

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 studiekarakteristika og population for hvert studie findes i bilag 3 og appendiks 1. Fagudvalget vurderer, at baselinekarakteristika 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 evidensskvalitet).

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 evidensskvalitet).

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 evidensskvalitet). 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 topiramal falder i kategorien ”kan ikke kategoriseres”.

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

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 topiramal:

Punktestimaterne for både månedlig og kvartalsvis dosering viser en større procentuel reduktion i størrelsesordenen 20-25 %-point sammenlignet med topiramal. 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 topiramet:

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 evidens kvalitet).

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

Vedrørende propranolol:

For propranolol er følgende bivirkninger beskrevet som almindelige bivirkninger: søvnforstyrrelser, mareridt, bradykardi (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, 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, 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

Punktestimaterne 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 effektestimaterne for nogle effektmål udelukkende er baseret på ét studie, og at der for visse effektestimater 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 effektestimater 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 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 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 effektestimateret, 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. Topiramate:

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

For de to kritiske effektmål ”frekvens af månedlige migrænedage” og ”livskvalitet” viser kategoriseringen ingen forskel på fremanezumab og topiramate. 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 relativ 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 evidenskvalitet). 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

Effektmål	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 topiramamat 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 (topiramate 25-100(200) mg eller valproat 500-1800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg) - Candesartan 16-32 mg - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg) - Candesartan 16 mg - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarazin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)	Rekommanderet	Candesartan 16 mg Lisinopril 20 mg Metoprolol 150 mg Propranolol 160 mg
2.Valg	- Amitriptylin 10-100 mg - Naproxen 500 x2 - Bisoprolol 5-10 mg	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- Candesartan 16 (24-32 mg)	Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde	Flunarizin 10 mg Naproxen 1.000 mg Pizotifen 1,5 mg Topiramate 100 mg Valproat 100 mg
3.Valg	- Candesartan 16 mg - Lisinopril 20 mg - Pizotifen 1,5-3 mg - 6 andre "off-label"	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, valproat 500-1.800 mg) - Flunarizin 5-10 mg	Ikke 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)

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	$\frac{N_1M_1 + N_2M_2}{N_1 + N_2}$
SD	SD_1	SD_2	$\sqrt{\frac{(N_1 - 1)SD_1^2 + (N_2 - 1)SD_2^2 + \frac{N_1N_2}{N_1 + N_2}(M_1^2 + M_2^2 - 2M_1M_2)}{N_1 + N_2 - 1}}$

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

