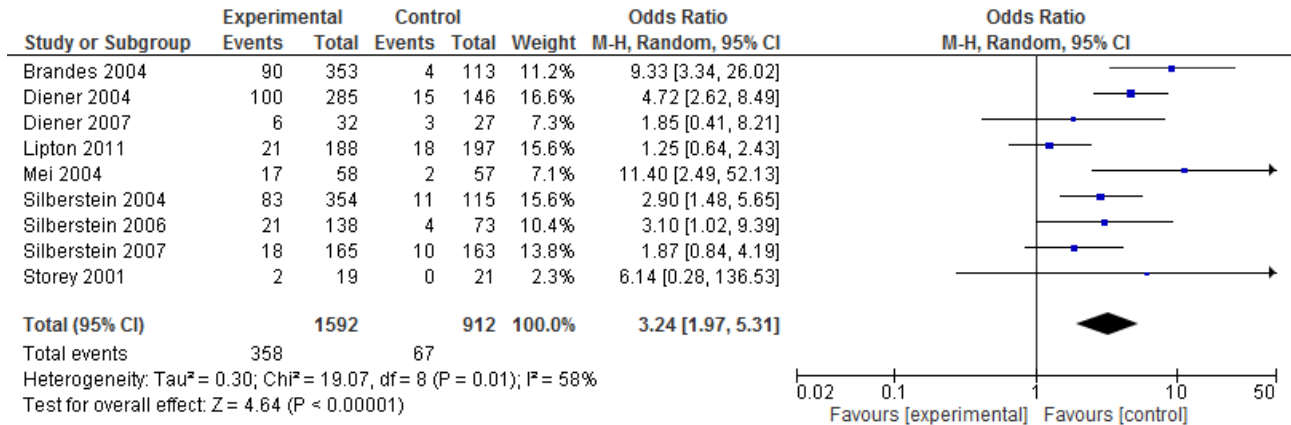
Figur 9: Risk difference for 50 % responderrate, erenumab 140 mg vs. placebo

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]

Omgregning 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]

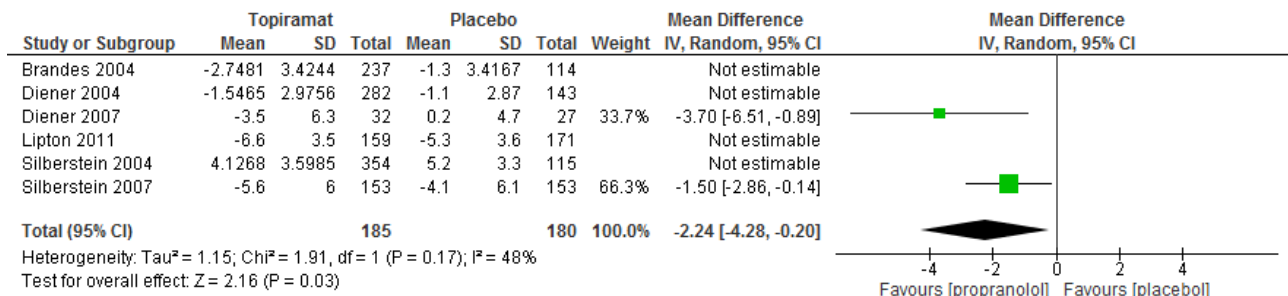
Omgregning til procentvis reduktion

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
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 topiramate for patienter med kronisk migræne

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

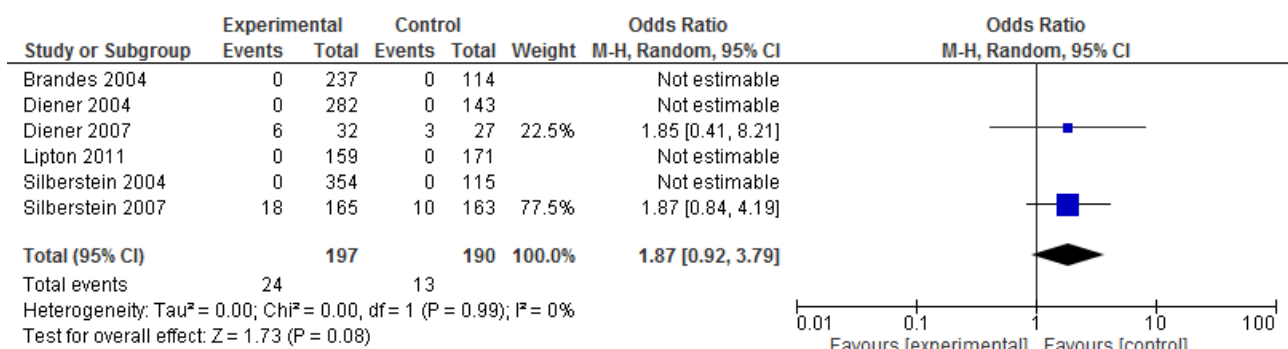


Figur 11: Reduktion af månedlige migrænedage topiramate

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 topiramate

Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Erenumab vs. placebo	Komparator vs. placebo	Indirekte estimat
Månedlige migrænedage			
Erenumab 70 mg vs. topiramate	-2,40 [-3,51; -1,29]	-2,24 [-4,28; -0,20]	-0,16 dage [-2,48; 2,14]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	-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. topiramate	2,16 [1,46; 3,23]	3,17 [0,34;29,6]	OR 0,68 [0,07; 6,59]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	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. topiramate	0,29 [0,01; 6,17]	1,87 [0,92;3,79]	OR 0,16 [0,01; 4,16]
Erenumab 140 mg vs. topiramate	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. topiramet	OR 0,68 [0,07; 6,59]	0,296	RR 0,75 [0,1; 2,48]
Erenumab 140 mg vs. topiramet	OR 0,72 [0,07; 6,95]	0,296	RR 0,79 [0,1; 2,52]
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramet	OR 0,16 [0,01; 4,16]	0,148	RR 0,18 [0,01; 2,83]
Erenumab 140 mg vs. topiramet	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. topiramet	-0,16 dage [-2,48; 2,14]	10,8 dage	-1,48 %-point [-22,96; 19,81]
Erenumab 140 mg vs. topiramet	-0,16 dage [-2,48; 2,14]	10,8 dage	-1,48 %-point [-22,96; 19,81]
50%-Responder rate			
Erenumab 70 mg vs. topiramet	RR 0,75 [0,1; 2,48]	0,296	-7,39 %-point [-26,61; 43,76]
Erenumab 140 mg vs. topiramet	RR 0,79 [0,1; 2,52]	0,296	-6,21 %-point [-26,61; 44,94]
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. topiramet	RR 0,18 [0,01; 2,83]	0,148	-12,12 %-point [-14,66; 27,18]
Erenumab 140 mg vs. topiramet	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]

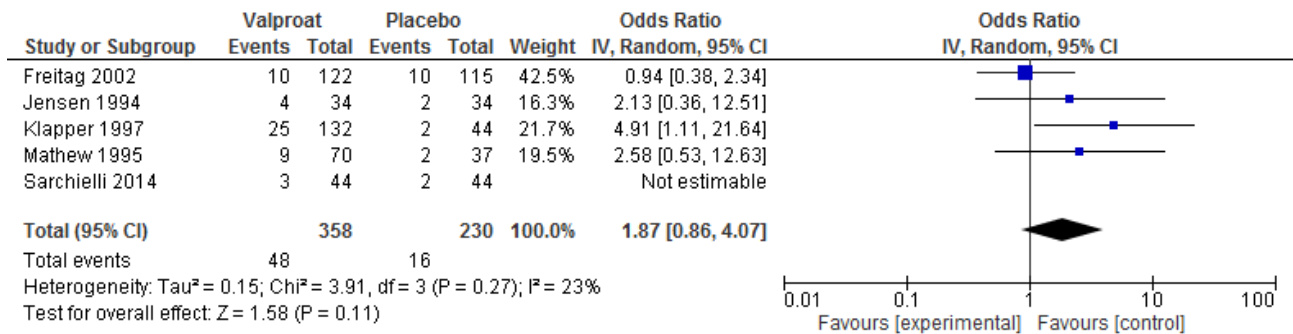
Omregning til procentvis reduktion

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 procentvis reduktion

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

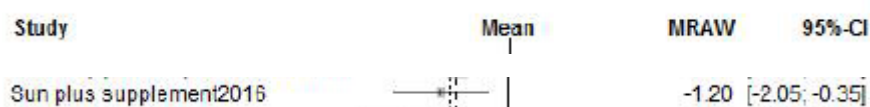
Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
Ophør grundet bivirkninger			
Erenumab 70 mg vs. valproat	RR 0,72 [0,24; 1,96]	0,124	-3,43 %-point [-9,44; 11,89]
Erenumab 140 mg vs. valproat	RR 0,52 [0,17; 1,46]	0,124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

7. Reduktion af dage med anfaldsmedicin

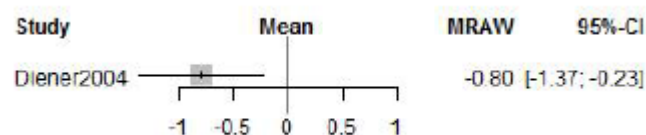
Metaanalyser for effektmålet ”reduktion af dage med anfaldsmedicin”

Klinisk spørgsmål 1

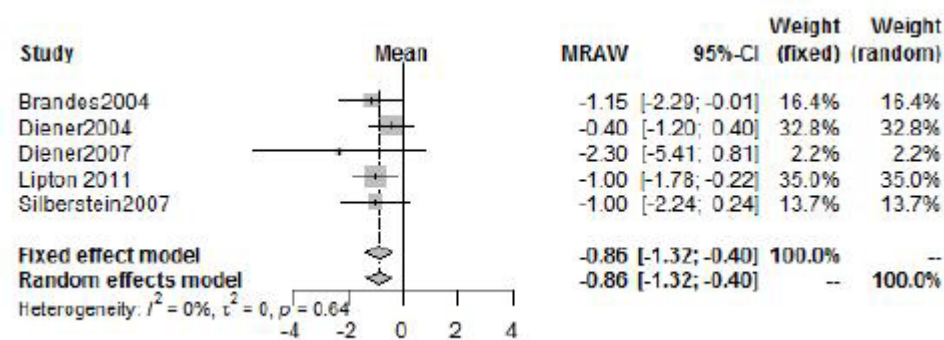
Erenumab



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)

Medicinrådets vurdering af fremanezumab 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 indikationsudvidelser kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler og indikationsudvidelser 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

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

Vurderingen indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om det vil anbefale lægemidlet som mulig standardbehandling.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	23. oktober 2019
Ikrafttrædelsesdato	23. oktober 2019
Dokumentnummer	59193
Versionsnummer	1.0

© 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, 23. oktober 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer.....	4
2	Medicinrådets konklusion.....	4
3	Forkortelser.....	6
4	Formål.....	7
5	Baggrund.....	7
6	Metode.....	9
7	Litteratursøgning.....	9
8	Databehandling.....	13
9	Lægemidlets værdi.....	14
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1.....	14
9.1.1	Gennemgang af studier.....	17
9.1.2	Resultater og vurdering.....	17
9.1.3	Evidensens kvalitet.....	24
9.1.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 1.....	25
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2.....	26
9.2.1	Gennemgang af studier.....	28
9.2.2	Resultater og vurdering.....	29
9.2.3	Evidensens kvalitet.....	32
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	32
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3.....	33
9.3.1	Gennemgang af studier.....	35
9.3.2	Resultater og vurdering.....	35
9.3.3	Evidensens kvalitet.....	38
9.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3.....	38
10	Andre overvejelser.....	39
11	Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	39
12	Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau.....	40
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning.....	41
14	Referencer.....	42
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	45
16	Versionslog.....	46
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler.....	47
17.1	Cochrane Risk of Bias.....	47
17.2	GRADE-evaluering af evidenskvaliteten.....	71

18	Bilag 2: oversigt over ”lægemiddelrekommandationer til forebyggelse af migræne” i Danmark...	84
19	Bilag 3: Udvalgte studie- og baselinekarakteristika fra de inkluderede studier.....	85
20	Bilag 4: Bestemmelse af hændelsesrater og beregning af absolutte effektforskelle fra relative indirekte effektestimater	88
21	Bilag 5: Indirekte sammenligning af erenumab og fremanezumab	89

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Ajovy
Generisk navn	Fremanezumab
Firma	Teva
ATC-kode	N02CX07
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof som selektivt binder til CGRP-peptid, som er en del af patofysiologien for migræne. Fremanezumab binder til både α - og β -isoformerne af CGRP-liganden, men ikke til receptoren.
Administration/dosis	225 mg én gang om måneden (månedlig dosering) 675 mg hver tredje måned (kvartalsvis dosering)
EMA-indikation	Forebyggende behandling af migræne hos voksne som har mindst fire migrænedage om måneden.

2 Medicinrådets konklusion

Fremanezumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned (klinisk spørgsmål 1):

- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af fremanezumab sammenlignet med gruppen af antihypertensiva (propranolol, candesartancilexetil og lisinopril) **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav til meget lav. Fremanezumab vurderes samlet set ikke at have dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end gruppen af antihypertensiva.
- Medicinrådet vurderer, at fremanezumab giver en **lille merværdi** sammenlignet med topiramet. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Fremanezumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og som har oplevet behandlingssvigt på mindst to migræneforebyggende lægemidler (et antihypertensivum og et antiepileptikum) (klinisk spørgsmål 2):

- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af fremanezumab sammenlignet med amitriptylin og valproat **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fremanezumab vurderes samlet set ikke at have dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end de to komparatorer.

Fremanezumab hos patienter med **kronisk migræne**, der har oplevet behandlingssvigt på mindst to migræneforebyggende lægemidler (et antihypertensivum og et antiepileptikum) (klinisk spørgsmål 3):

- Medicinrådet vurderer, at fremanezumab til patienter med kronisk migræne giver en **lille merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

3 Forkortelser

ACR:	Antaget hændelsesrate i komparatorgruppe
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HIT-6:	<i>Headache Impact Test</i> (livskvalitetsskala)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
IHS:	<i>International Headache Society</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko
CGRP:	<i>Calcitonin gene-related peptide</i> (calcitonin genrelateret protein)

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af fremanezumab til forebyggende behandling af migræne er at vurdere den værdi, lægemidlet har i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe.

Med udgangspunkt i vurderingen og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros beslutter Medicinrådet, om fremanezumab kan anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Migræne

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. 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. Der findes ikke opgørelser over det samlede antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklínikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne for forebyggende migrænebehandling. Foruden de patienter, som behandles på hovedpineklínikker, findes der en større antal af patienter, som er afsluttet, da behandlingsmulighederne er opbrugt uden et tilfredsstillende resultat. Fagudvalget har ikke noget grundlag for at estimere størrelsen på denne gruppe, men anslår at der er tale om flere tusinde patienter (episodisk såvel som kronisk migræne). Fagudvalget skønner, at der også blandt disse patienter er en stor andel, som opfylder kriterierne 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 [3]. 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 længe en patient har brug for forebyggende 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, er oprindeligt udviklet til andre formål, f.eks. antihypertensiva (blodtryksmedicin), antiepileptika (medicin mod epilepsi) og antidepressiva (medicin mod depression). Disse lægemidler har senere vist sig at have effekt på forebyggelse af migræne, og visse er siden blevet godkendt til dette formål. Lægemidler, der er godkendt til forebyggende behandling af migræne i Danmark, er: metoprolol/propranolol (betablokkere), flunarizin (calciumantagonist), topiramet (antiepileptika), pizotifen (aminantagonist), clonidin (alfa-2-receptor- og 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 godkendt til forebyggelse af migræne, men bruges til formålet som ”off-label” (ikke godkendt til indikationen).

Der er ikke enighed, hverken nationalt eller internationalt, om lægemidlernes indbyrdes placering i behandlingsalgoritmen – se tabel 1 i bilag 2. For den enkelte patient er der i øvrigt stor variation i de enkelte lægemidlers effekt og bivirkninger. Valget af præparat baseres derfor på en individuel vurdering, hvor der blandt andet tages hensyn til patientens risikoprofil, andre sygdomme og tidligere erfaring.

Der er generelt enighed om, at betablokkere (metoprolol/propranolol) opfattes som førstevalgspræparater. Det er i øvrigt fagudvalgets skøn, at topiramet 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 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/nortriptylin eller valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt botulinum type A toxin – som andetvalgspræparater. Ved behandlingssvigt/kontraindikationer mod andetvalgspræparaterne kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt, f.eks. lamotrigin og pizotifen. Valg af komparator til de enkelte kliniske spørgsmål beror således på ovenstående beskrivelse af, hvad der anvendes i dansk klinisk praksis.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Fremanezumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der selektivt binder til det vasodilaterende neuropeptid calcitonin genrelaterede peptid (CGRP), hvorved CGRP forhindres i at binde til CGRP-receptoren. Dette fører til en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion samt hæmning af smertesignaler. Fremanezumab administreres subkutant og indgives månedligt eller kvartalsvist. Den månedlige dosering er 225 mg, mens den kvartalsvise dosering er 675 mg (3 x 225 mg).

Ligesom øvrige lægemidler til forebyggelse af migræne skal fremanezumab 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 fremanezumab. Hvor længe en patient har brug for forebyggende behandling er som nævnt ovenfor meget individuelt.

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

6 Metode

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

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning fra Teva den 9. august 2019. Teva har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol som blev godkendt i Medicinrådet den 28. februar 2019.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer værdien 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 vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Både den relative og absolutte effekt indgår i kategoriseringen af et lægemiddel. Dette foregår i en trinvis proces. Fagudvalget kategoriserer først den relative foreløbige kategori på baggrund af væsentlighedskriterierne og den absolutte foreløbige kategori på baggrund af de præspecificerede mindste klinisk relevante forskelle. Her er der tale om en ren kvantitativ proces. Herefter fastlægger fagudvalget den aggregerede kategori for hvert effektmål ved at sammenholde de foreløbige kategorier. Her kan fagudvalget inddrage deres kliniske indsigt. Når den samlede kategori for lægemidlets værdi skal fastlægges, sammenvæjer fagudvalget alle effektmål. Effektmålenes kategorier kombineres med effektmålenes vægt, og eventuelle kliniske overvejelser inddrages. Den samlede kategorisering af lægemidlets værdi er således delvis en kvantitativ og delvis en kvalitativ proces, hvor der foretages en klinisk vurdering af det foreliggende datagrundlag. Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk værdi. 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 fremanezumab og gældende standardbehandling (metoprolol, propranolol, lisinopril, candesartancilexetil, topiramid, amitriptylin, nortriptylin, valproat og botulinum type A toxin) via placebo som fælleskomparator, jf. protokollen. Ansøgers PRISMA-diagrammer og litteraturgennemgang fremgår af ansøgningen.

Alle søgninger er udført den 10. april 2019 i både MEDLINE via PubMed og CENTRAL via Cochrane Library. Ud over de fundne artikler blev European Public Assessment Report (EPAR) for fremanezumab anvendt. Der findes ingen EPAR for de anvendte komparatorer, og derfor er de danske produktresuméer i stedet benyttet.

Ansøger har identificeret 17 relevante studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 1, 7 studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 2 samt 3 studier til besvarelse af klinisk spørgsmål 3, hvoraf det ene er det samme som et af studierne til klinisk spørgsmål 2. Det samlede antal studier er 26 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 fremanezumab.

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

Fremanezumab

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine.</i>	Dodick et al., JAMA, 2018 [4]	HALO EM	NCT02629861
<i>Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study.</i>	Bigal et al., Lancet Neurol., 2015 [5]	-	NCT02025556
<i>Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine.</i>	Silberstein et al., NEJM, 2017 [6]	HALO CM	NCT02621931
<i>Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study.</i>	Bigal et al., Lancet Neurol., 2015 [7]	-	NCT02021773
<i>Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial</i>	Ferrari et al., Lancet, 2019 [8]	FOCUS	NCT03308968

Propranolol

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol.</i>	Diener et al., Cephalalgia, 1996 [9]	-	-
<i>Topiramate in migraine prophylaxis--results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control.</i>	Diener et al., J Neurol., 2004 [10]	MIGR-003	-
<i>A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study.</i>	Stovner et al., Cephalalgia, 2014 [11]	-	NCT00884663

Candesartancilexetil

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker: a randomized controlled trial.</i>	Tronvik et al., JAMA, 2003 [12]	-	-
<i>A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study.</i>	Stovner et al., Cephalalgia, 2014 [11]	-	NCT00884663

Lisinopril

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study.</i>	Schrader et al., BMJ, 2001 [13]	-	-

Topiramate

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study.</i>	Storey et al., Headache, 2001 [14]	-	-
<i>Topiramate in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study.</i>	Mei et al., Neurol Sci., 2004 [15]	-	-
<i>Topiramate in migraine prophylaxis - results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control.</i>	Diener et al., J Neurol., 2004 [10]	MIGR-003	-
<i>Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial.</i>	Brandes et al., JAMA, 2004 [16]	MIGR-002	-
<i>Assessing the ability of topiramate to improve the daily activities of patients with migraine.</i>	Brandes et al., Mayo Clin Proc., 2006 [17]		
<i>Topiramate in migraine prevention: results of a large controlled trial.</i>	Silberstein et al., Arch Neurol., 2004 [18]	MIGR-001	-
<i>The impact of migraine on daily activities: effect of topiramate compared with placebo.</i>	Silberstein et al., Curr Med Res Opin., 2006 [19]		
<i>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.</i>	Silberstein et al., Clin Ther., 2006 [20]	-	-
<i>Efficacy and Safety of Topiramate for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.</i>	Silberstein et al., Headache, 2007 [21]	-	NCT00210912
<i>Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures.</i>	Silberstein et al., Headache, 2009 [22]		

<i>Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.</i>	Diener et al., Cephalalgia, 2007 [23]	TOPMAT- MIG-201	-
<i>Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study.</i>	Lipton et al., Cephalalgia, 2011 [24]	INTREPID	NCT00212810

Valproat

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study.</i>	Jensen et al., Neurology, 1994 [25]	-	-
<i>Migraine Prophylaxis with Divalproex.</i>	Mathew et al., Arch Neurol., 1995. [26]	-	-
<i>Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study.</i>	Klapper J., Cephalalgia, 1997. [27]	-	-
<i>A randomised trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis.</i>	Freitag et al., Neurology, 2002 [28]	-	-

Amitriptylin

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache.</i>	Couch et al., Headache, 2011 [29]	-	-
<i>Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention.</i>	Goncalves et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry., 2016 [30]	EDUMAP	NCT01357031

Botox

Titel	Forfatter og publikationsår	Studie-navn	NCT-nummer
<i>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial.</i>	Aurora et al., Cephalalgia, 2010 [31]	PREEMPT I	NCT00156910
<i>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial.</i>	Diener et al., Cephalalgia, 2010 [32]	PREEMPT II	NCT00168428

En beskrivelse af studiekaraktistika og population for hvert studie findes i bilag 3 og appendiks 1. Fagudvalget vurderer, at baselinekaraktistika for studiepopulationerne i de inkluderede studier stemmer godt overens med den danske migrænepopulation.

8 Databehandling

Ansøgers fremgangsmåde

Fremanezumab og komparatorerne blev sammenlignet parvist via en indirekte sammenligning med placebo som fælles komparator. For hvert præparat er der, i 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 fremanezumab ved brug af Buchers metode. I tilfælde, hvor der kun har været data tilgængelig fra ét studie, er effektestimatet 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 behandlingsperiode. Enkelte studier rapporterer data baseret på 24 ugers opfølgning.

For effektmålet ”Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør” er analyserne baseret på data for uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer, at data for uønskede hændelser kan anvendes som alternativ til de i protokollen ønskede data.

Supplerende beregninger foretaget af Medicinrådets sekretariat

Medicinrådets sekretariat har suppleret ansøgers estimater af antagede hændelsesrater (ACR) for enkelte effektmål og komparatorer. Sekretariatets beregninger fremgår af bilag 4.

Sammenligning mellem erenumab og fremanezumab

Medicinrådet har ønsket at se en sammenligning mellem erenumab og fremanezumab som supplement til vurderingen af fremanezumab, idet erenumab er vurderet i henhold til Medicinrådets tidligere metode for kategorisering af lægemidlers værdi. Rationalet bag sammenligningen er at sikre, at skiftet af metode i sig selv ikke medfører forskellige vurderinger for de to lægemidler. Sekretariatets beregninger fremgår af bilag 5.

Samlet vurdering af de to doser, fremanezumab 225 mg (månedlig dosering) og 675 mg (kvartalsvis dosering)

I den endelige ansøgning har Teva indsendt separate resultater for hver af de to doseringer. Fagudvalget har valgt at vurdere resultaterne for de to doser samlet uden at differentiere fremanezumabs samlede værdi. Resultaterne for hvert effektmål er præsenteret for hver af de to doseringer. Den foreløbige kategorisering er foretaget på baggrund af effektestimater fra ansøgningen, og der fremgår dermed foreløbige kategorier for både den månedlige og den kvartalsvise dosering. Det er fagudvalgets opfattelse, at hovedparten af patienterne vil blive opstartet i behandlingen med den månedlige dosering. Dette sker af hensyn til bekymring for toksicitet. Fagudvalget vurderer, at den kvartalsvise dosering kan blive relevant for nogle patienter senere i et behandlingsforløb. Derfor er de aggregerede værdier og den samlede kliniske værdi af fremanezumab baseret på en samlet vurdering af resultaterne for begge doseringsregimer, med hovedvægt på den månedlige dosering.

9 Lægemidlets værdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

Fagudvalget finder, at den samlede værdi for fremanezumab til forebyggende behandling af patienter med migræne sammenlignet med gruppen af antihypertensiva (propranolol, candesartancilexetil og lisinopril) **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav til meget lav. Fagudvalget vurderer dog, at fremanezumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end propranolol, candesartancilexetil og lisinopril.

Fagudvalget vurderer, at fremanezumab til forebyggende behandling af patienter med migræne giver en **lille merværdi** sammenlignet med topiramet. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Tabellen herunder viser den samlede kategori for lægemidlet og kvaliteten af en samlede evidens. I tabellen indgår absolutte og relative effektforskelle samt foreløbige og aggregerede værdier.

Table 1: Kategorier og resultater

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Komparator	Forskel i absolutte tal [†]		Forskel i relative tal [†]		Aggregeret værdi pr. effekt mål
				Forskel (95 % CI)*	Foreløbig værdi	Forskel RR (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Frekvens af migrænedage	Procentuel ændring af månedlige migrænedage Justeret mindste klinisk relevante forskel (MKRF): 5 %-point	Kritisk	Propranolol	M -28,69 (-50,08; -7,31) Q -18,93 (-39,59; 1,74)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Merværdi af ukendt størrelse
			Candesartan	M -34,93 (-74,15; 4,29) Q -23,26 (-61,93; 15,41)	M Ingen dokumenteret Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Ingen dokumenteret merværdi
			Topiramet	M -12,25 (-27,32; 2,82) Q -4,91 (-19,40; 9,58)	M Ingen dokumenteret merværdi Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Ingen dokumenteret merværdi
			Lisinopril	M -7,85 (-44,94; 29,24) Q -0,62 (-37,48; 36,25)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
	≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage Justeret MKRF: 2,5 %-point	Vigtig	Propranolol	M 0,80 (-17,20; 33,60) Q -2,80 (-19,70; 27,60)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 1,02 (0,57; 1,84) Q 0,93 (0,51; 1,69)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Candesartan	M -24,13 (-39,11; 82,79) Q -25,79 (-39,52; 71,56)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 0,42 (0,06; 2,99) Q 0,38 (0,05; 2,72)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Topiramet	M -10,27 (-28,10; 152,30) Q -12,09 (-28,10; 135,98)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 0,66 (0,07; 6,04) Q 0,60 (0,07; 5,50)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Lisinopril	M -18,47 (-26,51; 7,15) Q -19,66 (-26,81; 3,87)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 0,38 (0,11; 1,24) Q 0,34 (0,10; 1,13)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6 Justeret MKRF: -0,75 point (EM) -1,15 point (CM)	Kritisk	Propranolol	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Candesartan	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Topiramet	M -0,21 point (-2,60; 2,17) Q 0,46 point (-2,20; 3,13)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Lisinopril	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Anfalds-sværhedsgrad	Procentuel ændring af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	Propranolol	M -20,47 (-38,10; -2,85) Q -25,64 (-55,42; 4,14)	M Ingen dokumenteret merværdi Q Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Ingen dokumenteret merværdi
			Candesartan	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Topiramet	M -19,88 (-31,63; -8,13) Q -24,72 (-50,08; 0,65)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Merværdi af ukendt størrelse

			Lisinopril	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter som oplever uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør Justeret MKRF: 2,5 %-point	Vigtig	Propranolol	M -8,66 (-12,84; 2,47) Q -9,74 (-13,30; 0,15)	M Ingen dokumenteret Q Ingen dokumenteret	M 0,44 (0,17; 1,16) Q 0,37 (0,14; 1,01)	M Kan ikke kategoriseres Q Ingen dokumenteret	Ingen dokumenteret merværdi
			Candesartan	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Topiramal	M -12,19 (-15,94; -2,81) Q -13,13 (-16,50; -4,88)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Merværdi af ukendt størrelse	M 0,35 (0,15; 0,85) Q 0,30 (0,12; 0,74)	M Moderat merværdi Q Stor merværdi	Moderat merværdi
			Lisinopril	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Frekvens af hovedpinedage	Procentuel ændring af månedlige hovedpinedage (non-migræne) Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	Propranolol	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Candesartan	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Topiramal	M -6,58 (-16,14; 2,98) Q -4,79 (-14,46; 4,88)	M Ingen dokumenteret merværdi Q Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Ingen dokumenteret merværdi
			Lisinopril	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi (kvalitet af den samlede evidens)			Propranolol	Kan ikke kategoriseres (lav evidenskvalitet)				
			Candesartan	Kan ikke kategoriseres (meget lav evidenskvalitet)				
			Topiramal	Lille merværdi (lav evidenskvalitet)				
			Lisinopril	Kan ikke kategoriseres (meget lav evidenskvalitet)				

*Hvis andet ikke er angivet, er alle absolutte forskelle angivet i %-point.

† Estimer for den månedlige dosering er angivet ved M. Estimer for den kvartalsvise dosering er angivet ved Q.

9.1.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af dette spørgsmål blev der identificeret 17 studier af patienter med migræne, hvor studiepopulationen gennemsnitligt har mindst fire migrænedage pr. måned: 4 studier med fremanezumab, 3 studier med propranolol, 2 studier med candesartancilexetil, 1 studie med lisinopril og 9 studier med topiramet.

Populationen og de væsentligste studiekaraktistika med betydning for vurderingen fremgår af bilag 3 og appendiks 1.

Population

For fremanezumabstudierne indgår en gruppe af patienter (ca. 30 %), som fortsætter deres eksisterende migræneforebyggende behandling ved inklusion i studierne. Fremanezumab tilføjes som supplerende behandling for denne gruppe af patienter. Studiernes randomisering er stratificeret i forhold til brug af anden forebyggende behandling, og andelen af patienter, som får fremanezumab som supplerende behandling, er dermed ligeligt fordelt mellem de aktive behandlingsarme og placebo. Fagudvalget kan ikke vurdere, om de patienter, som behandles med to lægemidler, vil påvirke effektestimaterne, og i givet fald i hvilken retning estimaterne vil påvirkes. I komparatorstudierne er supplerende behandling (forebyggende behandling med to lægemidler) ikke en mulighed. Forskellen mellem de sammenlignede studier giver en øget usikkerhed i forhold til tolkningen de indirekte sammenligninger.

Patientpopulationerne i de fremanezumabstudier, som inkluderer patienter med episodisk migræne, har generelt en højere frekvens af migrænedage ved baseline, end tilfældet er for komparatorstudierne. Ikke alle studier indgår i analyserne for de enkelte effektmål. Derfor kan det på nogle effektmål for visse komparatorer betyde, at der er forskel, hvad angår patienternes sygdomssværhedsgrad ved baseline i de indirekte sammenligninger. Fagudvalget har ikke noget grundlag for at vurdere, om disse forhold vil påvirke effektestimaterne og i hvilken retning. Fagudvalget bemærker, at der på tværs af de fremanezumabstudier, som indgår i besvarelsen af dette kliniske spørgsmål, generelt er sammenlignelig effekt i patienter med episodisk og kronisk migræne. Der er således ikke noget, der antyder, at effektstørrelsen (relative såvel som absolutte effektestimater) af behandlingen afhænger af sygdomssværhedsgraden ved baseline. Opdelingen mellem episodisk og kronisk migræne er i øvrigt baseret på en arbitrær grænse, og sygdommen opfattes som et kontinuerligt spektrum. Begge disse forhold taler for, at forskelle i sygdomssværhedsgrad ved baseline ikke har væsentlig betydning for validiteten af de indirekte analyser. Fagudvalget har derfor vurderet, at studierne kan danne grundlag for en sammenlignende kvantitativ analyse.

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

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 – procentuel reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Effektmålet beskriver reduktionen i antal migrænedage pr. måned og er et kritisk effektmål. Idet effektmålet ”frekvens af migrænedage – procentuel ændring 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.

Da 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 et antal dage. De indirekte estimater er omregnet til procentuel ændring 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, topiramamat og lisinopril. Den beregnede procentuelle ændring og tilhørende konfidensintervaller af migrænedage fremgår af tabel 1.

Grundlaget for beregningerne er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier, hvor fremanezumab 225 mg, på tværs af de fire inkluderede studier, gav en ændring af månedlige migrænedage på -1,78 dage [-2,25; -1,30] sammenlignet med placebo. Den kvartalsvise dosering på 675 mg var anvendt i to studier og gav en samlet ændring på -1,43 dage [-1,86; -0,99] sammenlignet med placebo. Behandling med propranolol medførte en ændring på -0,76 dage [-1,35; -0,16] (2 studier), candesartancilexetil en ændring på -0,74 dage [-1,80; 0,33] (2 studier), topiramamat en ændring på -1,20 dage [-1,73; -0,67] (6 studier) og lisinopril en ændring på -1,40 dage [-2,61; -0,19] (1 studie) sammenlignet med placebo. De indirekte effektestimater viser, at behandling med fremanezumab reducerer frekvensen af månedlige migrænedage med gennemsnitligt 1,02 dage (månedlig dosering) og 0,67 dage (kvartalsvis dosering) yderligere i forhold til propranolol, 1,04 dage og 0,69 dage yderligere i forhold til candesartancilexetil, 0,58 dage og 0,23 dage yderligere i forhold til topiramamat og mellem 0,03-0,58 dage yderligere i forhold til lisinopril.

For propranolol:

Punktestimaterne for både månedlig og kvartalsvis dosering af fremanezumab viser en større procentuel reduktion sammenlignet med propranolol. For den månedlige dosering ses en statistisk signifikant og klinisk betydende forskel til fordel for fremanezumab, idet den øvre grænse i konfidensintervallet på -7,31 %-point er mindre end den justerede mindste klinisk relevante forskel på -5 %-point. Dette svarer til en foreløbig kategori i merværdi af ukendt størrelse for denne dosering. Den øvre grænse i konfidensintervallet for den kvartalsvise dosering er 1,74 %-point, og der er således ingen dokumenteret merværdi af denne dosering. Den procentuelle reduktion er baseret på en reduktion på op til ca. 1 migrænedag sammenlignet med propranolol. Baseret på de absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at fremanezumab på tværs af de to doser har en **merværdi af ukendt størrelse** for effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (moderat evidenskvalitet).

For candesartancilexetil:

For begge doseringer viser punktestimaterne en større procentuel reduktion for fremanezumab sammenlignet med candesartancilexetil. Der er en betydelig usikkerhed omkring begge estimater, hvilket indplacerer fremanezumab i henholdsvis ingen dokumenteret og en værdi, som ikke kan kategoriseres for henholdsvis den månedlige og den kvartalsvise dosering. Den procentuelle ændring svarer til en reduktion på op til ca. 1 migrænedag sammenlignet med candesartancilexetil. Baseret på de absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at fremanezumab på tværs af de to doseringer har **ingen dokumenteret merværdi** på effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (meget lav evidenskvalitet).

For topiramamat:

Punktestimaterne viser, for begge doseringer, en større procentuel reduktion for fremanezumab sammenlignet med topiramamat. Numerisk er forskellen noget lavere, end tilfældet var for propranolol og candesartancilexetil. Den øvre grænse i konfidensintervallet på 2,82 for sammenligningen med den månedlige dosering resulterer i en foreløbig kategorisering i ingen dokumenteret merværdi. Usikkerheden for den kvartalsvise dosering betyder, at den foreløbige værdi ikke kan kategoriseres. Baseret på de absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at fremanezumab på tværs af de to doseringer har **ingen dokumenteret merværdi** på effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (moderat evidenskvalitet). Den procentuelle ændring svarede til en reduktion på op til ca. 0,6 migrænedag sammenlignet med topiramamat.

For lisinopril:

Baseret på de absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres** for effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (meget lav evidenskvalitet). Dette baseres på den betydelige usikkerhed, der ses omkring effektestimaterne. Punkttestimaterne antyder, at behandling med fremanezumab ikke umiddelbart giver en yderligere reduktion i patientens migrænedage, men da konfidensintervallerne er brede, er der ikke grundlag for at fastsætte foreløbige kategorier og en aggregeret kategori for dette effektmål.

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

Effektmålet beskriver andelen af patienter, der opnår forbedring (minimum halvering) af migrænedage uden nødvendigvis at opnå fuldstændig sygdomsfrihed. Dette benævnes i resten af dokumentet ”50 % responderrate”.

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 40 %, 42 %, 30 % og 30 % af patientpopulationen opnår mindst 50 % reduktion af månedlige migrænedage ved behandling med henholdsvis propranolol, candesartancilexetil, lisinopril og topiramet. De absolutte og de relative effektforskelle fremgår af tabel 1.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. Den månedlige dosering af fremanezumab gav på tværs af de to inkluderede studier en relativ øgning i 50 % responderrate på RR 1,75 [1,45; 2,12] sammenlignet med placebo. Den kvartalsvise dosering gav en samlet relativ øgning på RR 1,59 [1,27; 1,99] sammenlignet med placebo (1 studie). Behandling med propranolol medførte en øgning på RR 1,71 [0,99;2,89] (1 studie), candesartancilexetil en øgning på RR 4,16 [0,59;29,26] (2 studier), topiramet en øgning på RR 2,65 [0,29; 24,03] (2 studier) og lisinopril en øgning på 4,67 [1,43; 15,18] (1 studie) sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

De beregnede absolutte og relative effektestimater fra de indirekte sammenligninger er alle behæftet med stor usikkerhed. Baseret på de absolutte og relative effektforskelle er der ikke fundet tilstrækkeligt grundlag for at kategorisere fremanezumabs værdi i forhold til de fire komparatorer. De foreløbige og de aggregerede værdier **kan ikke kategoriseres** (lav – meget lav evidenskvalitet).

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 med migræne. 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 for HIT-6-værktøjet [33,34].

Dette effektmål er ikke undersøgt for komparatorerne: propranolol, candesartancilexetil og lisinopril. Der er dermed ikke grundlag for formelt at kategorisere fremanezumabs værdi i forhold til disse tre komparatorer. For topiramet er der udført indirekte analyser, hvor estimaterne er behæftet med stor usikkerhed.

Usikkerheden gør, at effektestimaterne for sammenligningen med topiramet falder i kategorien ”kan ikke kategoriseres”.

Fagudvalget vurderer, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres** i forhold til propranolol, candesartancilexetil, topiramet og lisinopril for patienter med migræne, hvad angår livskvalitet. Evidensen kvalitet for sammenligningen med topiramet er lav.

Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens bliver effekten af forebyggende behandling ved reduktion af sværhedsgraden af migræne målt. Forbrug af smertestillende medicin anvendes som et surrogatmål, der indikerer, om et migræneanfald har mindst moderat intensitet. Idet effektmålet ”Anfaldssværhedsgrad – procentuelle ændring i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned” er et kontinuert effektmål, er det ikke muligt at beregne relative effektestimater. Effektmålet bliver derfor udelukkende vurderet på baggrund af de absolutte effektforskelle.

De absolutte effektforskelle er omregnet til en procentuel ændring ved hjælp af antagede hændelsesrater for hver af komparatorerne. Disse hændelsesrater er bestemt til 3,8 og 4,1 dage med anfaldsbehandling for henholdsvis propranolol og topiramet. Den beregnede procentuelle ændring fremgår af tabel 1.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. Månedlig dosering af fremanezumab medførte en ændring af dage med anfaldsbehandling på -1,58 dage [-1,93; -1,22] sammenlignet med placebo (4 studier). Den kvartalsvise dosering viste på tværs af 2 studier en ændring på -1,77 dage [-2,75; -0,80]. Behandling med propranolol medførte en ændring på -0,80 dage [-1,37; -0,23] (1 studie) og topiramet en ændring på -0,77 dage [-1,09; -0,45] (6 studier). Ingen data findes for hverken candesartancilexetil eller lisinopril. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

Behandling med fremanezumab reducerer således frekvensen af dage med anfaldsbehandling med op til yderligere en dag sammenlignet med propranolol og topiramet.

For propranolol:

Punktestimaterne for både månedlig og kvartalsvis dosering viser en større procentuel reduktion i størrelsesordenen 20-25 %-point sammenlignet med propranolol. Idet de øvre grænser i konfidensintervallet for begge de indirekte effektestimater er større end -5 %-point og samtidig mindre end 5 %-point, kategoriserer begge estimaterne foreløbig til ingen dokumenteret merværdi. På tværs af de to doseringer vurderer fagudvalget, at fremanezumab har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. anfaldssværhedsgrad (lav evidenskvalitet)

For topiramet:

Punktestimaterne for både månedlig og kvartalsvis dosering viser en større procentuel reduktion i størrelsesordenen 20-25 %-point sammenlignet med topiramet. Den månedlige dosering kategoriserer foreløbig til merværdi af ukendt størrelse, idet den øvre grænse i konfidensintervallet på -8,13 %-point er mindre end den justerede mindste klinisk relevante forskel på -5 %-point. Den øvre grænse for den kvartalsvise dosering på 0,65 %-point er større end -5 %-point og samtidig mindre end 5 %-point og kategoriserer dermed foreløbig til ingen dokumenteret merværdi. På tværs af de to doser vurderer fagudvalget, at fremanezumab har **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldssværhedsgrad (moderat evidenskvalitet)

For candesartancilexetil og lisinopril:

Fagudvalget vurderer, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres** i forhold til candesartancilexetil og lisinopril for patienter med migræne, hvad angår anfaldssværhedsgrad, idet effektmålet ikke er undersøgt for disse komparatorer.

Bivirkninger (vigtig)

Forebyggende behandling af migræne afbrydes ofte på grund af bivirkninger. Fagudvalget ønskede derfor at vurdere bivirkninger på effektmålet "bivirkninger der medfører behandlingsophør". Kategoriseringen er foretaget på data for uønskede hændelser frem for bivirkninger.

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 andel patienter, som ophører med behandling grundet uønskede hændelser og en kvalitativ gennemgang af bivirkninger ved behandling med henholdsvis fremanezumab og komparatorerne.

De absolutte effektforskelle mellem fremanezumab 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 fastsat til en andel på henholdsvis 15,5 % og 18,8 % af patienterne, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis propranolol og topiramet. Den absolutte (procentuelle) og relative effektforskel i andel patienter, der ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, fremgår af tabel 1. Ingen data er tilgængelige for candesartancilexetil og lisinopril.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. For andelen af patienter der ophører med behandling pga. uønskede hændelser, viser den månedlige dosering af fremanezumab en RR på 0,92 [0,42; 2,00] sammenlignet med placebo (2 studier). Den kvartalsvise dosering giver en RR på 0,77 [0,34; 1,76] sammenlignet med placebo (2 studier). Behandling med komparatorerne medførte en øget andel af patienter, som ophører med behandling grundet uønskede hændelser sammenlignet med placebo. For propranolol var RR på 2,07 [1,19; 3,62] (2 studier), mens behandling med topiramet resulterede i en RR på 2,60 [1,76; 3,83] (9 studier). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

For propranolol:

Baseret på den absolutte effektforskel har fremanezumab foreløbigt **ingen dokumenteret** merværdi vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør, idet de øvre grænser for konfidensintervallerne for begge doseringer på hhv. 2,47 %-point og 0,15 %-point er lavere end den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %-point.

Baseret på den relative effektforskel har den månedlige dosering af fremanezumab foreløbig en værdi, som **ikke kan kategoriseres**. Den foreløbige kategori for den kvartalsvise dosering falder i **ingen dokumenteret merværdi**.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at fremanezumab har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør (lav evidenskvalitet).

For topiramat:

Baseret på de absolutte effektforskelle har fremanezumab foreløbig en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør, idet de øvre grænser for konfidensintervallerne for begge doseringer på hhv. -2,81 %-point og -4,88 %-point er lavere end den justerede mindste klinisk relevante forskel på -2,5 %-point.

Baseret på de relative effektforskelle har fremanezumab foreløbig en **moderat** og en **stor** merværdi, idet de øvre grænser for konfidensintervallerne er hhv. 0,85 og 0,74 for den månedlige og den kvartalsvise dosering.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at fremanezumab har en **moderat merværdi** vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør (lav evidenskvalitet).

For candesartancilexetil og lisinopril:

Fagudvalget vurderer, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres** i forhold til candesartancilexetil og lisinopril for patienter med migræne, hvad angår uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør, idet der ikke er publiceret data for dette effektmål for disse komparatorer.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

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

For fremanezumab er flere end 2.500 patienter (mere end 1.900 behandlingsår) blevet behandlet med fremanezumab i de kliniske studier. Af disse blev flere end 1.400 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet er der i de kliniske studier ikke væsentlig forskel på sikkerhedsprofilerne for fremanezumab og placebo.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lokale reaktioner ved injektionsstedet (smerter [24 %], induration [17 %], rødme [16 %] og kløe [2 %]) [35].

Fremanezumab er tilsyneladende forbundet med meget få bivirkninger, men fagudvalget ønsker at fremhæve, at erfaring med længerevarende behandling er begrænset, og at der dermed er usikkerhed om sjældne og mere langsigtede bivirkninger. Grundet den relativt lange halveringstid (ca. 30 dage) for fremanezumab udtrykker fagudvalget også usikkerhed om varigheden og reversibiliteten af eventuelle sjældne bivirkninger.

Komparatorerne propranolol, candesartancilexetil, topiramat 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 topiramat.

Vedrørende propranolol:

For propranolol er følgende bivirkninger beskrevet som almindelige bivirkninger: søvnforstyrrelser, mareridt, bradykardi (langsom puls), kolde ekstremiteter, dyspnø, diarré, kvalme og opkast. Dertil kommer en række sjældne bivirkninger, herunder svimmelhed, hypotension/synkope og paræstesier [36]. 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.

Den kvalitative gennemgang af bivirkninger understøtter kategoriseringerne for de absolutte og relative effekter.

Vedrørende candesartancilexetil:

For candesartancilexetil er de almindelige bivirkninger luftvejsinfektioner, svimmelhed og hovedpine [37]. Desuden bemærker fagudvalget, at tør hoste også er en hyppig bivirkning ved behandling med candesartancilexetil af migrænepatienter.

Der findes ikke komparative data vedrørende effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser, og vurderingen er udelukkende baseret på en kvalitativ beskrivelse af bivirkningerne for henholdsvis candesartancilexetil og fremanezumab. Derfor vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab for effektmålet bivirkninger **ikke kan kategoriseres**.

Vedrørende topiramate:

For topiramate er bl.a. følgende bivirkninger (meget) almindelige: nasopharyngitis, nedsat appetit, depression, søvnløshed, ekspresive 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, dødsghed, svimmelhed, unormal adfærd, sløret syn, diplopi, synsforstyrrelser, tinnitus, ørepine, opkastning, obstipation, dyspepsi, abdominalsmerter, mundtørhed, gastritis, kvalme, diarré, alopeci, udslæt, pruritus, artralgi, muskeltkræmper, myalgi, muskeltrækninger, muskelsvaghed, muskuloskeletale brystsmerter, træthed, væggtab og vægtøgning [38]. Fagudvalget vurderer, at især bivirkningerne nedsat appetit, depression, nedsat hukommelse, paræstesier, dødsghed og svimmelhed er særligt hyppige hos patienter med migræne, der behandles med topiramate.

De absolutte og relative effektforskelle for effektmålet ”behandlingsophør grundet uønskede hændelser” indikerer en moderat klinisk merværdi for fremanezumab. Desuden er behandling med topiramate behæftet med en del bivirkninger, som ikke nødvendigvis medfører behandlingsophør, men som kan være til stor gene for patienten.

Vedrørende lisinopril:

For lisinopril er nogle af de hyppigst rapporterede bivirkninger hoste, svimmelhed, hypotension og hovedpine. Blandt de almindelige bivirkninger er desuden synkope, diarré, opkastning og dysfunktion af nyrerne. Bivirkningerne er sædvanligvis lette og forbigående, og i de fleste tilfælde er det ikke nødvendigt at afbryde behandlingen [39].

Eftersom der ikke forefindes komparative data vedrørende effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser, og vurderingen dermed udelukkende kan baseres på en kvalitativ beskrivelse af bivirkningerne for henholdsvis lisinopril og fremanezumab, vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab sammenlignet med lisinopril, for effektmålet bivirkninger, **ikke kan kategoriseres**.

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 retningsgivende mindste klinisk relevant forskel på 10 %-point på reduktion af månedlige hovedpinedage. Da fagudvalget kun har ønsket dette effektmål belyst for gruppen af patienter med kronisk migræne, indgår der kun effektestimater for sammenligningen mellem fremanezumab og topiramate for dette effektmål, idet der ikke findes studier på kronisk migræne for de øvrige komparatorer.

Månedlig dosering af fremanezumab medførte en ændring af månedlige hovedpinedage på -2,06 dage [-2,67; -1,45] sammenlignet med placebo (2 studier). Den kvartalsvise dosering viste i et studie en ændring på -2,30 dage [-2,97; -1,67]. Behandling med topiramate medførte en ændring på -1,1 dag [-2,35; 0,15] (1 studie). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. De absolutte effektforskelle er omregnet til en procentuel ændring af månedlige hovedpinedage ved hjælp af en antaget hændelsesrate for topiramate. Den beregnede procentuelle ændring for den indirekte sammenligning fremgår af tabel 1.

Behandling med fremanezumab reducerer således frekvensen af hovedpinedage med ca. en dag yderligere sammenlignet med topiramate. Værdien for sammenligningen med de øvrige komparatorer: propranolol, candesartancilexetil og lisinopril **kan ikke kategoriseres** for dette effektmål, idet der ikke findes studier på kronisk migræne for disse komparatorer.

For topiramate

Punkttestimaterne for både månedlig og kvartalsvis dosering viser en mindre reduktion i størrelsesordenen 5-7 %-point sammenlignet med topiramate. De øvre grænser i konfidensintervallerne ligger på hhv. 2,98 %-point og 4,88 %-point, hvilket foreløbigt indplacerer begge doseringer i ingen dokumenteret merværdi. På tværs af de to doseringer vurderer fagudvalget, at fremanezumab har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. månedlige hovedpinedage sammenlignet med topiramate (meget lav evidenskvalitet)

9.1.3 Evidensens kvalitet

1. Propranolol

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem fremanezumab og propranolol er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den lave evidenskvalitet skyldes, at effekttestimaterne for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effekttestimater er brede konfidensintervaller. Derudover er der tale om en indirekte sammenligning, så evidensens kvalitet nedgraderes yderligere for "indirectness".

2. Candesartancilexetil

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem fremanezumab og candesartancilexetil er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

3. Topiramate

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem fremanezumab og topiramate er samlet set vurderet som værende **lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den lave evidenskvalitet skyldes, at der for visse effekttestimater ses brede konfidensintervaller. Derudover er der tale om en indirekte sammenligning, og derfor nedgraderes evidensens kvalitet til en lav evidenskvalitet.

4. Lisinopril

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem fremanezumab og lisinopril er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidenskvalitet skyldes, at effekttestimaterne 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 evidenskvalitet.

9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

1. Propranolol

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af fremanezumab sammenlignet med propranolol **ikke kan kategoriseres** (lav evidenskvalitet). Hvad angår behandlingseffekt og bivirkninger, vurderer fagudvalget samlet set, at fremanezumab ikke er underlegent i forhold til propranolol. Fagudvalget bemærker i øvrigt, at der er en mulig gevinst på patientens frekvens af migrænedage ved anvendelse af fremanezumab.

Fagudvalget vurderer, at en yderligere reduktion i antal månedlige migrænedage med op til en dag (svarende til en reduktion på ca. 30 %-point) for den månedlige dosering af fremanezumab i forhold til propranolol giver en merværdi af ukendt størrelse. Størrelsen af merværdien kan ikke kvantificeres yderligere, idet kategoriseringen for dette effektmål udelukkende er baseret på absolutte effektestimater. Fagudvalget vurderer, at en reduktion på yderligere en migrænedag pr. måned er af væsentlig betydning for patienter. Vedrørende effektmålene ”bivirkninger” og ”anfaldssværhedsgrad” ses ingen dokumenteret merværdi af fremanezumab i forhold til propranolol. For effektmålene ”50 % responderrate”, ”livskvalitet” og ”frekvens af hovedpinedage” kunne værdien af fremanezumab ikke kategoriseres. For de to sidstnævnte effektmål skyldtes den manglende mulighed for kategorisering, at der ikke er data, mens der var betydelig usikkerhed på effektestimatet, hvad angår ”50 % responderrate”. Fagudvalget bemærker, at der ud fra data ikke er noget der tyder på, at fremanezumab øger andelen af patienter, som opnår 50 % reduktion i månedlige migrænedage sammenlignet med propranolol.

Den samlede indplacering i ”kan ikke kategoriseres” skyldes, at det udelukkende er effektmålet ”frekvens af migrænedage”, som viser en fordel ved fremanezumab. Værdien på flere af de øvrige effektmål, herunder det andet kritiske effektmål ”Livskvalitet”, kunne ikke kategoriseres.

2. Candesartancilexetil

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af fremanezumab sammenlignet med candesartancilexetil **ikke kan kategoriseres** (meget lav evidenskvalitet). Hvad angår behandlingseffekt og bivirkninger, vurderer fagudvalget samlet set, at fremanezumab ikke er underlegent i forhold til candesartancilexetil.

Datagrundlaget for vurderingen af fremanezumab i forhold til candesartancilexetil var begrænset, idet der for effektmålene ”livskvalitet”, ”anfaldssværhedsgrad”, ”bivirkninger” og ”frekvens af hovedpinedage” ikke foreligger evidens, som muliggør en formel sammenligning. Effektmålet ”50 % responderrate” var forbundet med betydelig usikkerhed, og data viste her ingen umiddelbar fordel ved fremanezumab. Det kritiske effektmål ”frekvens af migrænedage” viste ingen dokumenteret merværdi.

Den samlede indplacering i ”kan ikke kategoriseres” skyldes, at det udelukkende er effektmålet ”frekvens af migrænedage”, som kunne kategoriseres. Værdien på de øvrige effektmål, herunder det andet kritiske effektmål ”Livskvalitet”, kunne ikke kategoriseres.

3. Topiramat:

Fagudvalget vurderer, at fremanezumab til forebyggelse af migræne giver en **lille merværdi** for patienter med migræne sammenlignet med topiramat (lav evidenskvalitet).

For de to kritiske effektmål ”frekvens af månedlige migrænedage” og ”livskvalitet” viser kategoriseringen ingen forskel på fremanezumab og topiramat. For effektmålet ”anfaldssværhedsgrad” ses en merværdi af ukendt størrelse svarende til en reduktion i antallet af dage med anfaldsbehandling på op til en 1 dag. Dette understøttes af effektmålet frekvens af månedlige migrænedage, hvor fagudvalget vurderer, at punktestimaterne kan antyde en lille tendens til fordel for fremanezumab. Det er dog behæftet med betydelig usikkerhed, da kategoriseringen for dette effektmål viste ingen dokumenteret merværdi, idet forskellene ikke

var statistisk signifikante. For effektmålet ”bivirkninger” opnår fremanezumab en moderat merværdi – dels på baggrund af de absolutte effektforskelle, hvor fremanezumab opnår den mindste klinisk relevante forskel for begge doseringer og også på baggrund af de relative effektforskelle, som kategoriserede til henholdsvis moderat og stor merværdi. Desuden er der lagt vægt på den kvalitative gennemgang af de samlede bivirkninger ved behandling med topiramet.

Hvad angår livskvalitet, var usikkerheden for effektestimaterne så stor, at værdien ikke kunne kategoriseres. Umiddelbart synes de to behandlinger at have samme effekt, hvad angår livskvalitet, idet punktestimaterne for begge doseringer ligger tæt på nul. Der var også betydelig usikkerhed, hvad angår ”50 % responderrate”. Fagudvalget bemærker her, at der ud fra data ikke er noget, der tyder på, at fremanezumab øger andelen af patienter, som opnår 50 % reduktion af månedlige migrænedage sammenlignet med topiramet. For ”frekvens af hovedpinedage” ses ingen dokumenteret merværdi i forhold til topiramet.

Fagudvalget påpeger samtidig, at behandling med topiramet er en relativt tidskrævende proces for sundhedspersonale og patienten, idet der som regel er behov for dosisjustering for at opnå en optimal dosis. Fagudvalget vurderer samlet set, at fremanezumab har en **lille merværdi** i forhold til topiramet.

4. Lisinopril:

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi for fremanezumab sammenlignet med lisinopril **ikke kan kategoriseres** (meget lav evidens kvalitet). Hvad angår behandlingseffekt og bivirkninger, vurderer fagudvalget samlet set, at fremanezumab ikke er underlegent i forhold til lisinopril.

Datagrundlaget for vurderingen af fremanezumab i forhold til lisinopril er begrænset, idet der for effektmålene ”livskvalitet”, ”anfaldssvæathedegrad”, ”bivirkninger” og ”frekvens af hovedpinedage” ikke foreligger evidens, som muliggør en sammenligning. Effektmålet ”50 % responderrate” er forbundet med betydelig usikkerhed, og data viser her ingen umiddelbar fordel ved fremanezumab. Det kritiske effektmål ”frekvens af migrænedage” er ligeledes forbundet med stor usikkerhed.

Den samlede indplacering i **kan ikke kategoriseres** skyldes, at værdien på alle de valgte effektmål ikke kunne kategoriseres.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af fremanezumab 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 finder, at den samlede værdi for fremanezumab til forebyggende behandling af patienter med migræne sammenlignet med amitriptylin og valproat **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget vurderer dog, at fremanezumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end de to komparatorer. Hvad angår bivirkninger, skønner fagudvalget, at fremanezumab kan være bedre, idet behandling med amitriptylin og valproat er forbundet med en række meget generende bivirkninger.

Table 2: Kategorier og resultater

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Komparator	Forskel i absolutte tal [†]		Forskel i relative tal [†]		Aggregeret værdi pr. effektmål
				Forskel (95 % CI)*	Foreløbig værdi	Forskel RR (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Frekvens af migrænedage	Procentuel ændring af månedlige migrænedage Justeret mindste klinisk relevante forskel (MKRF): 5 %-point	Kritisk	Amitriptylin	M -48,00 (-78,62; -17,38) Q -40,00 (-70,62; -9,38)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Merværdi af ukendt størrelse	-	-	Merværdi af ukendt størrelse
			Valproat	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
	≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage Justeret MKRF: 2,5 %-point	Vigtig	Amitriptylin	M 41,71 (0,03; 128,25) Q 42,10 (0,18; 129,03)	M Ingen dokumenteret merværdi Q Ingen dokumenteret merværdi	M 2,07 (1,00; 4,29) Q 2,08 (1,00; 4,31)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Merværdi af ukendt størrelse	Kan ikke kategoriseres
			Valproat	M 7,17 (-26,30; 94,22) Q 7,65 (-26,30; 94,70)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 1,15 (0,45; 2,97) Q 1,16 (0,45; 2,98)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6 Justeret MKRF: -0,75 point (EM) -1,15 point (CM)	Kritisk	Amitriptylin	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Valproat	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Anfalds-sværhedsgrad	Procentuel ændring af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	Amitriptylin	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
			Valproat	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter som oplever uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	Amitriptylin	M -3,32 (-10,20; 31,54) Q -9,60 (-11,62; 11,62)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 0,72 (0,14; 3,66) Q 0,19 (0,02; 1,95)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
			Valproat	M -3,08 (-10,59; 35,46) Q -9,97 (-12,06; 12,93)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	M 0,75 (0,14; 3,88) Q 0,19 (0,02; 2,05)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Frekvens af hovedpinedage	Procentuel ændring af månedlige hovedpinedage (non-migræne) Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	Amitriptylin	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
			Valproat	Intet estimat	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi (Kvalitet af den samlede evidens)			Amitriptylin	Samlet værdi kan ikke kategoriseres (meget lav evidenskvalitet)				
			Valproat	Samlet værdi kan ikke kategoriseres (meget lav evidenskvalitet)				

*Hvis ikke andet er angivet, er alle absolutte forskelle angivet i %-point.

[†] Estimer for den månedlige dosering er angivet ved M. Estimer for den kvartalsvise dosering er angivet ved Q.

9.2.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af dette spørgsmål blev der identificeret 7 studier af patienter med migræne, hvor studiepopulationen gennemsnitligt har mindst fire migrænedage pr. måned: 1 studie med fremanezumab, 2 studier med amitriptylin og 4 studier med valproat.

Populationen og de væsentligste studiekaraktistika med betydning for vurderingen fremgår af bilag 3 og appendiks 1.

Population

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

Fremanezumabstudiet inkluderede kun patienter med tidligere behandlingssvigt på andre migræneforebyggende lægemidler. 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. Derfor er det sandsynligt, at patienterne i studierne har oplevet behandlingssvigt på tidligere lægemidler inden opstart i behandling med et af disse to lægemidler. Under denne antagelse vurderer fagudvalget, at de inkluderede patienter både i fremanezumab- og komparatorstudierne generelt kan opfattes som patienter med mere svært behandlelig migræne. Studierne er således sammenlignelige og relevante til besvarelse af dette kliniske spørgsmål, som vedrører patienter med tidligere behandlingssvigt.

En del af patienterne i fremanezumabstudiet har et overforbrug af smertestillende lægemidler. Et overforbrug medfører ofte såkaldt ”medicinoverforbrugshovedpine”, hvor behandlingen i dansk klinisk praksis først og fremmest består af udtrapning af deres medicin fremfor yderligere tillæg af forebyggende behandling. Jævnfør retningslinjerne fra International Headache Society (IHS) er det acceptabelt at inkludere disse patienter i kliniske studier med migræneforebyggende medicin, så længe patienterne er stratificerede ift. deres medicinoverforbrug. Ikke alle komparatorstudier angiver, om patienter med medicinoverforbrug kan indgå. I de komparatorstudier, hvor der fremgår information om overforbrug af smertestillende lægemidler, er overforbrug ikke tilladt. Forskellen mellem de sammenlignede studier giver en øget usikkerhed i forhold til tolkningen af de indirekte sammenligninger.

Fagudvalget bemærker i øvrigt, at der er betydelig forskel i de sammenlignede populationer, hvad angår gennemsnitlig sygdomssværhedsgrad, idet ca. 60 % af patienterne i fremanezumabstudiet har kronisk migræne. I komparatorstudierne indgår udelukkende patienter, som må karakteriseres som patienter med episodisk migræne. Fagudvalget bemærker dog, at der på tværs af de fremanezumabstudier, som indgår i besvarelsen af dette kliniske spørgsmål, generelt er sammenlignelig effekt i patienter med episodisk og kronisk migræne. Der er således ikke noget, der antyder, at effektstørrelsen afhænger af sygdomssværhedsgraden ved baseline. Opdelingen mellem episodisk og kronisk migræne er i øvrigt baseret på en arbitrær grænse, og sygdommen opfattes som et kontinuerligt spektrum. Begge disse forhold taler for, at forskelle i sygdomssværhedsgrad ved baseline har mindre betydning i forhold til validiteten af de indirekte analyser.

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 – procentuel reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Grundlaget for beregningerne er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. Den månedlige dosering af fremanezumab gav en ændring i månedlige migrænedage på -3,5 dage [-4,19; -2,78] sammenlignet med placebo i FOCUS-studiet. Den kvartalsvise dosering på 675 mg gav, i samme studie, en ændring på -3,1 dage [-3,84; -2,42] sammenlignet med placebo. Behandling med amitriptylin medførte en ændring på -1,1 dage [-2,46; 0,26] (1 studie). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. Behandling med fremanezumab reducerer frekvensen af månedlige migrænedage med gennemsnitligt 2,4 dage (månedlig dosering) og 2,0 dage (kvartalsvis dosering) yderligere i forhold til amitriptylin.

De inkluderede studier for valproat rapporterer ikke entydigt estimater for usikkerhed på forskellen i månedlige migrænedage, derfor indgår data ikke i vurderingen. Tre studier rapporterer forskellen i månedlige migrænedage sammenlignet med placebo i størrelsesordenen 1,0-2,6 dage.

For amitriptylin

Punktestimaterne for både månedlig og kvartalsvis dosering viser en større procentuel reduktion i månedlige migrænedage ved behandling med fremanezumab sammenlignet med amitriptylin. Der ses en statistisk signifikant og klinisk betydende forskel til fordel for fremanezumab, idet de øvre grænser i konfidensintervallerne på henholdsvis -17,38 og -9,38 %-point er mindre end den justerede mindste klinisk relevante forskel på -5 %-point. Dette svarer til en foreløbig kategori i merværdi af ukendt størrelse. Baseret på de absolutte effektforskelle vurderer fagudvalget, at fremanezumab på tværs af de to doseringer har en **merværdi af ukendt størrelse** for effektmålet ”Frekvens af migrænedage” (meget lav evidens kvalitet). Den procentuelle reduktion vurderes at være en væsentlig gevinst for patienterne, idet det i analysen svarer til en reduktion på op til ca. 2,4 migrænedage sammenlignet med amitriptylin.

For valproat

Fagudvalget vurderer, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres** i forhold til valproat for patienter med migræne, hvad angår reduktion af månedlige migrænedage, idet der ikke findes komparativ evidens.

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

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 39 % og 48 % af patientpopulationen opnår mindst 50 % reduktion af månedlige migrænedage ved behandling med henholdsvis amitriptylin og valproat. De absolutte og relative effektforskelle fremgår af tabel 2.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. Den månedlige dosering af fremanezumab gav en relativ øgning i 50 % responderrate på RR 3,97 [2,62; 6,01] sammenlignet med placebo. Den kvartalsvise dosering gav en relativ øgning på RR 3,99 [2,63; 6,04] sammenlignet med placebo. Behandling med amitriptylin medførte en øgning på RR 1,92 [1,05; 3,48]

(1 studie) og valproat en øgning på RR 3,44 [1,47; 8,06] (1 studie) sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

For amitriptylin

Baseret på den absolutte effektforskel har fremanezumab foreløbig **ingen dokumenteret merværdi** vedr. 50 % responderrate, idet de nedre grænser for konfidensintervallerne for begge doseringer på hhv. 0,03 %-point og 0,18 %-point er lavere end den justerede mindste klinisk relevante forskel på 2,5 %-point.

Baseret på de relative effektforskelle har begge doseringer af fremanezumab foreløbig en **merværdi af ukendt størrelse**, idet de nedre grænser akkurat er større end 1,00. Fagudvalget bemærker at konfidensintervallerne er meget brede.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at fremanezumabs værdi ikke kan kategoriseres vedr. andel af patienter, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage, idet usikkerheden omkring effektestimaterne, særligt de absolutte effektforskelle, er stor (meget lav evidenskvalitet).

For valproat

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle er der ikke fundet tilstrækkeligt grundlag for at kategorisere fremanezumabs værdi i forhold til valproat, idet alle effektestimater er behæftet med stor usikkerhed. De foreløbige og de aggregerede værdier **kan ikke kategoriseres** (meget lav evidenskvalitet). Usikkerheden taget i betragtning bemærker fagudvalget, at punkttestimaterne indikerer, at der ikke er forskel i responsraterne ved behandling med fremanezumab og valproat.

Livskvalitet (kritisk)

Eftersom der ikke findes komparative data vedrørende effektmålet livskvalitet, vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres**.

Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

Eftersom der ikke findes komparative data vedrørende effektmålet anfaldssværhedsgrad, vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres**.

Bivirkninger (vigtig)

De absolutte effektforskelle mellem fremanezumab 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 fastsat til en andel på henholdsvis 12 % og 12 % af patienterne, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser ved behandling med henholdsvis amitriptylin og valproat. Den absolutte (procentuelle) og relative effektforskel i andel patienter, der ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, fremgår af tabel 2.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. For andelen af patienter, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser, viser den månedlige dosering af fremanezumab en RR på 1,30 [0,29; 5,74] sammenlignet med placebo. Den kvartalsvise dosering giver en RR på 0,33 [0,04; 3,20] sammenlignet med placebo. For amitriptylin var RR på 1,80 [0,94; 3,44] (1 studie), mens behandling med valproat resulterede i en RR på 1,74 [0,85; 3,54] (4 studier). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

Baseret på de absolutte og relative effektforskelle er der ikke fundet tilstrækkeligt grundlag for at kategorisere fremanezumabs værdi for effektmålet ”uønskede hændelser der medfører behandlingsophør” i forhold til amitriptylin og valproat, idet alle effektestimater er behæftet med stor usikkerhed. De foreløbige og de aggregerede værdier **kan ikke kategoriseres** (meget lav evidenskvalitet).

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

For fremanezumab er flere end 2.500 patienter (mere end 1.900 behandlingsår) blevet behandlet med fremanezumab i de kliniske studier. Af disse blev flere end 1.400 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet er der i de kliniske studier ikke væsentlig forskel på sikkerhedsprofilerne for fremanezumab og placebo.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lokale reaktioner ved injektionsstedet (smerter [24 %], induration [17 %], rødme [16 %] og kløe [2 %]) [35].

Fremanezumab er tilsyneladende forbundet med meget få bivirkninger, men fagudvalget ønsker at fremhæve, at erfaring med længerevarende behandling er begrænset, og at der dermed er usikkerhed om sjældne og mere langsigtede bivirkninger. Grundet den relativt lange halveringstid (ca. 30 dage) for fremanezumab udtrykker fagudvalget også usikkerhed om varigheden og reversibiliteten af eventuelle sjældne bivirkninger.

Vedrørende amitriptylin:

Amitriptylin har en del (meget) almindelige bivirkninger, herunder aggression, konfusion, søvnighed, tremor, svimmelhed, hovedpine, døsigthed, taleforstyrrelser, opmærksomhedsforstyrrelser, smagsforstyrrelser, paræstesi, ataksi, akkommodationsforstyrrelser, mydriasis, hjertebanken, hjerterytmeforstyrrelser, ortostatisk hypotension, mundtørhed, forstoppelse, kvalme, hyperhidrose, vandladningsforstyrrelser og træthed [40]. Fagudvalget vurderer, at især bivirkninger i form af vægtøgning, mundtørhed med deraf følgende cariesdannelse samt træthed og påvirkning af korttidshukommelsen er de hyppigst forekommende 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 beskrivelsen af bivirkningsprofilen. Disse bivirkninger kan være til stor gene for patienten, selvom de ikke nødvendigvis medfører behandlingsophør.

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 [41]. Fagudvalget vurderer, at vægtøgning, tremor og træthed er de vigtigste bivirkninger, der ses hos migrænepatienter, der behandles med valproat, og for kvinder i den fødedygtige alder er især udvikling af polycystisk ovariesyndrom en særlig vigtig bivirkning.

Behandling med valproat er behæftet med mange bivirkninger, jævnfør beskrivelsen af bivirkningsprofilen. Disse bivirkninger kan være til stor gene for patienten, selvom de ikke nødvendigvis medfører behandlingsophør.

Frekvens af hovedpinedage (vigtig)

Eftersom der ikke findes komparative data vedrørende effektmålet ”frekvens af hovedpinedage”, vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres**.

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem fremanezumab og amitriptylin eller valproat er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 1.

Den meget lave evidenskvalitet skyldes hovedsageligt en række forbehold vedrørende sammenligneligheden af studiepopulationerne fra henholdsvis fremanezumabstudiet og amitriptylin- og valproatstudierne, og at der i øvrigt er tale om en indirekte sammenligning. Samlet er dette medvirkende til flere nedgraderinger på GRADE-domænet ”*indirectness*”.

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

1. Amitriptylin

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi for fremanezumab sammenlignet med amitriptylin **ikke kan kategoriseres** (meget lav evidenskvalitet). Hvad angår behandlingseffekt og bivirkninger, vurderer fagudvalget samlet set, at fremanezumab ikke er underlegent i forhold til amitriptylin og bemærker i øvrigt, at der ser ud til at være en gevinst på patientens frekvens af migrænedage og andelen af patienter, som opnår en 50 % reduktion i antallet af migrænedage. Fagudvalget finder derfor belæg for at antage, at fremanezumab har en bedre effekt og sikkerhed, men har vanskeligt ved at kvantificere det, idet en række forhold vedrørende sammenligneligheden af studiepopulationerne påvirker validiteten af de indirekte analyser.

Fagudvalget vurderer, at en yderligere reduktion af månedlige migrænedage med op til 2,4 dage (svarende til en reduktion på ca. 40-50 %-point) for fremanezumab i forhold til amitriptylin giver en merværdi af ukendt størrelse. Effektestimatets størrelsesorden vurderes at være af væsentlig betydning for patienterne.

Vedrørende effektmålene ”livskvalitet”, ”anfaldssværhedsgrad” og ”frekvens af hovedpinedage” er der ikke data fra komparatorstudierne, og en formel sammenligning er derfor ikke mulig. For effektmålet ”bivirkninger” kunne værdien af fremanezumab ikke kategoriseres, idet der var brede konfidensintervaller omkring de indirekte effektestimater.

2. Valproat

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi for fremanezumab sammenlignet med valproat **ikke kan kategoriseres** (meget lav evidenskvalitet). Fagudvalget vurderer samlet set, at fremanezumab ikke er underlegent i forhold til valproat, hvad angår behandlingseffekt. Hvad angår bivirkninger, synes fremanezumab at have en fordel, idet behandling med valproat, foruden en række kontraindikationer, også er forbundet med flere generende bivirkninger.

Datagrundlaget for vurderingen af fremanezumab i forhold til valproat er begrænset, idet der for effektmålene ”frekvens af migrænedage”, ”livskvalitet”, ”anfaldssværhedsgrad” og ”frekvens af hovedpinedage” ikke foreligger data, som muliggør en sammenligning. Effektmålet ”50 % responderrate” var forbundet med betydelig usikkerhed, og data viste her ingen umiddelbar fordel ved fremanezumab. Effektmålet ”bivirkninger” var ligeledes forbundet med stor usikkerhed.

Den samlede indplacering i **kan ikke kategoriseres** skyldes, at værdien på alle de valgte effektmål ikke kunne kategoriseres.

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

*Hvad er den kliniske merværdi af fremanezumab 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 indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med botulinum type A toxin?*

Fagudvalget vurderer, at fremanezumab til patienter med kronisk migræne giver en **lille merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

Table 3: Kategorier og resultater

Effekt mål	Måleenhed	Vigtighed	Komparator	Forskel i absolutte tal [†]		Forskel i relative tal [†]		Aggregeret værdi pr. effektmål
				Forskel (95 % CI)*	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Frekvens af migrænedage	Procentuel ændring af månedlige migrænedage Justeret mindste klinisk relevante forskel: 5 %-point	Kritisk	botulinum type A toxin	M -13,76 (-22,93; -4,60) Q - 10,09 (-19,26; -0,93)	M Ingen dokumenteret merværdi Q Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Ingen dokumenteret merværdi
	≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage Justeret MKRF: 2,5 %-point	Vigtig	botulinum type A toxin	M 95,52 (45,12; 173,28) Q 96,00 (45,60; 174,72)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Merværdi af ukendt størrelse	M 2,99 (1,94; 4,61) Q 3,00 (1,95; 4,64)	M Stor merværdi Q Stor merværdi	Moderat merværdi
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6 Justeret MKRF: -1,15 point (CM)	Kritisk	botulinum type A toxin	M -1,50 (-3,15; 0,15) Q -0,60 (-2,26; 1,06)	M Ingen dokumenteret merværdi Q Ingen dokumenteret merværdi	-	-	Ingen dokumenteret merværdi
Anfalds-sværhedsgrad	Procentuel ændring af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	botulinum type A toxin	M -30,59 (-42,20; -18,97) Q -27,06 (-38,67; -15,44)	M Merværdi af ukendt størrelse Q Merværdi af ukendt størrelse	-	-	Merværdi af ukendt størrelse
Bivirkninger	Andel patienter som oplever uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	botulinum type A toxin	M -2,27 (-3,52; 4,28) Q -3,41 (-3,75; 0,45)	M Kan ikke kategoriseres Q Ingen dokumenteret merværdi	M 0,40 (0,07; 2,13) Q 0,10 (0,01; 1,12)	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	Merværdi kan ikke kategoriseres
Frekvens af hovedpinedage	Procentuel ændring af månedlige hovedpinedage (non-migræne) Justeret MKRF: 5 %-point	Vigtig	botulinum type A toxin	<i>Intet estimat</i>	M Kan ikke kategoriseres Q Kan ikke kategoriseres	-	-	Merværdi kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi (kvalitet af den samlede evidens)			botulinum type A toxin	Lille merværdi (meget lav evidenskvalitet)				

*Hvis ikke andet er angivet, er alle absolutte forskelle angivet i %-point.

[†] Estimer for den månedlige dosering er angivet ved M. Estimer for den kvartalsvise dosering er angivet ved Q

9.3.1 Gennemgang af studier

Til besvarelse af dette spørgsmål blev der identificeret 3 studier: et studie med fremanezumab og 2 studier med botulinum type A toxin.

Population

Populationskarakteristika og de væsentligste studiekarakteristika med betydning for vurderingen fremgår af bilag 3 og appendiks 1.

Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika på studiepopulation i de inkluderede studier stemmer godt overens med den danske migrænepopulation. En del patienter har såkaldt ”medicinoverforbrugshovedpine” (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende lægemidler), hvor behandlingen først og fremmest består af udtræning af deres medicin fremfor yderligere tillæg af forebyggende behandling. Fagudvalget bemærker, at alle inkluderede studier i dette kliniske spørgsmål har inkluderet patienter med medicinoverforbrug. Jævnfør retningslinjerne fra International Headache Society (IHS) 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 [42]. 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 fremanezumabstudiet 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 placeboresponsen 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 i øvrigt, at opfølgningstiden i botulinum type A toxin-studierne er 24 uger mod 12 uger i fremanezumabstudierne. I forlængelsesfasestudiet med fremanezumab hos patienter med både episodisk og kronisk migræne tyder data på, at effekten af fremanezumab kan akkumulere over tid [43]. Dette betyder, at de effektestimater, som for fremanezumab ligger til grund for vurderingen, muligvis kan være underestimeret, idet effekten efter 24 ugers behandling muligvis er større.

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 – procentuel reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Grundlaget for beregningerne er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. Den månedlige dosering af fremanezumab gav en ændring af månedlige migrænedage på -3,5 dage [-4,19; -2,78] sammenlignet med placebo i FOCUS-studiet. Den kvartalsvise dosering på 675 mg gav, i samme studie, en ændring på -3,1 dage [-3,84; -2,42] sammenlignet med placebo. Behandling med botulinum type A toxin medførte en ændring på -2,0 dage [-2,71; -1,29], baseret på de to PREEMPT-studier. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater. Behandling med fremanezumab reducerer frekvensen af

månedlige migrænedage med gennemsnitligt 1,5 dag (månedlig dosering) og 1,1 dag (kvartalsvis dosering) yderligere i forhold til botulinum type A toxin.

De øvre grænser i konfidensintervallerne ligger på hhv. -4,60 %-point og -0,93 %-point, hvilket foreløbigt indplacerer begge doseringer i ”ingen dokumenteret merværdi”, da den justerede mindste klinisk relevante forskel er -5 %-point. På tværs af de to doseringer vurderer fagudvalget, at fremanezumab har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. reduktion af månedlige migrænedage sammenlignet med botulinum type A toxin (meget lav evidens kvalitet)

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

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. Den antagede hændelsesrate er beregnet på baggrund af effekterne fra studierne. Her ses, at en andel på 48 % af patientpopulationen opnår mindst 50 % reduktion af månedlige migrænedage ved behandling med botulinum type A toxin. De absolutte og relative effektforskelle fremgår af tabel 3.

Grundlaget for beregningerne er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier, hvor den månedlige dosering af fremanezumab gav en relativ øgning i 50 % responderrate på RR 3,97 [2,62; 6,01] sammenlignet med placebo. Den kvartalsvise dosering gav en relativ øgning på RR 3,99 [2,63; 6,04] sammenlignet med placebo. Behandling med botulinum type A toxin medførte en øgning på RR 1,33 [1,17; 1,50] sammenlignet med placebo. De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

Baseret på den absolutte effektforskel har fremanezumab foreløbig en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. andel af patienter, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage. Fagudvalget bemærker, at der her er tale om urealistisk høje absolutte forskelle mellem fremanezumab og botulinum type A toxin. Dette skyldes sandsynligvis forskelle i placeboresponsen, da det varierer med antallet af tidligere behandlingssvigt og er observeret lavere hos patienter, som tidligere har oplevet flere behandlingssvigt. Det sande estimat er derfor muligvis lavere. Ser man isoleret på fremanezumabs effekt i FOCUS-studiet er 50 % responderrate på 34 %, mens responderraten for botulinum type A toxin i PREEMPT ligger på 48 %. De respektive responsrater for placebo grupperne er henholdsvis 9 % og 36 %.

Baseret på den relative effektforskel har fremanezumab foreløbig en **stor merværdi** vedr. andel af patienter, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at fremanezumab har en **moderat merværdi** vedr. andel af patienter, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage (meget lav evidens kvalitet), idet både de absolutte og relative effektforskelle viser en betydelig fordel ved fremanezumab. De relative effektforskelle kategoriserede til en stor merværdi, men usikkerhed om den sande effektstørrelse gør, at fagudvalget fastsætter den aggregerede kategori til moderat.

Livskvalitet (kritisk)

Den månedlige dosering af fremanezumab giver i FOCUS-studiet en ændring på -3,90 point [-5,40; -2,40], mens den kvartalsvise dosering giver en ændring på -3,00 [-4,51; -1,49] sammenlignet med placebo. I PREEMPT-studierne giver behandling med botulinum type A toxin en ændring på -2,40 point [-3,09; -1,71]. Som angivet i tabel 3 svarer dette til en yderligere reduktion ved behandling med fremanezumab på 0,6-1,5 point sammenlignet med botulinum type A toxin.

De øvre grænser i konfidensintervallerne ligger på hhv. 0,15 point og 1,06 point, hvilket foreløbig indplacerer begge doseringer i ”ingen dokumenteret merværdi”, da den justerede mindste klinisk relevante forskel er -1,15 point. På tværs af de to doseringer vurderer fagudvalget, at fremanezumab har **ingen dokumenteret merværdi** vedr. livskvalitet sammenlignet med botulinum type A toxin (lav evidenskvalitet)

Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

De absolutte effektforskelle er omregnet til en procentuel ændring ved hjælp af antagede hændelsesrater for komparator. Hændelsesraten er bestemt til 8,5 dage med anfaldsbehandling for botulinum type A toxin. Den beregnede procentuelle ændring fremgår af tabel 3.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. Den månedlige dosering af fremanezumab giver i FOCUS-studiet en ændring på -3,40 dage [-4,03; -2,69], mens den kvartalsvise dosering giver en ændring på -3,10 dage [-3,75; -2,41] sammenlignet med placebo. I PREEMPT-studierne giver behandling med botulinum type A toxin en ændring på -0,80 dag [-1,53; -0,07]. Dette svarer til en yderligere reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned ved behandling med fremanezumab på 2,3-2,6 dage sammenlignet med botulinum type A toxin.

Baseret på de absolutte effektforskelle har fremanezumab foreløbig en merværdi af ukendt størrelse vedr. anfaldssværhedsgrad. På tværs af de to doseringer vurderer fagudvalget, at fremanezumab har en **merværdi af ukendt størrelse** vedr. anfaldssværhedsgrad (meget lav evidenskvalitet), idet der ses en betydelig reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned ved behandling med fremanezumab sammenlignet med botulinum type A toxin.

Bivirkninger (vigtig)

De absolutte effektforskelle mellem fremanezumab 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. Den antagede hændelsesrate er fastsat til en andel på 3,8 % af patienterne, der ophører med behandling grundet uønskede hændelser ved behandling med botulinum type A toxin. Den absolutte (procentuelle) og relative effektforskel i andel patienter, der ophører med behandlingen på grund af uønskede hændelser, fremgår af tabel 3.

Grundlaget for beregning af indirekte effektestimater er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier. For andelen af patienter, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser, viser den månedlige dosering af fremanezumab en RR på 1,30 [0,29; 5,74] sammenlignet med placebo. Den kvartalsvise dosering giver en RR på 0,33 [0,04; 3,20] sammenlignet med placebo. For botulinum type A toxin var RR på 3,27 [1,49; 7,18] (2 studier). De indirekte sammenligninger er baseret på disse estimater.

Baseret på de absolutte effektforskelle er det, grundet stor usikkerhed, ikke muligt at kategorisere værdien af den månedlige dosering af fremanezumab i forhold til botulinum type A toxin for uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør. Den kvartalsvise dosering kategoriserer foreløbigt til ingen dokumenteret merværdi.

Baseret på de relative effektforskelle er det ikke muligt at kategorisere fremanezumabs værdi vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør, idet konfidensintervallerne er brede.

På aggregeret niveau vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres** vedr. uønskede hændelser, der medfører behandlingsophør (lav evidenskvalitet), idet effektestimaterne er forbundet med stor usikkerhed.

Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

For fremanezumab er flere end 2.500 patienter (mere end 1.900 behandlingsår) blevet behandlet med fremanezumab i de kliniske studier. Af disse blev flere end 1.400 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet er der i de kliniske studier ikke væsentlig forskel på sikkerhedsprofilerne for fremanezumab og placebo.

De hyppigst rapporterede bivirkninger var lokale reaktioner ved injektionsstedet (smerter [24 %], induration [17 %], rødme [16 %] og kløe [2 %]) [35].

Fremanezumab er tilsyneladende forbundet med meget få bivirkninger, men fagudvalget ønsker at fremhæve, at erfaring med længerevarende behandling er begrænset, og at der dermed er usikkerhed om sjældne og mere langsigtede bivirkninger. Grundet den relativt lange halveringstid (ca. 30 dage) for fremanezumab udtrykker fagudvalget også usikkerhed om varigheden og reversibiliteten af eventuelle sjældne bivirkninger.

Vedrørende botulinum type A toxin

Botulinum type A toxin er et relativt velkendt lægemiddel i dansk klinisk praksis (blev godkendt til behandling af kronisk migræne af Lægemiddelstyrelsen den 29. februar 2012 og er anvendt på hovedpineklinikker i Danmark siden 2012). I kliniske studier af patienter 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, facialispåse, ptose, pruritus, udslæt, nakkesmerter, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskuloskelatal stivhed, muskelspasmer, muskelstramhed, muskelsvaghed og smerter på injektionsstedet [44]. Fagudvalget vurderer, at især muskelsvaghed med påvirkning af tygge- og synkefunktionen samt ptose er de bivirkninger som patienter med kronisk migræne oplever i forbindelse med behandling med botulinum type A toxin, og som ofte er til særlig gene for patienterne.

Frekvens af hovedpinedage (vigtig)

Eftersom der ikke findes komparative data vedrørende effektmålet frekvens af hovedpinedage, vurderer fagudvalget, at værdien af fremanezumab **ikke kan kategoriseres**.

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for sammenligningen af forebyggende behandling til patienter med kronisk migræne med fremanezumab 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 hovedsageligt en række forbehold vedrørende sammenligneligheden af studiepopulationerne fra henholdsvis fremanezumabstudiet og botulinum type A toxin-studierne, og at der i øvrigt er tale om en indirekte sammenligning. Samlet er dette medvirkende til flere nedgraderinger på GRADE-domænet "*indirectness*".

9.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at fremanezumab til forebyggelse af migræne giver en **lille merværdi** for patienter med **kronisk migræne** sammenlignet med behandling med botulinum type A toxin (meget lav

evidenskvalitet). Vurderingen baseres på, at behandling med fremanezumab medførte en øgning af ”50 % responderraten”, der overgik den fastsatte mindste klinisk relevante forskel betydeligt. Den indirekte analyse gav et urealistisk højt estimat, og der er derfor tvivl om den reelle effektstørrelse. Effektmålet ”anfaldssværhedsgrad” medførte en reduktion på op til ca. 2,5 dage i antallet af dage med behov for anfaldsmedicin i forhold til botulinum type A toxin, hvilket viste en merværdi af ukendt størrelse.

For de kritiske effektmål ”frekvens af migrænedage” og ”livskvalitet” ses ingen dokumenteret merværdi af fremanezumab i forhold til botulinum type A toxin, men her bemærker fagudvalget en tendens til fordel for fremanezumab, hvad angår frekvens af migrænedage. Værdien for de to resterende effektmål ”bivirkninger” og ”frekvens af hovedpine” kunne ikke kategoriseres. Samlet set vurderer fagudvalget, med baggrund i den moderate merværdi for effektmålet ”50 % responderrate” og en merværdi af ukendt størrelse for effektmålet ”anfaldssværhedsgrad”, at fremanezumab har en **lille merværdi** i forhold til botulinum type A toxin. Fagudvalget har i den samlede kategorisering lagt vægt på en mere gunstig bivirkningsprofil og en enklere administration af fremanezumab, hvilket, fagudvalget vurderer, vil medføre færre gener for patienten.

10 Andre overvejelser

Fagudvalget vil gøre opmærksom på, at halveringstiden for fremanezumab på ca. 30 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 fremanezumab 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 fremanezumab begrænses til specialiserede kliniske enheder med særlig erfaring i behandling af hovedpine. Dette skyldes, at fremanezumab er et nyt lægemiddel, hvor langtidsbivirkninger ikke er kendte. Ved at ordinationen af fremanezumab begrænses til specialiserede kliniske enheder med særlig erfaring i behandling af hovedpine, sikrer man, at der sker en mere systematisk registrering af eventuelle langtidsbivirkninger.

Fagudvalget bemærker, at der, ud fra sammenligningen mellem erenumab og fremanezumab, ikke er dokumenteret forskelle i effekt eller sikkerhed (se bilag 5). Fagudvalget vurderer, at effekten af erenumab og fremanezumab i forhold til de valgte komparatorer er ens. Det er derfor rimeligt at betragte de to lægemidler som klinisk ligestillede.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer samlet, at værdien af fremanezumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned **ikke kan kategoriseres** sammenlignet med gruppen af antihypertensiva (**propranolol, candesartancilexetil og lisinopril**). Fagudvalget vurderer, at fremanezumab samlet set ikke har dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end gruppen af antihypertensiva. Evidensens kvalitet vurderes at være lav til meget lav. I sammenligningen med topiramet mener fagudvalget, at fremanezumab har **en lille merværdi**. Fagudvalget har særligt vægtet den moderate merværdi, hvad angår bivirkninger og en merværdi

på antallet af dage med anfaldsbehandling, hvor der ses en reduktion ved behandling med fremanezumab. Evidensens kvalitet vurderes her at være lav.

Fagudvalget vurderer, at værdien af fremanezumab sammenlignet med **amitriptylin og valproat** til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger, **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget vurderer samlet, på tværs af de to komparatorer, at fremanezumab ikke er dårligere, hvad angår effekt. Hvad angår bivirkninger, synes fremanezumab at have en fordel, idet både amitriptylin og valproat ofte er forbundet med generende bivirkninger.

Fagudvalget vurderer, at fremanezumab 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 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. Fremanezumab medførte en relevant reduktion i antallet af dage med behov for anfaldsbehandling samt en øgning af ”50 % responderraten” i forhold til botulinum type A toxin. Fagudvalget har i den samlede kategorisering for sammenligningen med botulinum type A toxin lagt vægt på en mere gunstig bivirkningsprofil og en enklere administration af fremanezumab, hvilket, fagudvalget vurderer, vil medføre færre gener for patienten.

12 Rådets vurdering af samlet værdi og samlet evidensniveau

Fremanezumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned (klinisk spørgsmål 1):

- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af fremanezumab sammenlignet med gruppen af antihypertensiva (propranolol, candesartancilexetil og lisinopril) **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være lav til meget lav. Fremanezumab vurderes samlet set ikke at have dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end gruppen af antihypertensiva.
- Medicinrådet vurderer, at fremanezumab giver en **lille merværdi** sammenlignet med topiramet. Evidensens kvalitet vurderes at være lav.

Fremanezumab til forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og som har oplevet behandlingssvigt på mindst to migræneforebyggende lægemidler (et antihypertensivum og et antiepileptikum) (klinisk spørgsmål 2):

- Medicinrådet finder, at den samlede værdi af fremanezumab sammenlignet med amitriptylin og valproat **ikke kan kategoriseres**. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fremanezumab vurderes samlet set ikke at have dårligere effekt eller sikkerhedsprofil end de to komparatorer.

Fremanezumab hos patienter med **kronisk migræne**, der har oplevet behandlingssvigt på mindst to migræneforebyggende lægemidler (et antihypertensivum og et antiepileptikum) (klinisk spørgsmål 3):

- Medicinrådet vurderer, at fremanezumab til patienter med kronisk migræne giver en **lille merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav.

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der eksisterer ingen behandlingsvejledning vedrørende forebyggende behandling af migræne. Indtil der foreligger en behandlingsvejledning på området, finder fagudvalget det rimeligt at betragte erenumab og fremanezumab som klinisk ligestillede. Dette er begrundet med, at de to lægemidler har tilsvarende virkningsmekanisme, effekt og sikkerhed.

14 Referencer

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Etrup 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. Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(19):1999–2008.
5. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14(11):1081–90.
6. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017;377(22):2113–22.
7. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol*. 2015;14(11):1091–100.
8. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* (London, England). 2019;
9. 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.
10. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlöf 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: a double-blind, placebo-controlled study. *Headache*. 2001;41(10):968–75.
15. 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.

16. 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.
17. Brandes JL, Kudrow DB, Rothrock JF, Rupnow MFT, Fairclough DL, Greenberg SJ. Assessing the ability of topiramate to improve the daily activities of patients with migraine. *Mayo Clin Proc*. 2006;81(10):1311–9.
18. 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.
19. Silberstein SD, Loder E, Forde G, Papadopoulos G, Fairclough D, Greenberg S. The impact of migraine on daily activities: effect of topiramate compared with placebo. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(6):1021–9.
20. 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.
21. 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.
22. Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, et al. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache*. 2009;49(8):1153–62.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Klapper J. Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. *Cephalalgia*. 1997;17(2):103–8.
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. Couch JR, Amitriptyline Versus Placebo Study Group. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache*. 2011;51(1):33–51.
30. 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.
31. 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.
32. 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.
33. 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*. 2014;34(1):29–36.
 34. 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.
 35. European Medicines Agency (EMA). Produktresumé Ajovy. 2019.
 36. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Propranolol [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=propranolol&button=Søg>
 37. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Candesartan [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=candesartan&button=Søg>
 38. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Topiramamat [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=topiramamat&button=Søg>
 39. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Lisinopril [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=lisinopril&button=Søg>
 40. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Amitriptylin [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=amitriptylin&button=Søg>
 41. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - valproat [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=delepsine&button=Søg>
 42. 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.
 43. Goadsby P, Monteith T, Yeung PP, Cohen J, Yang R. Long-Term Efficacy and Safety of Fremanezumab in Migraine: Results of a 1-Year Study (S38.004). *Neurology*. 2019;92(15 Supplement):S38.004.
 44. Lægemedelstyrelsen. Produktresumé - Botox [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=botox&button=Søg>
 45. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol*. 1997;50(6):683–91.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

Formand	Indstillet af
Thue Hjortkær Nielsen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Ana Maria Nan Afdelingslæge	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	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: Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Jane Skov (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) <i>Tidligere medarbejdere, der har bidraget til arbejdet:</i> Nour Al-Hussainy (sundhedsvidenskabelig konsulent) Diana Odrobináková (biostatistiker)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. oktober 2019	Godkendt af Medicinrådet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

17.1 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> <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.</p>
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	<p>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.</p> <p>Due to the possibly subjective nature of the outcomes, the risk of bias is considered moderate.</p>
Objective outcomes	Low	No concerns.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Moderate	<p>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.</p> <p>Due to the possibly subjective nature of the outcomes, the risk of bias is considered moderate.</p>
Objective outcomes	Low	No concerns.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Moderate	<p>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.</p> <p>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.</p>
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. Botulinum type A toxin-studier

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.

8. Fremanezumabstudier

Studie: Dodick et al. HALO EM

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Randomization was performed using electronic interactive response technology.
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, investigators, the sponsor, and designated personnel were blinded to treatment assignments.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	Patients, investigators, the sponsor, and designated personnel were blinded to treatment assignments.
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analyses were conducted in the full analysis set, which included all randomized patients (intention-to-treat population) who received at least 1 dose of study drug and had at least 10 days of postbaseline efficacy assessments for the primary end point. Analyses of adverse events were performed in all randomized patients who received at least 1 dose of study drug. For withdrawals or patients with missing e-diary days and 10 or more days of data for a month, the monthly number of days of efficacy variables was prorated to 28 days for that month. A multiple imputation method was also conducted as a sensitivity analysis
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Bigal et al., EM

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Randomisation (1:1:1) was done by block via an electronic interactive web response system

Allocation concealment	Low	Patients were masked to treatment allocation; they received the same number of injections, which were identical in packaging regardless of treatment group from masked study coordinators.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	All efficacy variables were analysed for the intention-to-treat population, which included all patients who were randomly assigned to treatment group, received at least one dose of study drug. Missing entries in electronic diaries were imputed
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Silberstein et al. HALO CM

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Randomization was performed by means of electronic interactive-response technology,
Allocation concealment	Low	Patients, investigators, the sponsor, and trial staff were unaware of the trial-group assignments.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	Efficacy analyses were conducted in the modified intention-to-treat population, which included all randomly assigned patients who received at least one dose of a trial regimen and had at least 10 days of postbaseline efficacy assessments regarding the primary end point. Safety analyses

		included all randomly assigned patients who received at least one dose of a trial regimen. Missing data regarding headache days were imputed.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Bigal et al., CM

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		
Random sequence generation	Low	Randomisation (1:1:1) was done by block via an electronic interactive web response system
Allocation concealment	Low	Patients were masked to treatment allocation; they received the same number of injections, which were identical in packaging regardless of treatment group from masked study coordinators.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	All efficacy variables were analysed for the intention-to-treat population, which included all patients who were randomly assigned to treatment group, received at least one dose of study drug. Missing entries in electronic diaries were imputed
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

Studie: Ferrari et al., FOCUS EM/CM

Bias	Risk of bias	Elaboration
Selection bias		

Random sequence generation	Low	Participants were randomly assigned (1:1:1) to quarterly fremanezumab, monthly fremanezumab, or placebo by electronic interactive response technology.
Allocation concealment	Low	The sponsor, investigators, study staff, and participants were masked to treatment assignment during the double-blind period.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	Low	double-blind
Objective outcomes	Low	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	Low	The intention-to-treat analysis set comprised all randomly assigned participants. The safety analysis set comprised all randomly assigned participants who received at least one dose of study drug.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	Low	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	Unclear	Industry sponsored.
Overall bias	Low	Overall risk of bias judged low.

17.2 GRADE-evaluering af evidenskvaliteten

Klinisk spørgsmål 1

Question: Fremanezumab monthly 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	Fremanezumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Månedlige migrænedage												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	844	854	-	mean 1.78 days fewer (2.25 fewer to 1.30 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
50 % responderrate												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	182/372 (49 %)	109/390 (28 %)	RR 1.75 (1.45 to 2.12)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Livskvalitet (HIT-6)												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	757	765	-	SMD 0.27 point lower (0.37 lower to 0.17 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Anfaldsbehandling												
4	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	844	854		mean 1.58 days fewer (1.93 fewer to 1.22 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Bivirkninger der medfører behandlingsophør												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	12/669 (1.8 %)	13/668 (1.9 %)	RR 0.92 (0.42 to 2.00)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Månedlige hovedpinedage												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	462	460	-	mean 2.06 days fewer (2.67 fewer to 1.45 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

Question: Fremanezumab quarterly 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	Fremanezumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
Månedlige migrænedage												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	663	661	-	mean 1.43 days fewer (1.86 fewer to 0.99 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
50 % responderrate												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	127/288 (44 %)	81/290 (28 %)	RR 1.59 (1.27 to 1.99)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Livskvalitet (HIT-6)												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	663	661	-	SMD 0.20 point lower (0.31 lower to 0.09 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Anfaldsbehandling												
2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	663	661	-	mean 1.77 days fewer (2.75 fewer to 0.80 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
Bivirkninger der medfører behandlingsophør												
2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	10/667 (1.5 %)	13/668 (1.9 %)	RR 0.77 (0.34 to 1.76)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
Månedlige hovedpinedage												
1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	375	371	-	mean 1.8 days fewer (2.46 fewer to 1.15 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt 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: Propranolol 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	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 0.76 days fewer (1.35 fewer to 0.16 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%)	RR 1.71 (0.99 to 2.89)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

Anfaldsbehandling

1	randomised trials	not serious	serious ^a	not serious	not serious	none	143	143	-	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	35/222 (15.8%)	16/201 (8.0%)	RR 2.07 (1.19 to 3.62)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	------------------	----------------------------------	---	--------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk 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	serious ^b	none	113	117	-	mean 0.74 days fewer (1.80 fewer to 0.33 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

50 % responderrate

2	randomised trials	serious ^a	serious ^c	not serious	serious ^b	none	47/113 (41.6 %)	16/117 (13.7 %)	RR 4.16 (0.59 to 29.26)	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-----------------	-----------------	--------------------------------	---	------------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

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

b. Effektestimatets konfidensinterval indeholder 0 og det er dermed uklart om den sande værdi favoriserer interventionen eller komparator.

c. 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. Der er betydelig forskel på de to effektestimater, og dermed er det uklart hvor den sande værdi ligger.

Question: Topiramate 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	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 1.20 days fewer (1.73 fewer to 0.67 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	---	--------------	----------

50 % responderrate

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious ^a	none	66/185 (35.7%)	47/180 (26.1%)	RR 2.65 (0.29 to 24.03)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	----------------------	------	----------------	----------------	-------------------------	---	------------------	-----------

Anfaldsbehandling

6	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	1217	723	-	mean 0.77 days fewer (1.09 fewer to 0.45 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------	-----	---	---	--------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

9	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	341/1589 (21.5%)	67/909 (7.4%)	RR 2.60 (1.76 to 3.83)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	------------------	---------------	------------------------	---	--------------	-----------

Månedlige hovedpinedage

1	randomised trials	not serious	serious ^b	not serious	serious ^c	none	153	153	-	mean 1.10 days fewer (2.35 fewer to 0.15 more)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	----------------------	------	-----	-----	---	--	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

b. Da den estimerede effekt 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. Effektestimatets konfidensinterval indeholder 0 og det er dermed uklart om den sande værdi favoriserer interventionen eller komparator.

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	47	47	-	mean 1.4 days fewer (2.61 fewer to 0.19 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	47	47	RR 4.67 (1.43 to 15.18)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	-------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

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: Fremanezumab monthly compared to placebo for patients with episodic and chronic migraine

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

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	283	279	-	mean 3.5 days fewer (4.19 fewer to 2.78 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	97/283 (34 %)	24/278 (9 %)	RR 3.97 (2.62 to 6.01)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	---------------	--------------	------------------------	---	-------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	283	279	-	mean 3.9 point lower (5.40 lower to 2.40 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Anfaldsbehandling

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	283	279		mean 3.4 days fewer (4.03 fewer to 2.69 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	--	--	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	4/285 (1 %)	3/277 (1 %)	RR 1.30 (0.29 to 5.74)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-------------	-------------	------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt 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.

Question: Fremanezumab quarterly compared to placebo for patients with episodic and chronic migraine

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

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	276	279	-	mean 3.1 days fewer (3.84 fewer to 2.42 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	95/276 (34 %)	24/278 (9 %)	RR 3.99 (2.63 to 6.04)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	---------------	--------------	------------------------	---	-------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	276	279	-	mean 3.0 point lower (3.75 lower to 2.41 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Anfaldsbehandling

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	276	279	-	mean 3.1 days fewer (3.75 fewer to 2.41 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	1/276 (0 %)	3/277 (1 %)	RR 0.33 (0.04 to 3.20)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-------------	-------------	------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt 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.

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 1.10 days fewer (2.46 fewer to 0.26 more)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	---	--	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	23/59 (39.0 %)	12/59 (20.3 %)	RR 1.92 (1.05 to 3.48)		⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----------------	----------------	------------------------	--	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	serious ^c	none	23/194 (12 %)	13/197 (7 %)	RR 1.80 (0.94 to 3.44)	-	⊕○○○ VERY LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	----------------------	------	---------------	--------------	------------------------	---	------------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk 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)		

50 % responderrate

1	randomised trials	serious ^a	serious ^b	not serious	not serious	none	69	36	RR 3.44 (1.47 to 8.06)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	----------------------	-------------	-------------	------	----	----	----------------------------------	---	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

4	randomised trials	serious ^a	not serious	not serious	serious ^c	none	48/358 (13.4 %)	16/230 (7.0 %)	RR 1.74 (0.85 to 3.54)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	----------------------	------	--------------------	-------------------	----------------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

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

b. Da den estimerede effekt 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.

Klinisk spørgsmål 3

Question: Fremanezumab monthly 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	Fremanezumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	283	279	-	mean 3.5 days fewer (4.19 fewer to 2.78 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	97/283 (34 %)	24/278 (9 %)	RR 3.97 (2.62 to 6.01)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	---------------	--------------	------------------------	---	-------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	283	279	-	mean 3.9 point lower (5.40 lower to 2.40 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Anfaldsbehandling

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	283	279		mean 3.4 days fewer (4.03 fewer to 2.69 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	--	--	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	4/285 (1 %)	3/277 (1 %)	RR 1.30 (0.29 to 5.74)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-------------	-------------	------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt 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. Der indgik også patienter med episodisk migræne i studiet. Patienter med medicinoverforbrug kunne godt blive inkluderet i studiet.

Question: Fremanezumab quarterly 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	Fremanezumab	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		

Månedlige migrænedage

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	276	279	-	mean 3.1 days fewer (3.84 fewer to 2.42 fewer)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	----------

50 % responderrate

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	95/276 (34 %)	24/278 (9 %)	RR 3.99 (2.63 to 6.04)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	---------------	--------------	------------------------	---	-------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	276	279	-	mean 3.0 point lower (3.75 lower to 2.41 lower)	⊕⊕○○ LOW	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	---	-------------	----------

Anfaldsbehandling

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	276	279	-	mean 3.1 days fewer (3.75 fewer to 2.41 fewer)	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	---	--	-------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

1	randomised trials	not serious	serious ^a	serious ^b	not serious	none	1/276 (0 %)	3/277 (1 %)	RR 0.33 (0.04 to 3.20)	-	⊕⊕○○ LOW	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	----------------------	-------------	------	-------------	-------------	------------------------	---	-------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. Da den estimerede effekt 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. Der indgik også patienter med episodisk migræne i studiet. Patienter med medicinoverforbrug kunne godt blive inkluderet i studiet.

Question: Botulinum type A toxin 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	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 %)	RR 1.33 (1.17 to 1.50)	-	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------------	---------------------	----------------------------------	---	------------------	-----------

Livskvalitet (HIT-6)

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	688	696	-	mean 2.4 point lower (3.11 lower to 1.72 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	---	--------------	----------

Anfaldsbehandling

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	688	696		mean 0.77 days fewer (2.67 fewer to 1.45 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-----	-----	--	---	------------------	-----------

Bivirkninger der medfører behandlingsophør

2	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	26/687 (3.8 %)	8/692 (1.2 %)	RR 3.27 (1.49 to 7.18)	-	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-------------------	------------------	----------------------------------	---	--------------	-----------

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

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

18 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 (topiramet 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 (topiramet 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 (topiramet 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 Topiramet 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 (topiramet 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	Ikke rekommanderet	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 migrænemedicin 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)

19 Bilag 3: Udvalgte studie- og baselinekarakteristika fra de inkluderede studier

Studie	Behandlingsarme [‡] , n	Studie- population [†]	Inklusionskriterier for migræne	Migrænefrekvens [~]		Studievarighed [*] , uger	Klinisk spørgsmål
				MMD/MMA	MHD		
Fremanezumab							
Bigal et al., 2015	fremanezumab 225 mg q1m., n = 95 fremanezumab 675 mg q3m., n = 96 placebo, n = 104	EM	≥ 8 MHD 8-14 MMD	11,5 ± 1,9 11,3 ± 2,2 11,5 ± 2,2	12,6 ± 3,1 12,5 ± 2,7 12,4 ± 2,3	12 uger	1
Dodick et al., 2018	fremanezumab 225 mg q1m., n = 290 fremanezumab 675 mg q3m., n = 291 placebo, n = 294	EM	≥ 8 og ≤ 14 MHD ≥ 4 MMD	8,9 ± 2,6 9,3 ± 2,7 9,1 ± 2,7	-	12 uger	1
Bigal et al., 2015	fremanezumab 675/225 mg q1m., n = 88 fremanezumab 900 mg q1m., n = 87 placebo, n = 89	CM	CM efter ICHD-III beta version, 2013	17,2 ± 5,4 16,4 ± 5,3 16,8 ± 5,0	16,5 ± 6,7 15,9 ± 6,5 16,5 ± 6,3	12 uger	1
Silberstein et al., 2017	fremanezumab 675/225 mg q1m., n = 379 fremanezumab 675 mg q3m., n = 376 placebo, n = 375	CM	≥ 15 MHD ≥ 8 MMD	16,0 ± 5,2 16,2 ± 4,9 16,4 ± 5,2	20,3 ± 4,3 20,4 ± 3,9 20,3 ± 4,2	12 uger	1
Ferrari et al., 2019	fremanezumab 225 mg q1m., n = 283 fremanezumab 675 mg q3m., n = 276 placebo, n = 279	EM CM (60 %)	EM: 6-14 MHD, heraf min. 4 MMD CM: ≥ 15 MHD heraf ≥ 8 MMD	14,1 ± 5,6 14,1 ± 5,6 14,3 ± 6,1	-	12 uger	2, 3
Propranolol							
Diener et al., 1996	propranolol 160 mg qd., n = 78 placebo, n = 55	EM	2-10 MMA	MMA 4 ± 2 MMA 4 ± 2	-	Titring: 2 uger 12 uger	1
Diener et al., 2004	propranolol 160 mg qd., n = 143 placebo, n = 143	EM	3-12 MMA < 15 MHD	6,1 ± 2,6 6,1 ± 2,7	-	Titring: 8 uger 18 uger	1
Stovner et al., 2014	propranolol 160 mg qd., n = 61 candesartan 16 mg qd., n = 59 placebo, n = 61	EM CM (2 %)	≥ 2 MMA	4,8 ± 3,4	-	12 uger	1
Candesartan							
Tronvik et al., 2003	candesartan 16 mg qd., n = 59 placebo, n = 58	EM	2-6 MMA	5,7 ± 2,9	8,4 ± 3,9	12 uger	1

Studie	Behandlingsarme [‡] , n	Studie- population [†]	Inklusionskriterier for migræne	Migrænefrekvens [~]		Studievarighed*, uger	Klinisk spørgsmål
				MMD/MMA	MHD		
Stovner et al., 2014	propranolol 160 mg qd., n = 61 candesartan 16 mg qd., n = 59 placebo, n = 61	EM CM (2 %)	≥ 2 MMA	4,8 ± 3,4	-	12 uger	1
Lisinopril							
Schrader et al., 2001	lisinopril 20 mg qd., n = 47 placebo, n = 47	EM	2-6 MMA	6,8 ± 3,0	9,4 ± 3,0	12 uger	1
Topiramat							
Storey et al., 2001	topiramat 200 mg qd., n = 19 placebo, n = 21	EM	≥ 2 MMA	5,1 ± 1,6 4,4 ± 2,0	-	Titring: 8 uger 8 uger	1
Diener et al., 2004	topiramat 200 mg qd., n = 143 topiramat 100 mg qd., n = 139 placebo, n = 143	EM	3-12 MMA < 15 MHD	6,2 ± 2,8 5,8 ± 2,2 6,1 ± 2,7	-	Titring: 8 uger 18 uger	1
Mei et al., 2004	topiramat 100 mg qd., n = 58 placebo, n = 57	EM	2-6 MMA	5,3 ± 1,3 5,8 ± 1,0	-	Titring: 4 uger 12 uger	1
Brandes et al., 2004	topiramat 200 mg qd., n = 117 topiramat 100 mg qd., n = 120 topiramat 50 mg qd., n = 117 placebo, n = 114	EM	3-12 MMA < 15 MHD	6,1 ± 2,5 6,9 ± 3,0 6,4 ± 2,9 6,7 ± 2,8	-	Titring: 8 uger 18 uger	1
Silberstein et al., 2004	topiramat 200 mg qd., n = 112 topiramat 100 mg qd., n = 125 topiramat 50 mg qd., n = 117 placebo, n = 115	EM	3-12 MMA < 15 MHD	6,6 ± 3,1 6,4 ± 2,7 6,4 ± 2,7 6,4 ± 2,6	-	Titring: 8 uger 18 uger	1
Silberstein et al., 2006	topiramat 200 mg qd., n = 138 placebo, n = 73	EM	3-8 MMA ≤ 15 MHD	MMA 4,8 ± 1,5 MMA 5,2 ± 1,7	-	Titring: 8 uger 12 uger	1
Silberstein et al., 2007	topiramat 100 mg qd., n = 153 placebo, n = 153	CM	≥ 15 MHD ≥ 8 MMD	15,2 ± 6,4 15,1 ± 5,8	20,4 ± 4,8 20,8 ± 4,6	Titring: 4 uger 12 uger	1
Diener et al., 2007	topiramat 100 mg qd., n = 32 placebo, n = 27	CM	≥ 15 MMD	15,5 ± 4,6 16,4 ± 4,4	-	Titring: 4 uger 12 uger	1
Lipton et al., 2011	topiramat 100 mg qd., n = 159 placebo, n = 171	EM	9-14 MMD < 15 MHD	11,6 ± 2,0 11,8 ± 2,2	13,0 ± 2,5 13,1 ± 2,6	Titring: 6 uger 20 uger	1
Amitriptylin							

Studie	Behandlingsarme [‡] , n	Studie- population [†]	Inklusionskriterier for migræne	Migrænefrekvens [~]		Studievarighed*, uger	Klinisk spørgsmål
				MMD/MMA	MHD		
Couch et al., 2011	amitriptylin 100 mg qd., n = 194 placebo, n = 197	EM	≥ 2 MMA af moderat sværhedsgrad	-	-	Titring: 4 uger 12 uger	2
Goncalves et al., 2016	amitriptylin 25 mg qd., n = 59 placebo, n = 59	EM	≥ 3 MMA eller ≥ 3 MMD < 15 MHD	-	7,3 ± 3,1 7,2 ± 2,5	12 uger	2
Valproat							
Jensen et al., 1994	valproat 1500 mg qd, n = 34 placebo, n = 34	EM (og CM)	2-10 MMD	6,6 (3-10)	-	12 uger	2
Mathew et al., 1995	valproat 1000 mg qd, n = 70 placebo, n = 37	EM	≥ 2 MMA	6,9 7,2	-	12 uger	2
Klapper J, 1997	valproat 1500 mg qd, n = 44 valproat 1000 mg qd, n = 43 valproat 500 mg qd, n = 45 placebo, n = 44	EM	≥ 2 MMA	MMA 4,7 MMA 4,7 MMA 4,5 MMA 6,1	-	12 uger	2
Freitag et al., 2002	valproat 500/1000 mg qd, n = 122 placebo, n = 115	EM	> 2 MMA < 15 MHD	6,3 ± 2,8 5,8 ± 2,9	-	12 uger	2
Botulinum type A toxin							
Aurora et al., 2010	botulinum type A toxin, n = 341 placebo, n = 338	CM	> 15 MHD > 50 % af MHD er MMD	19,1 ± 4,0 19,1 ± 4,1	20,0 ± 3,7 19,8 ± 3,7	24 uger	3
Diener et al., 2010	botulinum toxin type A, n = 347 placebo, n = 358	CM	> 15 MHD > 50 % af MHD er MMD	19,2 ± 3,9 18,7 ± 4,1	19,9 ± 3,6 19,7 ± 3,7	24 uger	3

[‡] q1m.: månedlig dosering; q3m.: kvartalsvis dosering; qd: én gang daglig

[†] EM: Episodisk migræne; CM: Kronisk migræne

[~] MMD: Månedlige migrænedage; MHD: Månedlige hovedpinedage; MMA: Månedlige migræne anfald

* Den angivne varighed er længden af den placebokontrollerede periode i studiet.

En overblik over andre studie- og populationskarakteristika fremgår af appendix 1.

20 Bilag 4: Bestemmelse af hændelsesrater og beregning af absolutte effektforskelle fra relative indirekte effektestimater

De anvendte hændelsesrater er bestemt ud fra medianen af observerede hændelsesrater i komparatorgruppen fra de inkluderede studier.

Effekt mål	Propranolol	Candesartan	Lisinopril	Topiramet	Amitriptylin	Valproat	Botulinum type A toxin
50 % responderrate	0,4	0,416	0,298	0,3021855	0,390	0,478	0,48
Bivirkninger der medfører behandlingsophør	0,155	NA	NA	0,1875	0,119	0,123	0,038

Indirekte effektestimater fra den endelige ansøgning

Komparator	vs. fremanezumab 225 mg q1m	vs. fremanezumab 675 mg q3m
Effekt mål: 50 % responderrate		
Propranolol	1,02 (0,57; 1,84)	0,93 (0,51; 1,69)
Candesartan	0,42 (0,06; 2,99)	0,38 (0,05; 2,72)
Lisinopril	0,38 (0,11; 1,24)	0,34 (0,1; 1,13)
Topiramet	0,66 (0,07; 6,04)	0,60 (0,07; 5,5)
Amitriptylin	2,07 (1,00; 4,29)	2,08 (1,00; 4,31)
Valproat	1,15 (0,45; 2,97)	1,16 (0,45; 2,98)
Botulinum type A toxin	2,99 (1,94; 4,61)	3,00 (1,95; 4,64)
Effekt mål: Bivirkninger der medfører behandlingsophør		
Propranolol	0,44 (0,17; 1,16)	0,37 (0,14; 1,01)
Topiramet	0,35 (0,15; 0,85)	0,3 (0,12; 0,74)
Amitriptylin	0,72 (0,14; 3,66)	0,19 (0,02; 1,95)
Valproat	0,75 (0,14; 3,88)	0,19 (0,02; 2,05)
Botulinum type A toxin	0,4 (0,07; 2,13)	0,1 (0,01; 1,12)

Beregnete absolutte effektforskelle

Komparator	vs. fremanezumab 225 mg q1m	vs. fremanezumab 675 mg q3m
Effekt mål: 50 % responderrate		
Propranolol	0,80 %-point (-17,20; 33,60)	-2,80 %-point (-19,60; 27,60)
Candesartan	-24,13 %-point (-39,11; 82,79)	-25,79 %-point (-39,52; 71,56)
Lisinopril	-18,47 %-point (-26,51; 7,15)	-19,66 %-point (-26,81; 3,87)
Topiramet	-10,27 %-point (-28,10; 152,30)	-12,09 %-point (-28,10; 135,98)
Amitriptylin	41,71 %-point (0,03; 128,25)	42,10 %-point (0,18; 129,03)
Valproat	7,17 %-point (-26,30; 94,22)	7,65 %-point (-26,30; 94,70)
Botulinum type A toxin	95,52 %-point (45,12; 173,28)	96,00 %-point (45,60; 174,72)
Effekt mål: Bivirkninger der medfører behandlingsophør		
Propranolol	-8,66 %-point (-12,84; 2,47)	-9,74 %-point (-13,30; 0,15)
Topiramet	-12,19 %-point (-15,94; -2,81)	-13,13 %-point (-16,50; -4,88)
Amitriptylin	-3,32 %-point (-10,20; 31,54)	-9,60 %-point (-11,62; 11,26)
Valproat	-3,08 %-point (-10,59; 35,46)	-9,97 %-point (-12,06; 12,93)
Botulinum type A toxin	-2,27 %-point (-3,52; 4,28)	-3,41 %-point (-3,75; 0,45)

21 Bilag 5: Indirekte sammenligning af erenumab og fremanezumab

Resultaterne er præsenteret pr. effektmål, opsummeret i metaanalyser og hvor det er passende er der foretaget indirekte sammenligninger.

For dikotome mål anvendes RR, og for kontinuerte mål anvendes mean difference (MD). Der er ikke gjort forsøg på at imputere manglende data. I de tilfælde, hvor de to behandlinger er sammenlignet direkte i mere end et studie, sammenstilles resultaterne på tværs af studier med metaanalyser baseret på inverse variance-metoden, med antagelse om "fixed effects". Til indirekte sammenligning anvendes Buchers metode [45].

Buchers metode er en statistisk metode, der kan bruges til at sammenligne behandlinger, som ikke har været sammenlignet i head to head-studier. Det er et krav for at kunne bruge metoden, at to behandlinger, uden direkte sammenligning, har været sammenlignet med samme alternative behandling eller placebo (fælles komparator). Indirekte estimater for forskellen mellem de to aktuelle behandlinger kan beregnes med udgangspunkt i estimater på forskelle fra de direkte sammenligninger med den fælles komparator sammen med deres tilhørende standard error (SE). For relative mål (OR, RR og HR) laves alle beregninger på logaritmeskalaen, og resultaterne transformeres bagefter til OR/RR/HR-skala. Ved brug af denne metode bliver usikkerheden knyttet til estimatet på effekt kvantificeret, hvilket ikke er tilfældet ved en naiv indirekte sammenligning, men samtidig er usikkerheden større, dvs. konfidensintervaller er bredere end ved direkte sammenligninger.

For sammenligning mellem fremanezumab og erenumab er forskellige doser af samme lægemiddel anset som værende samme behandling. Det vil sige, at for fremanezumab er effektestimater for månedlig dosering slået sammen med effektestimater fra den kvartalsvise dosering; tilsvarende er effektestimaterne for de to forskellige doser for erenumab slået sammen i de statistiske analyser. For dikotome effektmål er resultater for de to forskellige doser i samme studie slået sammen ved at lægge antal hændelser og antal deltagere sammen for de to doser. For kontinuerte effektmål er anvendt formlerne som angivet i nedenstående tabel.

	Group 1 (e.g. males)	Group 2 (e.g. females)	Combined groups
Sample size	N_1	N_2	$N_1 + N_2$
Mean	M_1	M_2	$\frac{N_1 M_1 + N_2 M_2}{N_1 + N_2}$
SD	SD_1	SD_2	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1) SD_1^2 + (N_2 - 1) SD_2^2 + \frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (M_1^2 + M_2^2 - 2M_1 M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

I nogle studier er standard error of the mean (SE) rapporteret i stedet for SD. I disse tilfælde beregnes SD som $\sqrt{N} * SE$.

Sammenligningen mellem fremanezumab og erenumab er foretaget som en indirekte justeret sammenligning ved brug af Buchers metode med placebo som fælles komparator.

Konklusion

På tværs af de undersøgte populationer og effektmål er der ingen statistisk signifikante forskelle mellem erenumab og fremanezumab i den indirekte analyse. Der er dermed ikke dokumenteret forskelle i effekt eller sikkerhed.

1. Studiekarakteristika

Intervention	Studie	Population	Antal randomiserede	Behandlingsarme	n	Længde, måneder	Fase	Primær(e) effektmål	Relevante sekundær(e) effektmål
Erenumab	ARISE, Dodick et al. 2018 NCT02483585	Episodisk migræne	577	erenumab 70 mg q.m.t.	286	3	3	- Change From Base line in Monthly Migraine Days at Week 12	- Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12 - Change From Base line in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days at Week 12 - Number of Participants With Adverse Events
				placebo	291				
	STRIVE, Goadsby et al. 2017 NCT02456740	Episodisk migræne	955	erenumab 70 mg q.m.t.	317	6	3	- Change From Base line in Mean Monthly Migraine Days to the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Period	- Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days in the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Phase - Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days to the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Period
				erenumab 140 mg q.m.t.	319				
				placebo	319				
	Studie 178, Sun et al. 2016 NCT01952574	Episodisk migræne	483	erenumab 7 mg q.m.t.	108	3	2	- Change From Base line in Monthly Migraine Days at Week 12	- Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12 - Change From Baseline in Monthly Migraine Attacks at Week 12
				erenumab 21 mg q.m.t.	108				
				erenumab 70 mg q.m.t.	107				
				placebo	160				
	LIBERTY, Reuter et al. 2018 NCT03096834	Episodisk migræne	246	erenumab 140 mg q.m.t.	121	3	3b	- Percentage of patients with a 50% response in the reduction of Monthly Migraine Days (MMD)	- Change in the number of monthly migraine days (MMDs) from baseline to month 3 - Change in the number of monthly acute migraine-specific medication treatment days
placebo				125					
Studie 295, Tepper et al. 2017 NCT02066415	Kronisk migræne	667	erenumab 70 mg q.m.t.	191	3	2	- Change From Base line in Monthly Migraine Days	- Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction in Monthly Migraine Days - Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days	
			erenumab 140 mg q.m.t.	190					
			placebo	286					
Fremanezumab	Fase II EM, Bigal et al. 2015 NCT02025556	Episodisk migræne	297	fremanezumab 225 mg q.m.t.	95	3	2b	- Mean change from baseline in the monthly migraine days during the 28-day post treatment period ending with week 12	- mean change from baseline on the number of days with headache of any severity during the 28-day post treatment period ending with week 12
				fremanezumab 675 mg q.m.t.	96				
				placebo	104				
	HALO EM, Dodick et al. 2018 NCT02629861	Episodisk migræne	875	fremanezumab 225 mg q.m.t.	290	3	3	- Change From Baseline in the Monthly Average Number of Migraine Days During the 12-Week Period After the First Dose of Study Drug - Participants With Adverse Events	- Percentage of Participants With At Least 50% Reduction in Monthly Average Number of Migraine Days - Change From Baseline in the Monthly Average Number of Days of Use of Any Acute Headache Medicine
				fremanezumab 675 mg q3month	291				
				placebo	294				
	Fase II CM, Bigal et al. 2015 NCT02021773	Kronisk migræne	264	fremanezumab 675/225 mg q.m.t.	88	3	2b	- Mean change from baseline in the number of monthly cumulative headache hours of any severity on headache days - Safety as determined by the presence of AEs	- Mean change from baseline in the number of headache days of at least moderate severity
				fremanezumab 900 mg q.m.t.	87				
				placebo	89				
	HALO CM, Silberstein et al. 2017 NCT02621931	Kronisk migræne	1130	fremanezumab 675/225 mg q.m.t.	379	3	3	- Change From Baseline in the Monthly Average Number of Headache Days of At Least Moderate Severity - 2.Participants With Treatment-Emergent AEs	- Change From Baseline in the Monthly Average Number of Migraine Days - Percentage of Participants With At Least 50% Reduction in Monthly Average Number of Headache Days of At Least Moderate Severity
fremanezumab 675 mg q3month				376					
placebo				375					
FOCUS, NCT03308968	Episodisk og kronisk migræne	838	fremanezumab 225 mg q.m.t.	283	3	3b	- Mean change from baseline in the monthly average number of migraine days	- Proportion of patients reaching at least 50% reduction in the monthly average number of migraine days - mean change from baseline in the monthly average number of headache days	
			fremanezumab 675 mg q3month	276					
			placebo	279					

2. Baselinekarakteristika

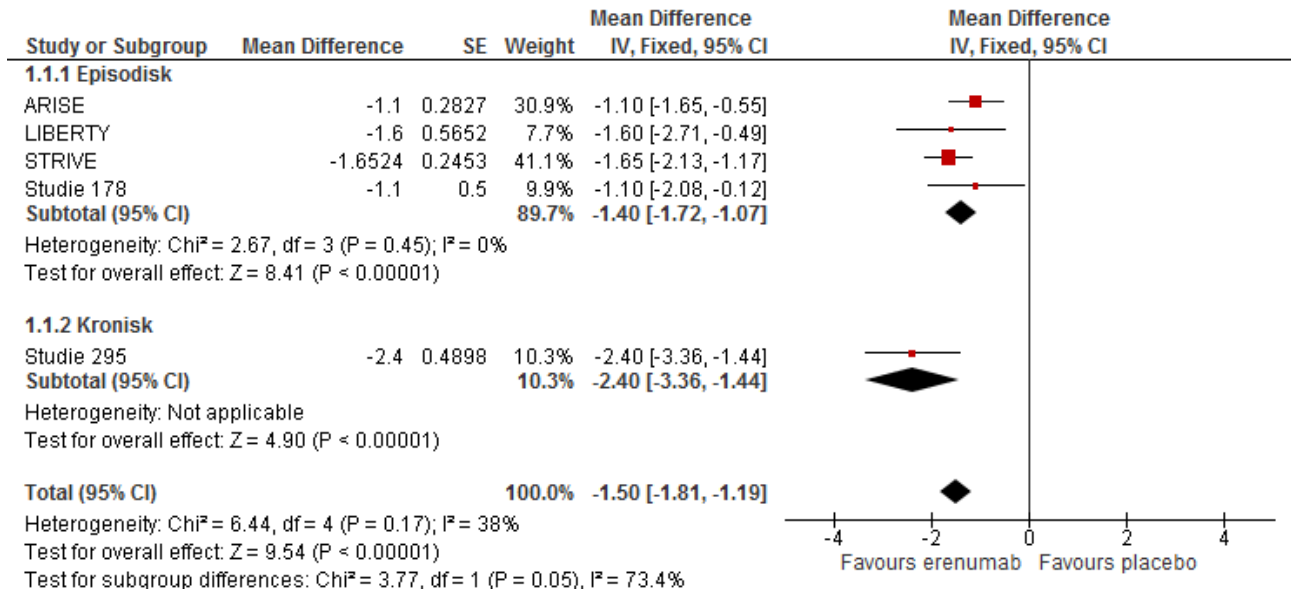
Intervention	Studie	Behandlingsarme	Alder, år	Kvinder, n (%)	Sygdomsvarighed, år	Migræne/hovedpine frekvens		Tidligere profylaktisk behandling, no (%)		
						MMD, dage	MHD, dage	Aldrig	Tidligere	Nuværende
Erenumab	<i>ARISE, Dodick et al. 2018</i>	erenumab 70 mg q.m.t.	42 ± 11	245 (85,7)	20 ± 12	8,1 ± 2,7	9,1 ± 2,7	144 (50,3)	123 (43,0)	19 (6,6)
	<i>NCT02483585</i>	placebo	42 ± 12	247 (84,9)	22 ± 13	8,4 ± 2,6	9,3 ± 2,7	150 (51,5)	125 (43,0)	16 (5,5)
	<i>STRIVE, Goadsby et al. 2017</i>	erenumab 70 mg q.m.t.	41 ± 11	268 (84,5)	21,4 ± 11,0*	8,3 ± 2,5	9,1 ± 2,6	175 (55,2)	133 (42,0)	10 (3,1)
	<i>NCT02456740</i>	erenumab 140 mg q.m.t.	40 ± 11	272 (85,3)	20,7 ± 9,9*	8,3 ± 2,5	9,3 ± 2,5	187 (58,6)	124 (38,9)	9 (2,8)
		placebo	41 ± 11	274 (85,9)	21,2 ± 10,2*	8,2 ± 2,5	9,3 ± 2,6	178 (55,8)	131 (41,1)	8 (2,5)
		erenumab 7 mg q.m.t.	40 ± 11	88 (81)	19,0 ± 11,4	8,6 ± 2,8		61 (56)	47 (44)	
	<i>Studie 178, Sun et al. 2016</i>	erenumab 21 mg q.m.t.	40 ± 12	87 (81)	20,1 ± 12,5	8,9 ± 2,9		63 (58)	45 (42)	
	<i>NCT01952574</i>	erenumab 70 mg q.m.t.	43 ± 10	82 (77)	21,5 ± 11,7	8,6 ± 2,5		60 (56)	47 (44)	
		placebo	41 ± 10	132 (83)	20,7 ± 11,5	8,8 ± 2,7		94 (59)	66 (41)	
	<i>LIBERTY, Reuter et al. 2018</i>	erenumab 140 mg q.m.t.	45 ± 11	97 (80)		9,2 ± 2,6	10,1 ± 2,8			
	<i>NCT03096834</i>	placebo	44 ± 11	103 (82)		9,3 ± 2,7	10,1 ± 2,7			
	<i>Studie 295, Tepper et al. 2017</i>	erenumab 70 mg q.m.t.	41 ± 11	166 (87)	20,7 ± 12,8	17,9 ± 4,4	20,5 ± 3,8			
	<i>NCT02066415</i>	erenumab 140 mg q.m.t.	43 ± 11	160 (84)	21,9 ± 11,8	17,8 ± 4,7	20,7 ± 3,8			
		placebo	42 ± 11	226 (79)	22,2 ± 12,6	18,2 ± 4,7	21,1 ± 3,9			
Fremanezumab	<i>Fase II EM, Bigal et al. 2015</i>	fremanezumab 225 mg q.m.t.	41 ± 12	87 (91)	18,9 ± 12,9	11,5 ± 1,9	12,6 ± 3,1			
	<i>NCT02025556</i>	fremanezumab 675 mg q.m.t.	41 ± 12	82 (85)	16,9 ± 12,3	11,3 ± 2,2	12,5 ± 2,7			
		placebo	42 ± 12	92 (88)	21,1 ± 14,1	11,5 ± 2,2	12,4 ± 2,3			
	<i>HALO EM, Dodick et al. 2018</i>	fremanezumab 225 mg q.m.t.	43 ± 13	244 (84)	20,7 ± 12,9	8,9 ± 2,6				62 (21,4)
	<i>NCT02629861</i>	fremanezumab 675 mg q3month	41 ± 11	251 (86)	20,0 ± 12,1	9,3 ± 2,7				58 (19,9)
		placebo	41 ± 12	247 (84)	19,9 ± 11,9	9,1 ± 2,7				62 (21,1)
	<i>Fase II CM, Bigal et al. 2015</i>	fremanezumab 675/225 mg q.m.t.	40 ± 12	76 (86)	15,8 ± 11,2	17,2 ± 5,4	16,5 ± 6,7			
	<i>NCT02021773</i>	fremanezumab 900 mg q.m.t.	42 ± 13	75 (86)	18,8 ± 12,2	16,4 ± 5,3	15,9 ± 6,5			
		placebo	41 ± 12	76 (85)	20,4 ± 13,1	16,8 ± 5,0	16,5 ± 6,3			
	<i>HALO CM, Silberstein et al. 2017</i>	fremanezumab 675/225 mg q.m.t.	41 ± 12	330 (87)	20,1 ± 12,0	16,0 ± 5,2	20,3 ± 4,3			85 (22)
	<i>NCT02621931</i>	fremanezumab 675 mg q3month	42 ± 12	331 (88)	19,7 ± 12,8	16,2 ± 4,9	20,4 ± 3,9			77 (20)
	placebo	41 ± 12	330 (88)	19,9 ± 12,9	16,4 ± 5,2	20,3 ± 4,2			77 (21)	
<i>FOCUS, NCT03308968</i>	fremanezumab 225 mg q.m.t.	46 ± 11	238 (84)	24,0 ± 13,7	14,1 ± 5,6					
	fremanezumab 675 mg q3month	46 ± 11	229 (83)	24,3 ± 12,8	14,1 ± 5,6					
	placebo	47 ± 11	233 (84)	24,3 ± 13,6	14,3 ± 6,1					

*Alder ved symptomdebut

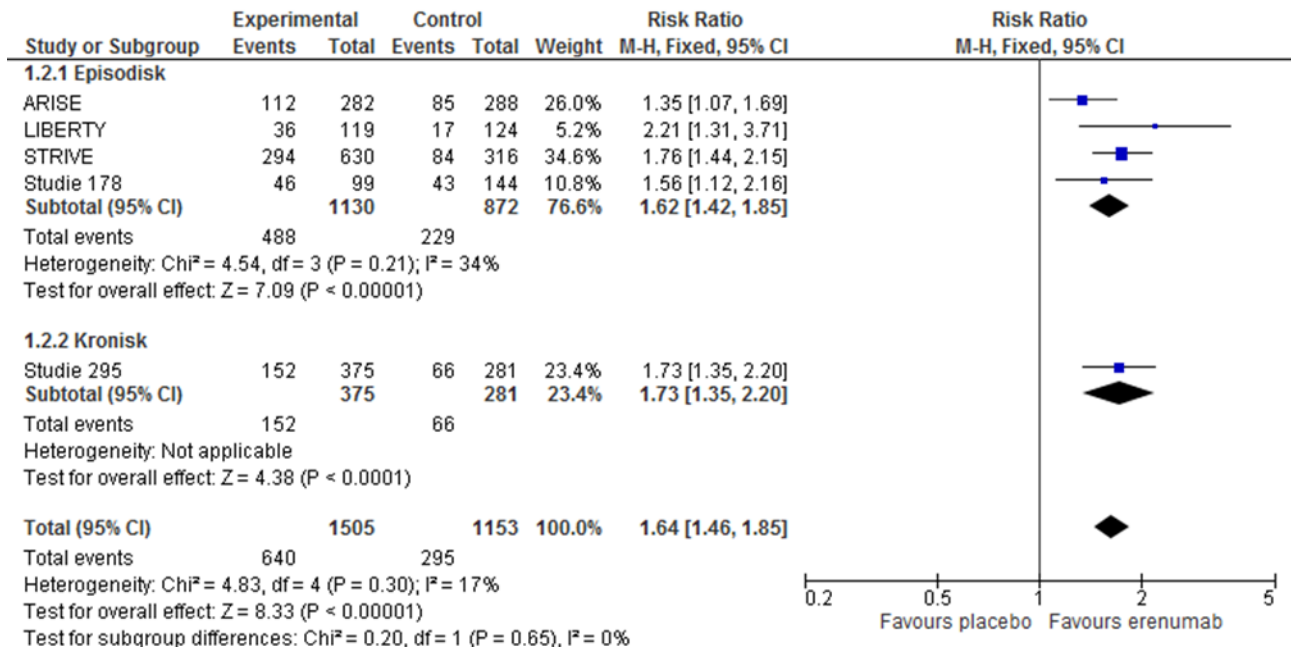
3. Metaanalyser baseret på placebokontrollerede studier for patienter med minimum 4 månedlige migrænedage

Erenumab

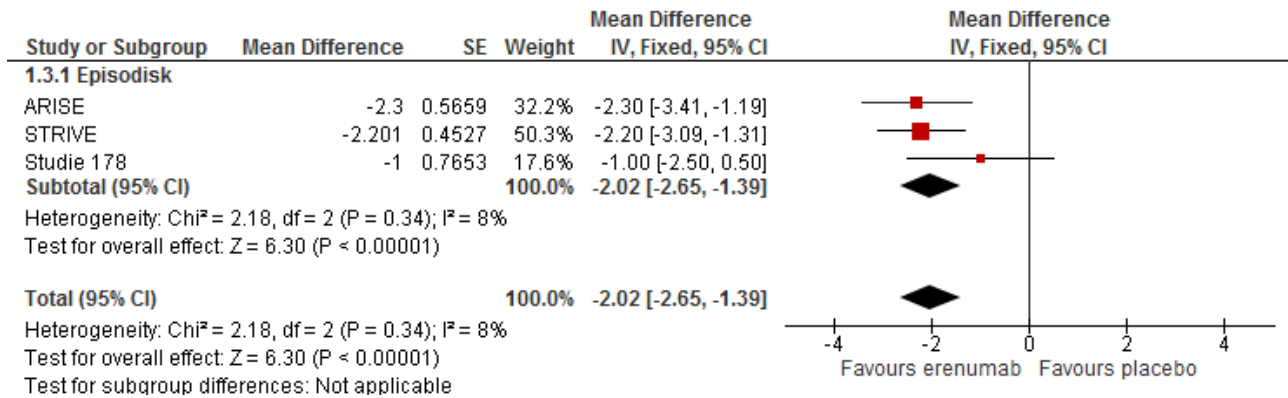
Reduktion af månedlige migrænedage



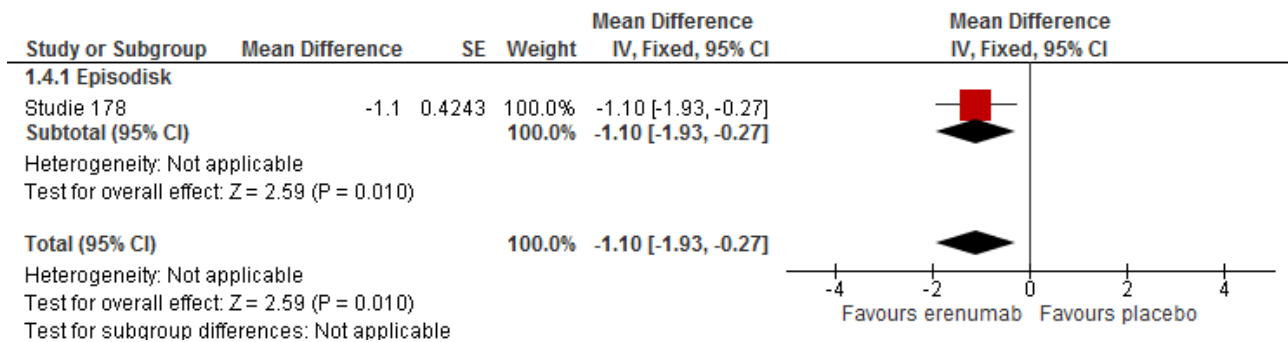
50 % responderrate



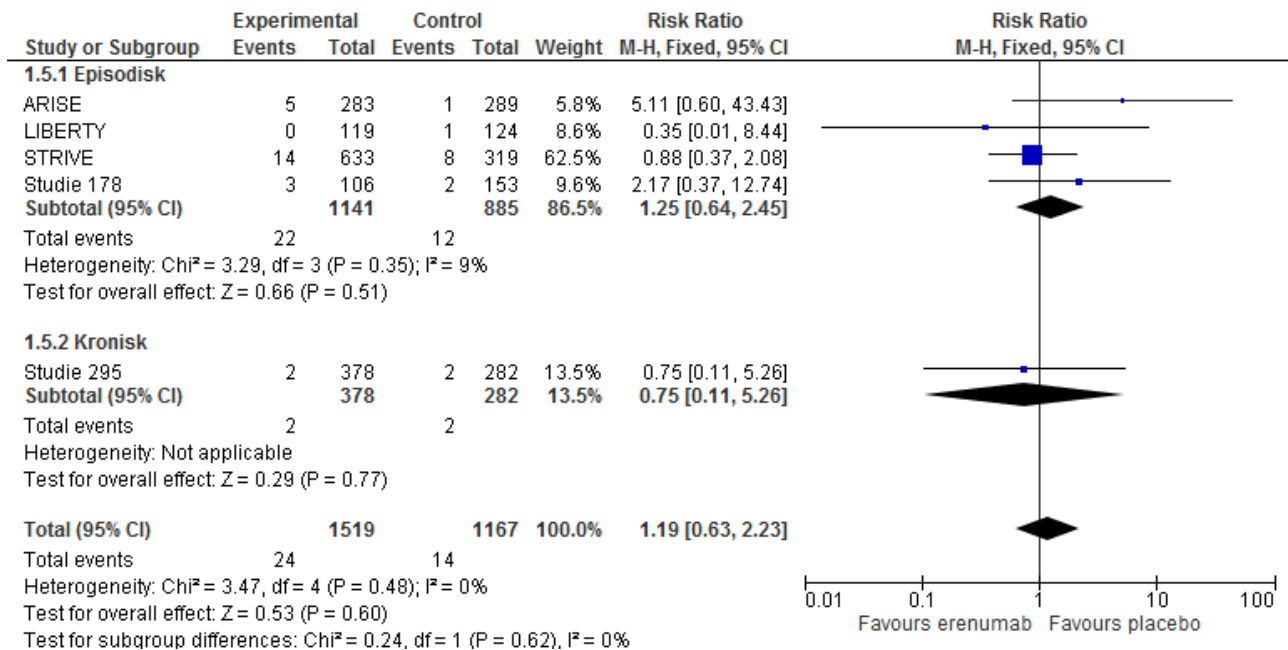
Livskvalitet



Anfaldssværhedsgrad

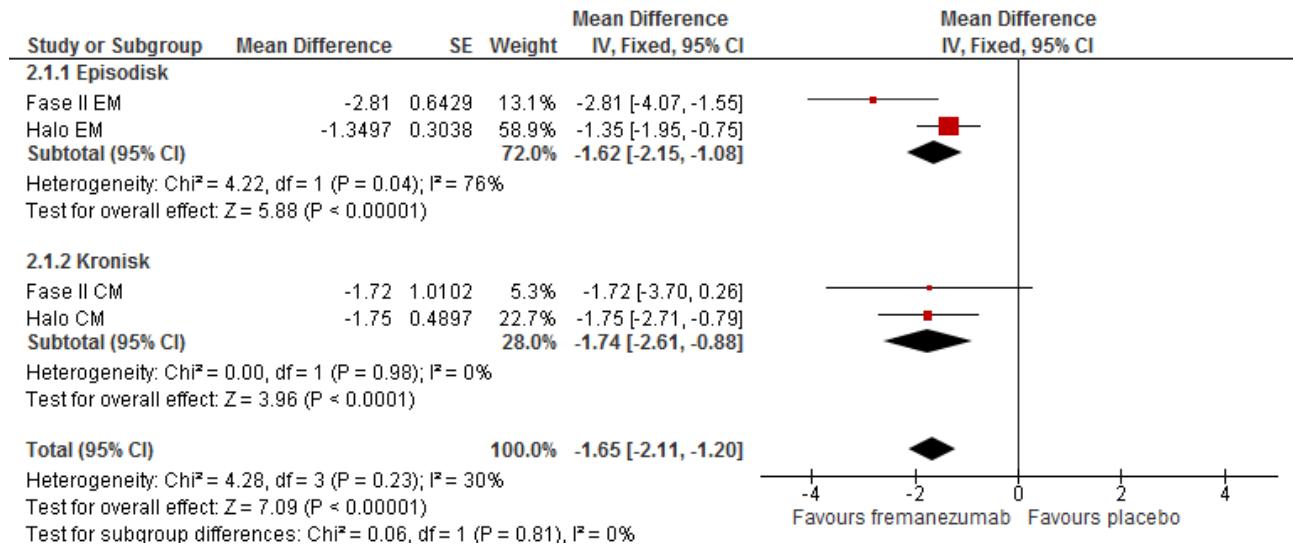


Bivirkninger

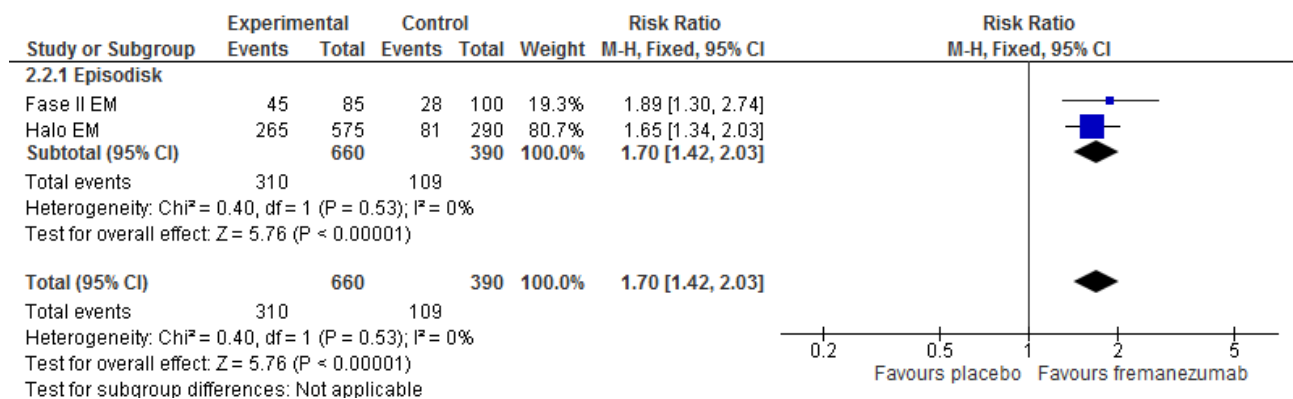


Fremanezumab

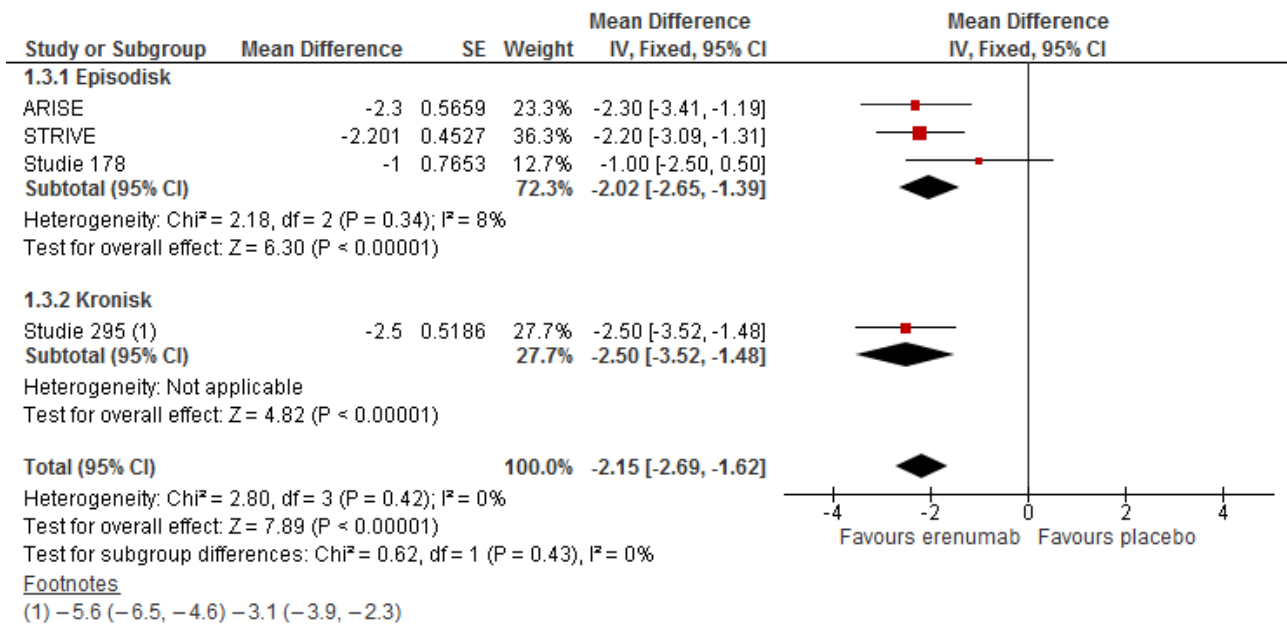
Reduktion af månedlige migrænedage



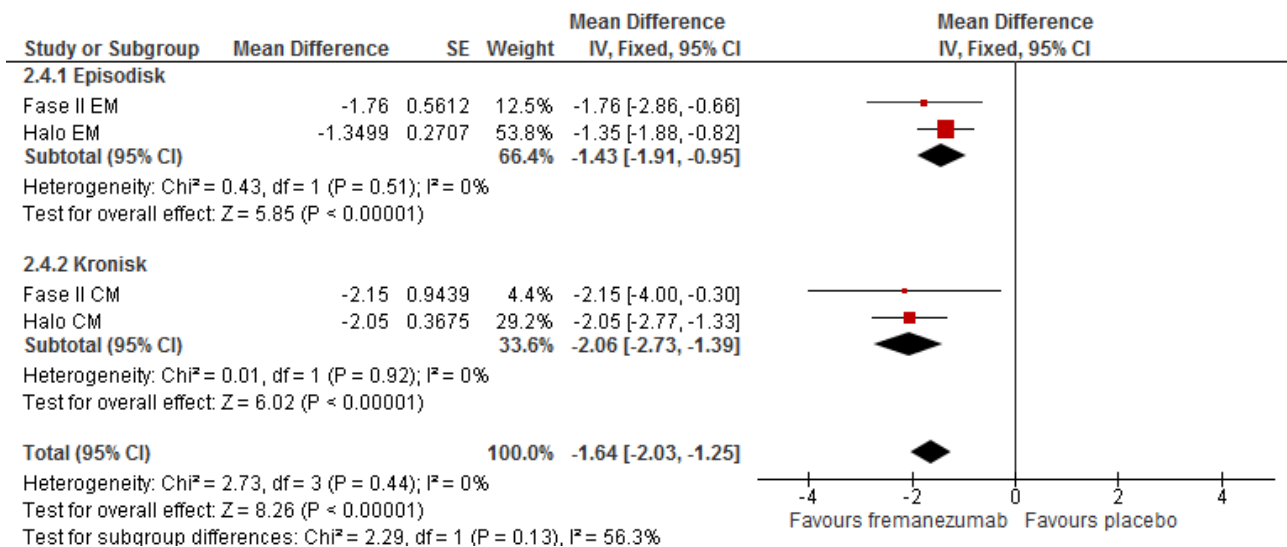
50 % responderrate



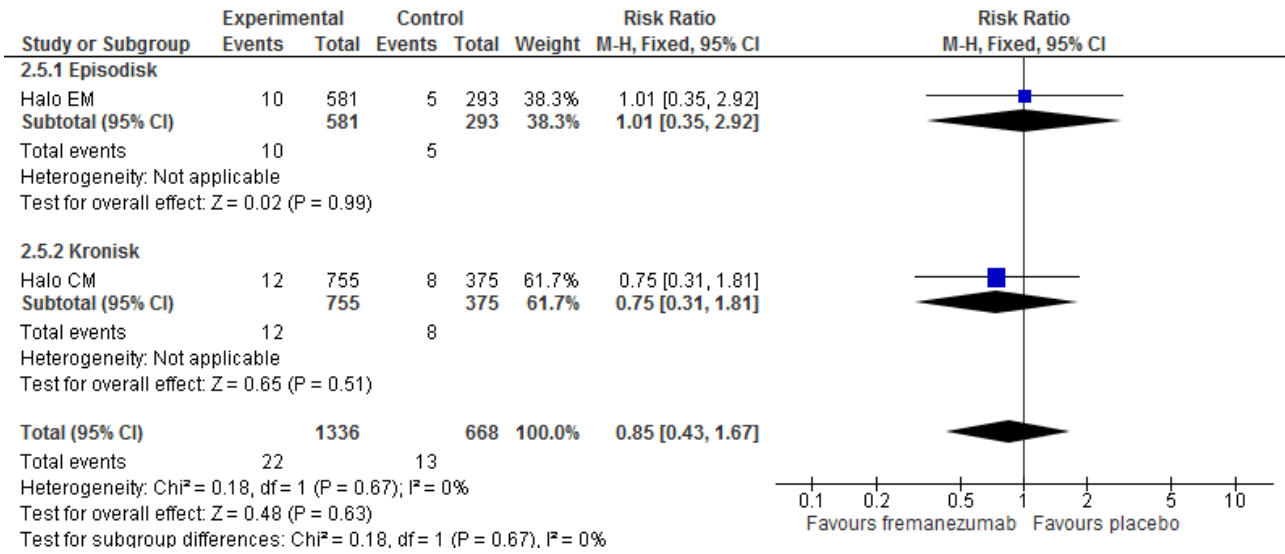
Livskvalitet



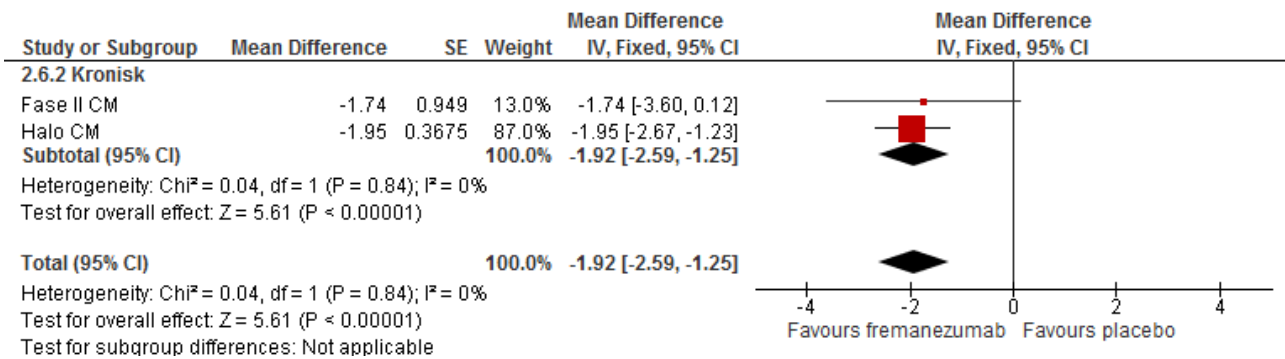
Anfaldssværhedsgrad



Bivirkninger



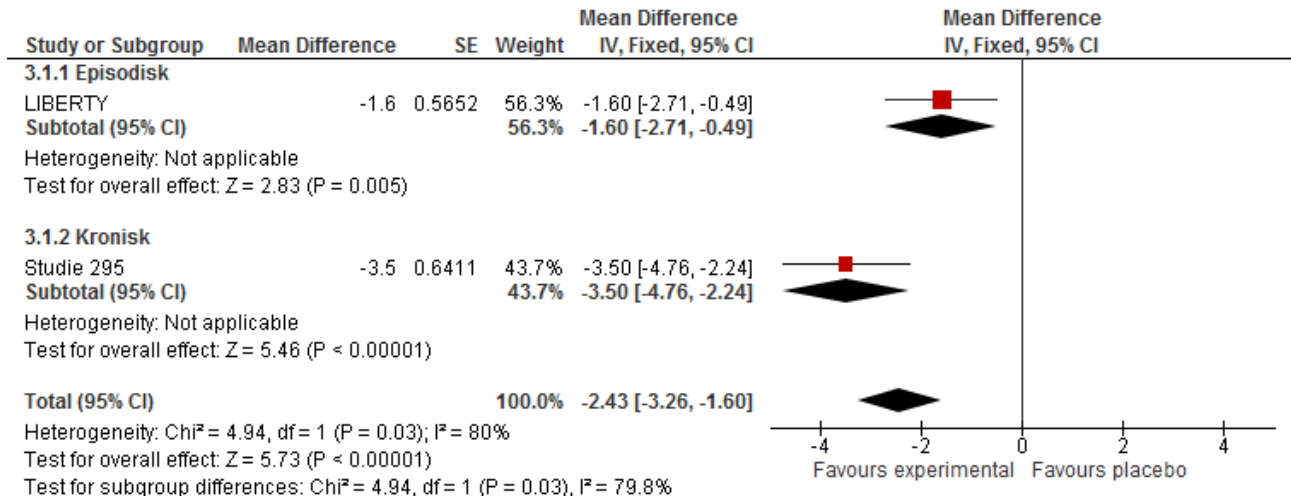
Frekvens af hovedpinedage



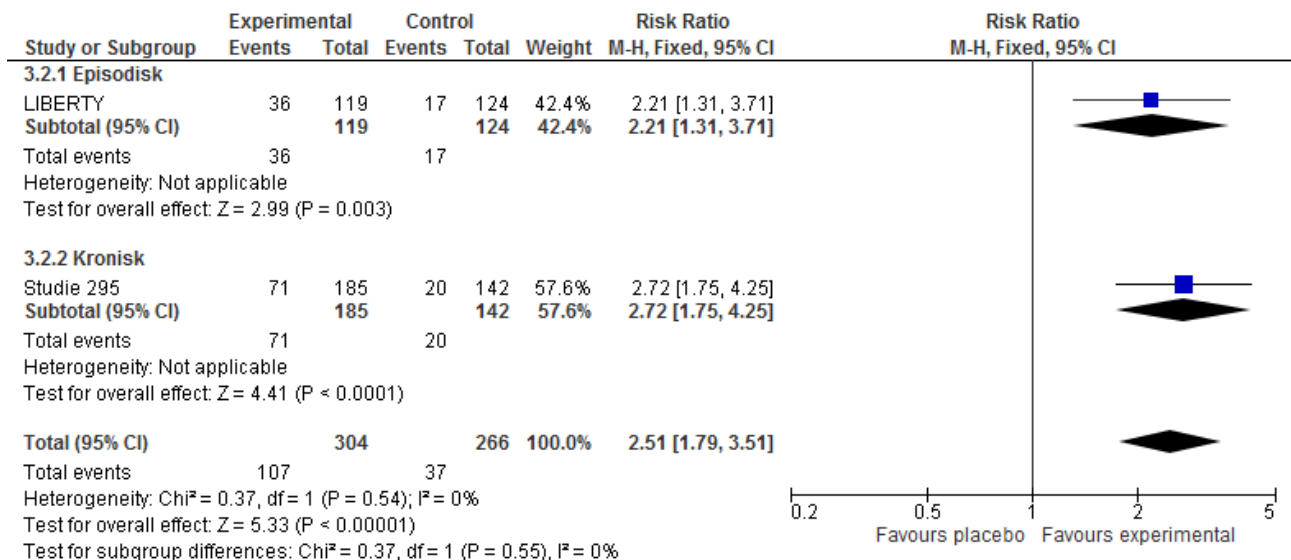
4. Metaanalyser baseret på placebokontrollerede studier for patienter med minimum 4 månedlige migrænedage som har oplevet behandlingsvigt på minimum 2 tidligere forebyggende behandlinger.

Erenumab

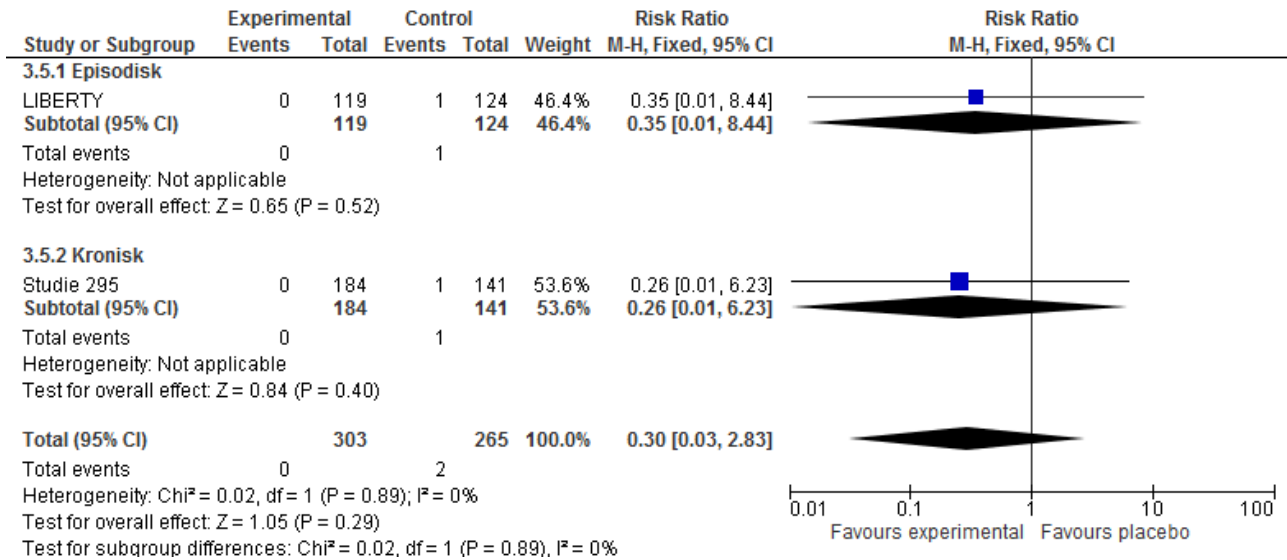
Reduktion af månedlige migrænedage



50 % responderrate

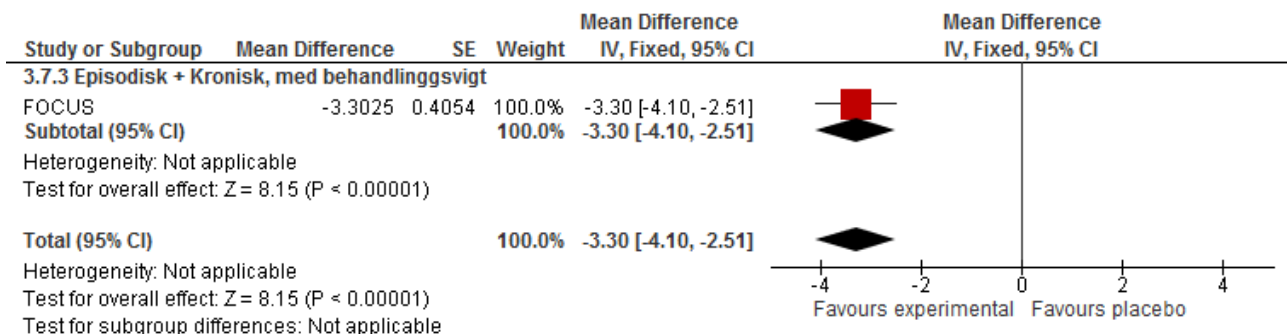


Bivirkninger

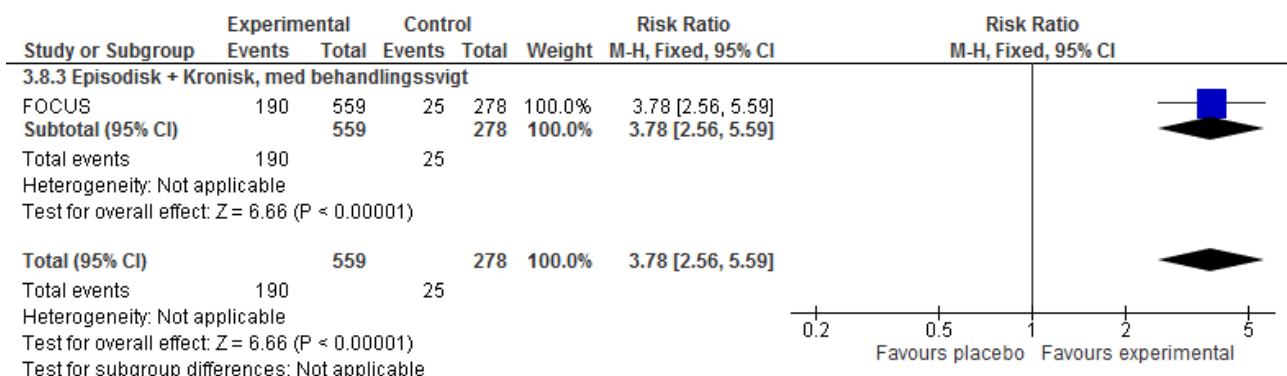


Fremanezumab

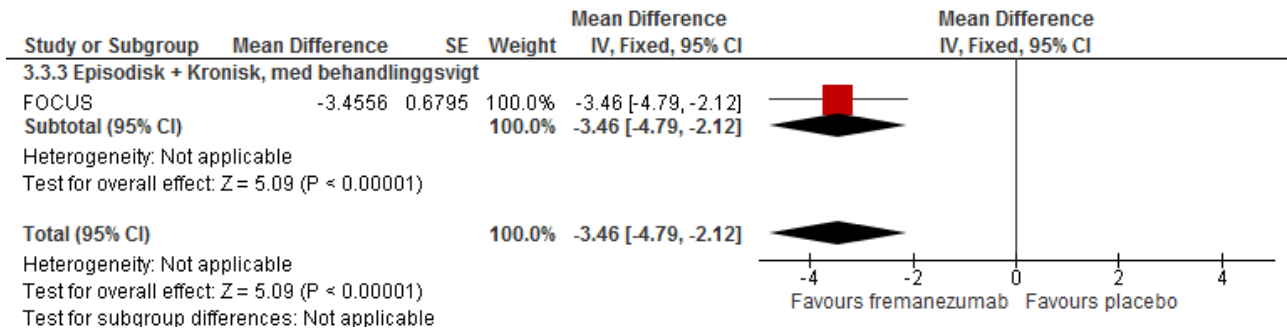
Reduktion af månedlige migrænedage



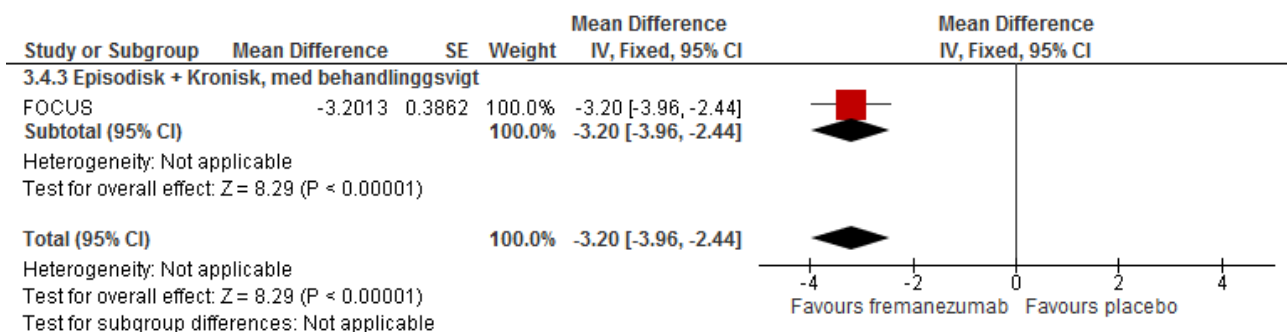
50 % responderrate



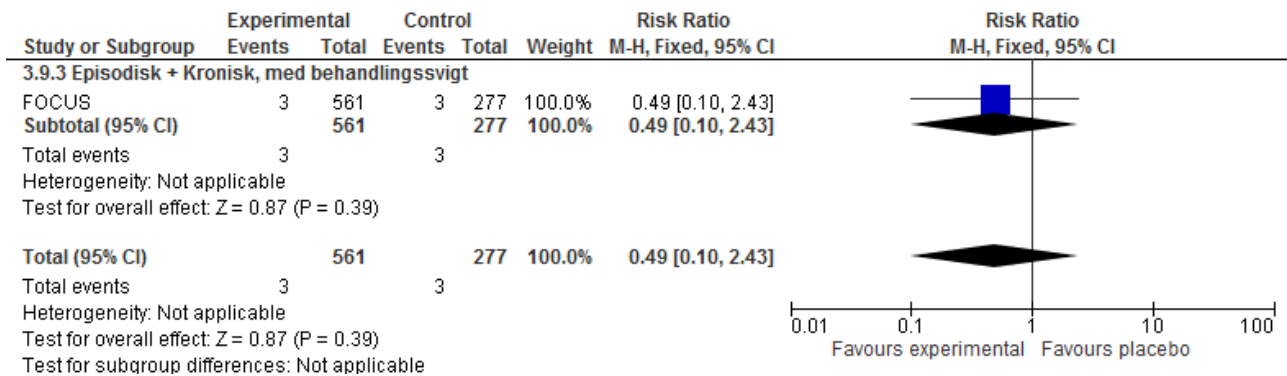
Livskvalitet



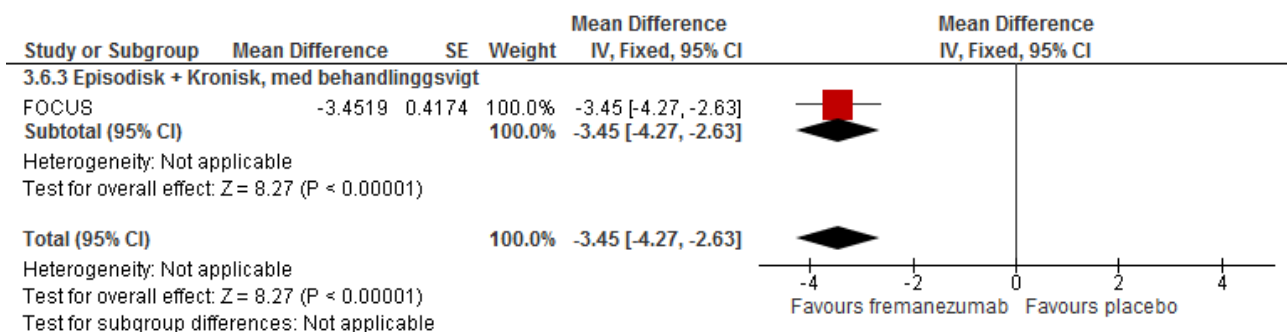
Anfaldssværhedsgrad



Bivirkninger



Frekvens af hovedpinedage



5. Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

Sammenligning	Enhed	Erenumab vs. placebo	Fremanezumab vs. placebo	Erenumab vs. fremanezumab Indirekte estimat
Patienter med episodisk migræne				
Reduktion af månedlige migrænedage	MD	-1,40 [-1,72; -1,07]	-1,62 [-2,15; -1,08]	0,22 [-0,41; 0,85]
50 % responderrate	RR	1,62 [1,42; 1,85]	1,70 [1,42; 2,03]	0,95 [0,76; 1,19]
Livskvalitet	MD	-2,02 [-2,65; -1,39]	-	-
Anfaldssværhedsgrad	MD	-1,10 [-1,93; -0,27]	-1,43 [-1,91; -0,95]	0,33 [-0,63; 1,29]
Bivirkninger	RR	1,25 [0,64; 2,45]	1,01 [0,35; 2,92]	1;24 [0;35; 4;34]
Frekvens af hovedpinedage	MD	-	-	-
Patienter med kronisk migræne				
Reduktion af månedlige migrænedage	MD	-2,40 [-3,36; -1,44]	-1,74 [-2,61; -0,88]	-0,66 [-1,95; 0,63]
50 % responderrate	RR	1,73 [1,35; 2,20]	-	-
Livskvalitet	MD	-2,50 [-3,52; -1,48]	-2,10 [-3,26; -0,94]	-0,40 [-1,94; 0,51]
Anfaldssværhedsgrad	MD	-	-2,06 [-2,73; -1,39]	-
Bivirkninger	RR	0,75 [0,11; 5,26]	0,75 [0,31; 1,81]	1,00 [0,12; 8,38]
Frekvens af hovedpinedage	MD	-	-1,92 [-2,59; -1,25]	-
Patienter med episodisk og kronisk migræne				
Reduktion af månedlige migrænedage	MD	-1,50 [-1,81; -1,19]	-1,65 [-2,11; -1,20]	0,15 [-0,40; 0,70]
50 % responderrate	RR	1,64 [1,46; 1,85]	1,70 [1,42; 2,03]	0,96 [0,78; 1;20]
Livskvalitet	MD	-2,15 [-2,69; -1,62]	-2,10 [-3,26; -0,94]	-0,05 [-1,33; 1;23]
Anfaldssværhedsgrad	MD	-1,10 [-1,93; -0,27]	-1,64 [-2,03; -1,25]	0,54 [-0,38; 1,46]
Bivirkninger	RR	1,19 [0,63; 2,23]	0,85 [0,43; 1,67]	1,40 [0,55; 3,54]
Frekvens af hovedpinedage	MD	-	-1,92 [-2,59; -1,25]	-
Patienter med episodisk og kronisk migræne som tidligere har oplevet minimum to behandlingssvigt				
Reduktion af månedlige migrænedage	MD	-2,43 [-3,26; -1,60]	-3,30 [-4,10; -2,51]	0,87 [-0,28; 2,02]
50 % responderrate	RR	2,51 [1,79; 3,51]	3,78 [2,56; 5,59]	0,66 [0,40; 1,11]
Livskvalitet	MD	-	-3,46 [-4,79; -2,12]	-
Anfaldssværhedsgrad	MD	-	-3,20 [-3,96; -2,44]	-
Bivirkninger	RR	0,30 [0,03; 2,83]	0,49 [0,10; 2,43]	1;42 [0,04; 9,84]
Frekvens af hovedpinedage	MD	-	-3,45 [-4,27; -2,63]	-

Medicinrådets vurdering
vedrørende
galcanezumab til
forebyggende behandling
af kronisk migræne

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette sammenfatter vi i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

Godkendt af Medicinrådet 23. september 2020

Dokumentnummer 84390

Versionsnummer 1.0

© Medicinrådet, 2020. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

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

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Indhold

1	Medicinrådets konklusion.....	3
2	Begreber og forkortelser	4
3	Introduktion.....	5
3.1	Migræne	5
3.2	Galcanezumab	6
3.3	Nuværende behandling	6
4	Metode	7
5	Resultater	8
5.1	Klinisk spørgsmål 1	8
5.1.1	Litteratur	8
5.1.2	Databehandling og analyse.....	10
5.1.3	Evidensens kvalitet.....	11
5.1.4	Effektestimater og kategorier	12
5.1.5	Fagudvalgets konklusion	17
6	Relation til behandlingsvejledning.....	18
7	Referencer	19
8	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	21
9	Versionslog	22
10	Bilag 1: Evidensens kvalitet.....	23
10.1	Cochrane, Risk of Bias.....	23
10.2	GRADE-profil.....	24
10.2.1	Galcanezumab vs. placebo	24
10.2.2	Erenumab vs. placebo.....	25

1 Medicinrådets konklusion

Der er ikke påvist en merværdi af galcanezumab sammenlignet med erenumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi. Derfor vurderer Medicinrådet, at galcanezumab er et klinisk ligestillet alternativ til erenumab og fremanezumab. Det betyder, at galcanezumab samlet set vurderes at være lige så effektivt og sikkert som erenumab og fremanezumab.

Der foreligger ikke direkte sammenlignende studier mellem galcanezumab, erenumab eller fremanezumab. Medicinrådets kategorisering har derfor taget udgangspunkt i en indirekte sammenligning mellem galcanezumab og erenumab. De indirekte analyser er forbundet med usikkerhed, som betyder at værdien af galcanezumab sammenlignet med erenumab ikke formelt kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

Kvaliteten af data for sammenligningen mellem galcanezumab og erenumab er lav.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.
- **Samlet værdi kan ikke kategoriseres:** På grund af usikkerheder omkring effektforhold er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi.

Medicinrådet vurderer kvaliteten af de data, der ligger til grund for vurderingen af lægemidlet (evidensens kvalitet) i en af følgende GRADE-kategorier:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.

2 Begreber og forkortelser

CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i> (calcitonin genralateret protein)
CI	Konfidensinterval
EMA	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
GRADE	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR	<i>Hazard ratio</i>
ITT	<i>Intention to treat</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
PICO	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP	<i>Per-protocol</i>
RCT	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR	Relativ risiko
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>

3 Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af galcanezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Eli Lilly. Vi modtog ansøgningen den 14. juli 2020.

Ansøger har tilkendegivet, at galcanezumab efter deres vurdering hverken er bedre eller dårligere end erenumab til hele den godkendte indikation og dermed kan indgå i Medicinrådets hurtigere proces på syv uger. Medicinrådet har accepteret, at galcanezumab på den baggrund kan vurderes i Medicinrådets hurtigere proces på syv uger. Ansøger påtager sig ansvaret for, at lægemidlet under processen kan kategoriseres anderledes og i så fald skal indgå i et sædvanligt procesforløb på 12 uger.

De(t) kliniske spørgsmål er:

Hvad er værdien af galcanezumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med erenumab eller fremanezumab?

3.1 Migræne

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. 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 hovedpine, f.eks. spændingshovedpine. Inddelingen skal opfattes som et kontinuerligt spektrum, hvor den enkelte patient i perioder kan gå fra episodisk til kronisk migræne og omvendt.

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 eller ergotaminer). 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, ergotaminer eller anden smertestillende medicin). Dette betyder, at en migrænedag pr. definition også er en hovedpinedag, mens det modsatte ikke er tilfældet. En hovedpinedag uden karakteristiske migrænesymptomer, og som ikke kræver migrænespecifik anfaldsbehandling, er ikke en migrænedag.

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

behandlings effekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklinik/-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 årligt, men der findes ikke endelige opgørelser over totalt antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklinikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne (jf. afsnit 4.1) for forebyggende migrænebehandling.

3.2 Galcanezumab

Galcanezumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der selektivt binder til det vasodilaterende neuropeptid calcitonin genrelaterede peptid (CGRP), hvorved CGRP forhindres i at binde til CGRP-receptoren. Dette fører til en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion samt hæmning af smertesignaler. Galcanezumab administreres subkutant og indgives én gang om måneden. Initielt gives en støddosis på 240 mg og derefter 120 mg én gang om måneden.

3.3 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 [3]. 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 angiver 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 udtrapping af deres medicinoverforbrug og ikke yderligere tillæg af forebyggende behandling.

Mange af de lægemidler, der tilbydes som forebyggende behandling af migræne, er oprindeligt udviklet til andre formål, f.eks. antihypertensiva (blodtryksmedicin), antiepileptika (medicin mod epilepsi) og antidepressiva (medicin mod depression). Disse lægemidler har vist sig også at have effekt på forebyggelse af migræne, og visse er siden blevet godkendt til dette formål. Indenfor de seneste to år er flere nye lægemidler, de såkaldte CGRP-antistoffer, blevet godkendt til forebyggende behandling af migræne. 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). CGRP-antistofferne erenumab, fremanezumab og galcanezumab er alle godkendt som forebyggende behandling hos voksne der har mindst 4 migrænedage pr. måned. 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” (ikke godkendt til indikationen).

Der er ikke enighed, hverken nationalt eller internationalt, om disse lægemidlers indbyrdes placering i behandlingsalgoritmen til forebyggelse af migræne. 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. patients risikoprofil, andre sygdomme og tidligere erfaring.

Der er generelt en 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/nortriptylin eller valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt botulinum type A toxin – som andetvalgslægemidler. I 2019 har Medicinrådet anbefalet erenumab og fremanezumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum. De er dermed mulige behandlingsvalg til denne patientgruppe og dermed også egnede komparatorer for denne vurdering. I forbindelse med de tidligere vurderinger i Medicinrådet blev erenumab og fremanezumab vurderet at være klinisk ligestillede.

Ved behandlingssvigt eller kontraindikationer mod andetvalgslægemidlerne kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt pga. mindre gunstig bivirkningsprofil, f.eks. lamotrigin og pizotifen.

4 Metode

Medicinrådets protokol for vurdering af galcanezumab til forebyggende behandling af migræne beskriver sammen med Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser, hvordan vi vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

De(t) kliniske spørgsmål er:

*Hvad er værdien af galcanezumab til patienter med **kronisk migræne**, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med erenumab eller fremanezumab?*

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.

Intervention

Galcanezumab 240 mg som støddosis efterfulgt af 120 mg subkutant én gang om måneden.

Komparator

Erenumab 70 mg eller 140 mg subkutant hver 4. uge.

eller

Fremanezumab 225 mg subkutant 1 gang om måneden eller 675 mg subkutant 1 gang hver tredje måned.

Medicinrådet betragter de to komparatorer som ligeværdige valg i dansk klinisk praksis, og ansøger opfordres til at vælge den komparator, som giver det bedste sammenligningsgrundlag.

Effektmål

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål. For alle effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskelsamt indplacering i de tre effektmålsgrupper ("dødelighed" "livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger" og "ikkealvorlige symptomer og bivirkninger").

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Frekvens af migrænedage	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Reduktion af månedlige migrænedage	10 %-point
	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	5 %-point
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på MSQ	MSQ-RF: 5 point MSQ-FF: 5 point MSQ-EF: 8 point
Frekvens af hovedpinedage	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Reduktion af månedlige hovedpinedage	10 %-point
Anfalds-sværhedsgrad	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	10 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	-

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den minimale opfølgningstid til vurdering af forebyggende migrænebehandling er tre måneder, hvilket skyldes, at man i klinisk praksis normalt venter 3 måneder, inden man vurderer behandlingsresponsen hos den enkelte patient.

5 Resultater

5.1 Klinisk spørgsmål 1

5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer vi den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

Ansøger har søgt litteratur med søgestrengen fra protokollen og har udvalgt seks studier, som blev vurderet egnet til besvarelse af det kliniske spørgsmål. Resultaterne fra studierne er publiceret i 17 fuldtekstartikler som angivet i tabel 2. Ansøger har vurderet, at ikke alle publikationer indeholder data, som er relevant for vurderingen. I overensstemmelse med protokollen har ansøger redegjort for deres valg af komparator, som var defineret som den af komparatorerne erenumab eller fremanezumab, der havde det bedste datagrundlag. De to komparatører vurderes af fagudvalget som klinisk ligestillede. Ansøger har valgt at sammenligne med erenumab, da denne komparator giver det bedste sammenligningsgrundlag for patientpopulationen med kronisk migræne, som har oplevet to tidligere behandlingssvigt. Fagudvalget er enige i denne vurdering.

Tabel 2: Oversigt over de udvalgte studier. Publikationer som indeholder data, som er anvendt i vurderingen, er markeret med **fed**. Studier med fremanezumab er markeret med grå, da disse ikke indgår i vurderingen.

Lægemiddel	Studienavn og NCT-nummer	Titel
Galcanezumab	REGAIN NCT02614261	Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies[4]
		Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure[5]
		Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies[6]
	Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[7]	
	CONQUER NCT03559257	Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[8]
Erenumab	Study 295 NCT02066415	Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[9]
		Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine[10]
		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[11]
		Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study[12]
Fremanezumab	HALO CM NCT02621931	Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[13]
		Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine[14]
	Bigal 2015 NCT02021773	Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 2b study[15]
		TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points[16]
		Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines[17]
		Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days[18]
		Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials[19]
	FOCUS NCT03308968	Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[20]

Populationerne i de inkluderede studier for galcanezumab og erenumab vurderes at være sammenlignelige. En undtagelse er, at der observeres en forskel i antal dage med behov for akut anfaldsmedicin mellem galcanezumab- og erenumabstudierne (tabel 3). Dette skyldes forskelle i definitionen af, hvad der betragtes som akut anfaldsmedicin snarere end en forskel mellem studiepopulationerne. Dette diskuteres i afsnittet nedenfor.

En del af patienterne i de inkluderede studier har såkaldt ”medicinoverforbrugshovedpine” (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende lægemidler), hvor behandlingen i Danmark først og fremmest består af udtræning af deres medicin fremfor yderligere tillæg af forebyggende behandling.

Jævnfør retningslinjerne fra International Headache Society (IHS) er det acceptabelt at inkludere disse patienter i kliniske studier, som undersøger effekten af et migræneforebyggende lægemiddel. I studie 295 og REGAIN fremgår det, at randomiseringen er stratificeret ift. medicinoverforbrug. I CONQUER fremgår der ikke information om stratificering på denne parameter, men der observeres sammenlignelige andele i de to behandlingsarme. I studie 295 har 45 % af patienterne med kronisk migræne og behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger et overforbrug af smertestillende medicin. I REGAIN og CONQUER gælder det ca. 65 % af patienterne. Det er ikke muligt at afgøre, om denne forskel mellem studierne har betydning for sammenligningen. I erenumabstudiet, er det tidligere undersøgt, om effekten er forskellig hos patienter med og uden medicinoverforbrug [21]. Her er de observerede behandlingseffekter ens hos patienter med og uden medicinoverforbrug. Den observerede forskel mellem studierne vurderes derfor ikke at påvirke de indirekte analyser.

Relevante baselinekarakteristika er angivet i tabel 3 nedenfor.

Tabel 3: Baselinekarakteristika fra de inkluderede studier.

Studie	N	Alder (mean, SD)	Kvinder (n, %)	Månedlige migrænedage (mean, SD)	Dage med akut anfaldsmedicin pr. måned (mean, SD)	Sygdomsvarighed (mean, SD)
REGAIN						
Galcanezumab 120 mg	74	42,8 år (11,3)	68 (91,9)	20,0 dage (4,3)	16,6 dage (5,6)	22,6 år (13,3)
Placebo	177	43,9 år (11,8)	157 (88,7)	19,6 dage (4,7)	15,8 dage (6,0)	24,3 år (13,1)
CONQUER*						
Galcanezumab 120 mg	95	45,8 år (11,6)	83 (87,4)	19,2 dage (4,7)	15,0 dage (6,3)	24,2 år (13,9)
Placebo	98	44,8 år (13,1)	85 (86,7)	18,1 dage (4,7)	15,2 dage (5,9)	24,9 år (14,9)
Studie 295**						
Erenumab 70 mg	93	42,9 år (11,2)	84 (90,3)	18,0 dage (4,4)	10,5 dage (7,2)	25,2 år (13,2)
Erenumab 140 mg	92	44,2 år (10,6)	82 (89,1)	18,8 dage (4,4)	12,4 dage (6,2)	24,6 år (11,7)
Placebo	142	42,9 år (11,5)	111 (78,2)	18,3 dage (4,5)	11,4 dage (7,4)	24,0 år (12,9)

*subgruppe af patienter med kronisk migræne, **subgruppeanalyse af patienter ≥ 2 tidligere behandlingssvigt

5.1.2 Databehandling og analyse

Nedenunder beskriver vi ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for hvert effektmål.

Ansøger har, i henhold til protokollen, foretaget en indirekte analyse ved brug af Buchers metode. Der er udført analyser for effektmålene: *Frekvens af migrænedage, anfaldssværhedsgrad og bivirkninger*. Der er ikke udført sammenlignende analyser for effektmålene: *Livskvalitet og frekvens af hovedpinedage*, da der ikke findes data, som muliggør dette.

Alle inkluderede studier er placebokontrolleret, dobbeltblindet, parallelgruppe RCT'er, hvad angår studiedesign, vurderes studierne at være sammenlignelige.

Definitionen af behandlingsresistens er ikke ens for Studie 295, REGAIN og CONQUER.

Behandlingsresistens defineres i Studie 295 som ingen reduktion i hovedpinehyppighed, varighed eller sværhedsgrad efter behandling i mindst 6 uger ved den/de almindeligt accepterede terapeutiske dose(r). Definitionen inkluderer ikke ophør på grund af bivirkninger. I CONQUER defineres behandlingsresistens som tidligere svigt på to til fire forebyggende medicingrupper i de seneste 10 år. Det kunne være på grund af utilstrækkelig effekt og/eller tolerabilitet. I REGAIN defineres behandlingsresistens på baggrund af manglende/utilstrækkelig effekt og/eller tolerabilitet i de seneste 5 år.

Opdeling i antallet af tidligere forebyggende behandlingssvigt er også forskellige mellem studierne. I studie 295 blev antallet af forudgående forebyggende behandlingssvigt baseret på grupper af lægemidler (f.eks. topiramal, betablokkere, tricykliske antidepressiva, valproat, calciumkanalblokkere, serotonin-norepinephrin reuptakeinhibitorer, botulinumtoksin, antihypertensiva (fraset betablokkere) eller anden medicin). I REGAIN baseres opdelingen på antallet af enkelte lægemidler, hvor behandlingen er mislykkedes indenfor de seneste 5 år og er dermed ikke baseret på grupper af lægemidler. Der var ingen definition af, hvilke typer af lægemidler der kunne medregnes som en forebyggende behandling. I CONQUER blev behandlingsresistens defineret som tidligere svigt imellem to og fire grupper af forebyggende lægemidler i de sidste 10 år og svarer dermed i højere grad til opdelingen i studie 295.

Der er forskel i visse definitioner af effektmål og beregningen af effektforskelle mellem studierne. Effektmålet *anfaldssværhedsgrad*, som opgøres som antallet af dage med behov for akut anfaldsbehandling, defineres i erenumabstudiet som antal dage med behov for migrænespecifik akut anfaldsbehandling (kun triptaner eller ergotaminer), mens det i galcanezumabstudierne også inkluderer dage med behov for anden smertestillende behandling. Det betyder, at antallet af dage med behov for anfaldsbehandling er lavere for erenumab end ved galcanezumab. En ændring i forbruget af migrænespecifik anfaldsbehandling er ikke direkte forbundet med en ændring i forbruget af øvrige smertestillende behandling, idet patienter med migræne kan anvende både migrænespecifik anfaldsbehandling og øvrige smertestillende hver for sig eller samtidigt afhængigt af migræneanfaldets sværhedsgrad. Fagudvalget vurderer derfor, at tolkbarheden af effektestimaterne for anfaldssværhedsgrad fra den endelige ansøgning er yderst begrænset, da estimaterne for henholdsvis galcanezumab og erenumab udtrykker to forskellige ting.

For effektmålet *frekvens af migrænedage*, som inkluderer en opgørelse af månedlige migrænedage og 50 % responderrate, opgøres effekten i erenumabstudiet som ændringen/andel ved måned 3, mens det i galcanezumabstudierne opgøres som et gennemsnit over hele den dobbeltblindede periode fra måned 1- måned 3.

Ansøger har udført sensitivitetsanalyser for at belyse, om forskellene i opdeling på tidligere behandlingssvigt og forskellene i beregning af effektestimater påvirker den indirekte analyse. Resultaterne af disse sensitivitetsanalyser tyder ikke på, at forskellene påvirker analysens resultat og dermed kategoriseringen.

5.1.3 Evidensens kvalitet

Fagudvalget har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for hvert klinisk spørgsmål. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (bilag 1).

Evidensens kvalitet er **lav**, hvilket betyder, at nye studier med moderat sandsynlighed kan ændre konklusionen.

GRADE-vurderingen er udført separat for de direkte sammenligninger, der anvendes som grundlag for den indirekte sammenligning. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem galcanezumab og placebo er vurderet som værende moderat. Evidensens kvalitet for sammenligningen mellem erenumab og placebo er vurderet som værende lav. I denne vurdering er der bl.a. nedgraderet på domænet ”inkonsistens”, idet der kun foreligger et studie på den relevante population. For begge vurderinger er der nedgraderet på domænet ”indirekthed”, da der indgår patienter med medicinoverforbrugshovedpine i studierne. I dansk klinisk praksis vil man sikre, at disse patienter er ude af deres medicinoverforbrug, inden de kan komme i betragtning til forebyggende migrænebehandling.

5.1.4 Effektestimater og kategorier

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1

Table 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Frekvens af migrænedage	Reduktion af månedlige migrænedage (MKRF: 10 %-point)	Kritisk	-4,3 %-point (-19,3; 10,6)	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
	Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	7,68 %-point (-13,82; 48,76)	Kan ikke kategoriseres	RR 1,20 (0,64; 2,27)	Kan ikke kategoriseres	
Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på MSQ-RF (MKRF: 5 point)	Kritisk	NA*	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på MSQ-FF (MKRF: 5 point)		NA*	Kan ikke kategoriseres			
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på MSQ-EF (MKRF: 8 point)		NA*	Kan ikke kategoriseres			
Frekvens af hovedpinedage	Reduktion af månedlige Hovedpinedage (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	NA*	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Anfalds-sværhedsgrad	Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned (MKRF: 10 %-point)	Vigtig	-11,9 %-point (-35,3; 11,7)	Kan ikke kategoriseres			Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør (MKRF: 5 %-point)	Vigtig	2 %-point (-2; 5)	Kan ikke kategoriseres	RR 12,1 (0,13; 1103)	Kan ikke kategoriseres	Kan ikke kategoriseres
Samlet kategori for lægemidlets værdi		Kan ikke kategoriseres. Fagudvalget vurderer, at galcanezumab samlet set er hverken bedre eller dårligere end erenumab, hvad angår effekt og sikkerhed.					
Kvalitet af den samlede evidens		Lav					

CI = konfidensinterval, RR = relativ risiko, Grå celle: kan ikke beregnes. *ingen sammenlignende analyse.

Frekvens af migrænedage

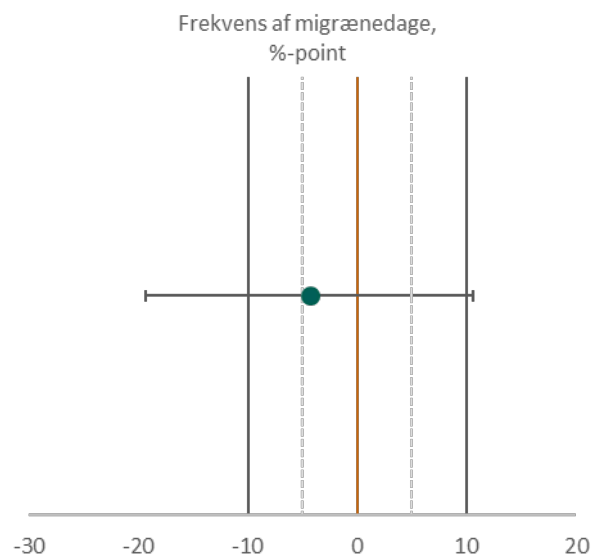
Månedlige migrænedage

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *månedlige migrænedage* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi det er et af de primære behandlingsmål med forebyggende behandling, nemlig at reducere frekvensen af migræneanfald.

Grundlaget for den indirekte sammenligning er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier, hvor galcanezumab, på tværs af de to inkluderede studier, gav en ændring af månedlige migrænedage på -4,03 dage [-5,28; -2,78] sammenlignet med placebo. Behandling med erenumab medførte en ændring på -3,5 dage [-2,82; -2,17]. Det indirekte effekttestimat viser, at behandling med galcanezumab reducerer frekvensen af månedlige migrænedage med 0,53 dage [-1,29; 2,36] yderligere i forhold til erenumab. Dette estimat er omregnet til procentuel ændring ved hjælp af en antaget hændelsesrate for patienter behandlet med erenumab. Den antagede hændelsesrate er, på baggrund af effekten i erenumabstudiet, beregnet til 12,2 dage.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel på -4,3 %-point (-19,3; 10,6) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af galcanezumab vedr. *månedlige migrænedage* ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



Figur 1: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for reduktion af månedlige migrænedage. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Idet der er tale om et kontinuert effektmål, findes der ikke data på den relative effektforskel, og effektmålet kategoriseres derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektforskelle.

Andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne.

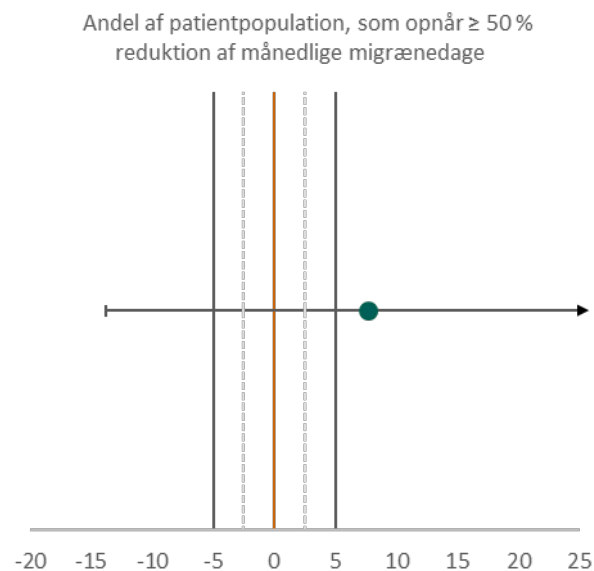
Grundlaget for beregning af det indirekte effekttestimat er de placebokontrollerede studier. Galcanezumab gav, på tværs af de to inkluderede studier, en relativ øgning i 50 % responderrate på RR 3,28 [2,1; 5,19]

sammenlignet med placebo. Behandling med erenumab medførte en øgning i RR på 2,72 [1,75; 4,25]. Det indirekte effekttestimat er en RR på 1,20 [0,64; 2,27] til fordel for galcanezumab.

Den absolutte effektforskel er beregnet ud fra det relative effekttestimat fra den indirekte sammenligning. Den absolutte effektforskel er angivet som en procentuel forskel og er beregnet ved hjælp af en antaget hændelsesrate for erenumab. Den antagede hændelsesrate er beregnet til på baggrund af effekten fra erenumabstudiet, hvor andelen af patientpopulationen, som opnår mindst 50 % reduktion af månedlige migrænedage, er 38,4 %.

Punkttestimatet for den absolutte effektforskel på 7,68 %-point (-13,82; 48,76) afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den nedre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af galcanezumab vedr. *andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage* ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



Figur 2: Punkttestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Baseret på den relative effektforskel (RR 1,20 (0,64; 2,27)), som fremgår af tabel 4, kan galcanezumab foreløbigt ikke kategoriseres vedr. *andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage*.

Samlet vurdering af frekvens af migrænedage

Fagudvalget vurderer, at værdien af galcanezumab på aggregeret niveau ikke kan kategoriseres. Dette skyldes hovedsageligt brede konfidensintervaller, som indeholder både positiv og negativ værdi. Hvad angår reduktionen af månedlige migrænedage og andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage vurderer fagudvalget at effekten af galcanezumab er i samme størrelsesorden som erenumab.

Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *livskvalitet* kritisk for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi livskvaliteten hos kroniske migrænepatienter i høj grad påvirkes under de hyppige anfald.

Ansøger har ikke indsendt data på livskvalitet; derfor kan kategorien af galcanezumab vedr. livskvalitet ikke kategoriseres.

Frekvens af hovedpinedage

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *frekvens af hovedpinedage* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi patienter med kronisk migræne ofte også er plaget af anden hovedpine foruden migræne.

Ansøger har ikke indsendt data på frekvens af hovedpinedage; derfor kan kategorien af galcanezumab vedr. frekvens af hovedpinedage ikke kategoriseres.

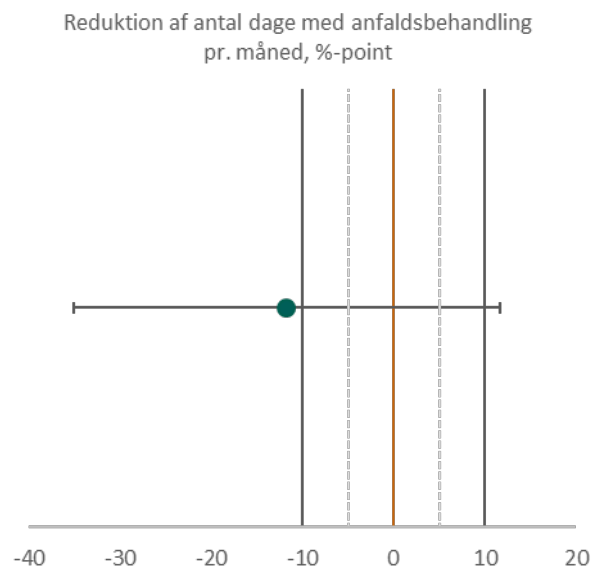
Anfaldssværhedsgrad

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *anfaldssværhedsgrad* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi en forebyggende behandling ikke alene sigter mod at nedbringe antallet af migrænedage, men også sværhedsgraden af migræne. Forbruget af anfaldsbehandling anvendes til at måle sværhedsgraden af et migræneanfald.

Grundlaget for den indirekte sammenligning er effektestimaterne fra de placebokontrollerede studier, hvor galcanezumab, på tværs af de to inkluderede studier, gav en ændring af antallet af dage med behov for akut anfaldsbehandling på -4,23 dage [-5,43; -3,04] sammenlignet med placebo. Behandling med erenumab medførte en ændring på -3,45 dage [-4,46; -2,43]. Det indirekte effektestimat viser, at behandling med galcanezumab reducerer antallet af dage med behov for akut anfaldsbehandling med -0,79 dage [-2,35; 0,78] yderligere i forhold til erenumab. Dette estimat er omregnet til procentuel ændring ved hjælp af en antaget hændelsesrate for patienter behandlet med erenumab. Den antagede hændelsesrate er, på baggrund af effekten i erenumabstudiet, beregnet til 6,7 dage.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på -11,9 %-point (-35,3; 11,7) afspejler en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af galcanezumab vedr. anfaldssværhedsgrad ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.



Figur 3: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for reduktion af antal dage med anfaldsbehandling. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Idet der er tale om et kontinuert effektmål, findes der ikke data på den relative effektforskel, og effektmålet kategoriseres derfor udelukkende på baggrund af de absolutte effektforskelle.

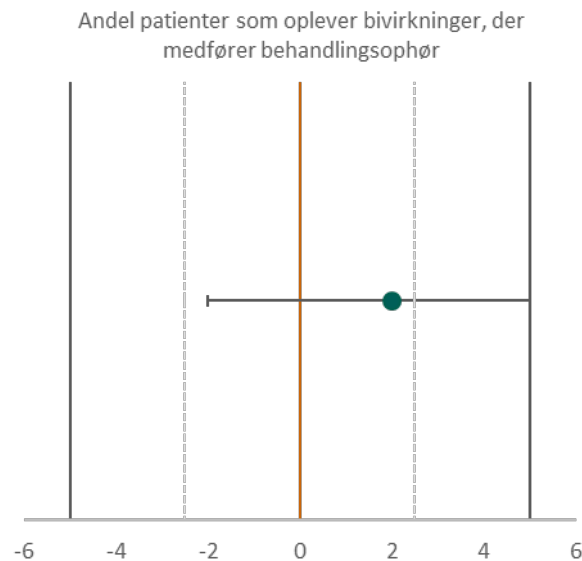
Fagudvalget vurderer, at værdien af galcanezumab på aggregeret niveau ikke kan kategoriseres. Dette skyldes den usikkerhed, der er forbundet med den indirekte sammenligning. Samtidig er der for dette effektmål en forskel mellem studierne på galcanezumab og erenumab, som gør tolkbarheden af analysen yderst begrænset. På trods af usikkerheden tyder det på, at effekten af galcanezumab og erenumab er i samme størrelsesorden.

Bivirkninger

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *bivirkninger* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi den traditionelle forebyggende behandling af migræne ofte afbrydes på grund af bivirkninger.

Punktestimatet for den absolutte effektforskel på 2 %-point (-2; 5) afspejler ikke en klinisk relevant effektforskel. Den øvre grænse for konfidensintervallet ligger tættere på en negativ klinisk relevant forskel end på 0 (ingen effektforskel). Derfor kan den foreløbige værdi af galcanezumab vedr. andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, ikke kategoriseres efter Medicinrådets metoder.

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



Figur 4: Punktestimat og 95 % konfidensinterval for den absolutte forskel for andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør. De optrukne linjer indikerer den mindste klinisk relevante forskel. De stiplede linjer indikerer grænserne for Medicinrådets kategorier svarende til halvdelen af den mindste klinisk relevante forskel.

Baseret på den relative effektforskel (RR 12,1 (0,13; 1103)), som også fremgår af tabel 4, har kan galcanezumab foreløbigt ikke kategoriseres vedr. bivirkninger. Dette skyldes, at de meget få hændelser og den deraf afledte store usikkerhed.

Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

Begge behandlinger er generelt forbundet med få bivirkninger. Bivirkningsprofilerne er sammenlignelige. For begge behandlinger er den hyppigst rapporterede bivirkning reaktioner på injektionsstedet. Andre hyppige bivirkninger inkluderer forstoppelse og kløe. For erenumab er en anden hyppig bivirkning muskelkramper, mens svimmelhed er angivet som en hyppig bivirkning ved galcanezumab.

De fleste reaktioner var lette eller moderate i sværhedsgrad for både erenumab og galcanezumab.

Incidensen af anti-drug-antistoffer i de dobbeltblindede behandlingsfaser er også sammenlignelige. For galcanezumab var incidensen 4,8 %, mens den er mellem 2,6 % og 6,3 % for erenumab. For begge behandlinger havde udvikling af anti-drug-antistoffer ingen indvirkning på hverken effekt eller sikkerhed.

Samlet vurdering af bivirkninger

Fagudvalget vurderer, at galcanezumab aggregeret ikke kan kategoriseres vedr. bivirkninger. Analysen for behandlingsophør er forbundet med usikkerhed, som særligt er knyttet til det relative effekttestimat. De to behandlinger har sammenlignelige bivirkningsprofiler, og der observeres få hændelser for begge behandlinger. Der er dermed ikke noget, der indikerer, at der skulle være forskel mellem galcanezumab og erenumab.

5.1.5 Fagudvalgets konklusion

Fagudvalget vurderer, at den samlede værdi af galcanezumab sammenlignet med erenumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger, ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder.

For det kritiske effektmål *livskvalitet* og det vigtige effektmål *frekvens af hovedpinedage* foreligger der ikke data til at foretage en sammenlignende analyse. For de øvrige effektmål *frekvens af migrænedage*, *anfaldssværhedsgrad* og *bivirkninger* er de indirekte analyser forbundet med betydelig usikkerhed, som er medvirkende til, at galcanezumab ikke kan kategoriseres i henhold til Medicinrådets metoder. Data for disse effektmål tyder ikke på, at galcanezumab er afgørende bedre eller dårligere end erenumab.

På baggrund af virkningsmekanisme, effekt og sikkerhed vurderer fagudvalget derfor at galcanezumab er et ligestillet behandlingsalternativ sammenlignet med erenumab.

6 Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning. Fagudvalget vurderer, at galcanezumab er et klinisk ligestillet alternativ til erenumab og fremanezumab.

7 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. Bangs ME, Kudrow D, Wang S, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurol.* 2020;20(1):25.
5. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia.* 2019;39(8):931–44.
6. Nichols R, Doty E, Sacco S, Ruff D, Pearlman E, Aurora SK. Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Headache.* 2019;59(2):192–204.
7. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):e2211–21.
8. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):814–25.
9. 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.
10. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain.* 2018;19(1):92.
11. 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.
12. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology.* 2019;92(19):e2250–60.
13. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2113–22.
14. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, et al. Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache.* 2019;59(10):1743–52.
15. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C, et al. Safety,

tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *Lancet Neurol.* 2015;14(11):1091–100.

16. Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski A V, VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E, et al. TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. *Neurology.* 2016;87(1):41–8.
17. Cohen JM, Dodick DW, Yang R, Newman LC, Li T, Aycardi E, et al. Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines. *Headache.* 2017;57(9):1375–84.
18. VanderPluym J, Dodick DW, Lipton RB, Ma Y, Loupe PS, Bigal ME. Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days. *Neurology.* 2018;91(12):e1152–65.
19. Halker Singh RB, Aycardi E, Bigal ME, Loupe PS, McDonald M, Dodick DW. Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials. *Cephalalgia.* 2019;39(1):52–60.
20. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet (London, England).* 2019;394(10203):1030–40.
21. Tepper SJ, Diener H-C, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse. *Neurology.* 2019;92(20):e2309–20.

8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg

Formand	Indstillet af
Thue Hjortkær Nielsen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Udpegning i gang</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Unni Jeppesen Praktiserende speciallæge	Region Syddanmark
Benedikte Wancsher Overlæge	Region Sjælland
Gine Stobberup Klinisk farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jon Andersen Overlæge	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Anne Bülow-Olsen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Christian Hansen Patient/patientrepræsentant	Danske Patienter
Flemming Winther Bach Professor, overlæge	Inviteret af formanden
Dagmar Beier Overlæge	Inviteret af formanden

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.
 2100 København Ø
 + 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

9 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

10 Bilag 1: Evidensens kvalitet

10.1 Cochrane, Risk of Bias

Vurdering af risiko for bias ved Cochranes RoB 2.0 assessment tool.

	Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Risiko for bias grundet afvigelser fra tilsigtet intervention (effekt af tildeling til intervention)	Manglende data for effektmål	Risiko for bias ved indsamlingen af data	Risiko for bias ved udvælgelse af resultater der rapporteres	Overordnet risiko for bias
Studie 295	Lav	Lav	Lav	Lav	Forbehold	Lav
REGAIN	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav
CONQUER	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav	Lav

10.2 GRADE-profil

10.2.1 Galcanezumab vs. placebo

Kvalitetsvurdering							Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
Antal studier	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Galcanezumab	Placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut 95 % CI]		
Frekvens af migrænedage, reduktion af månedlige migrænedage												
2	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	165	270	-	- 4,03 dage [-5,28; -2,78]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Frekvens af migrænedage, Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage												
2	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	51/165 (30,9 %)	25/270 (9,3 %)	RR: 3,28 [2,10; 5,14]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Livskvalitet, Gennemsnitlig ændring fra baseline på MSQ												
2	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	165	270	-	11,8 point [6,6; 17,0]	⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Frekvens af hovedpinedage, reduktion af månedlige hovedpinedage												
0												VIGTIGT
Anfaldssværdhedsgrad, reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned												
2	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ingen	165	270	-	- 4,23 dage [-5,43; -3,04]	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Bivirkninger, Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	1/95 (1 %)	0/98 (0)	RR: 3,09 [0,13; 75,0]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
<i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio.</i> <i>a. Patienter med medicinoverforbrug er inkluderet i studiet.</i> <i>b. Der nedgraderes ét niveau for inkonsistens, da der kun foreligger data fra et studie.</i>												

10.2.2 Erenumab vs. placebo

Antal studier	Kvalitetsvurdering						Antal patienter		Effekt		Kvalitet (GRADE)	Kritisk / vigtigt
	Studiedesign	Risk of bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Erenumab	Placebo	Relativ [95 % CI]	Absolut 95 % CI]		
Frekvens af migrænedage, reduktion af månedlige migrænedage												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	185	142	-	- 3,5 dage [-4,82; -2,17]	⊕⊕○○ LAV	KRITISK
Frekvens af migrænedage, Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	71/185 (38,4 %)	20/142 (14,1 %)	RR: 2,72 [1,75; 4,25]	-	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Livskvalitet, Gennemsnitlig ændring fra baseline på MSQ												
0												KRITISK
Frekvens af hovedpinedage, reduktion af månedlige hovedpinedage												
0												VIGTIGT
Anfaldssværdhedsgrad, reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Alvorlig ^b	Ikke alvorlig	Ingen	185	142	-	- 3,45 dage [-4,46; -2,43]	⊕⊕○○ LAV	VIGTIGT
Bivirkninger, Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør												
1	Randomiseret forsøg	Ikke alvorlig	Alvorlig ^a	Ikke alvorlig	Ikke alvorlig	Ingen	0/184 (0)	1/141 (0,7 %)	RR: 2,02 [0,86; 4,75]	-	⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
<i>CI: Confidence interval; HR: Hazard ratio; RR: Risk ratio.</i> <i>a. Der nedgraderes ét niveau for inkonsistens, da der kun foreligger data fra et studie.</i> <i>b. Patienter med medicinoverforbrug er inkluderet i studiet.</i>												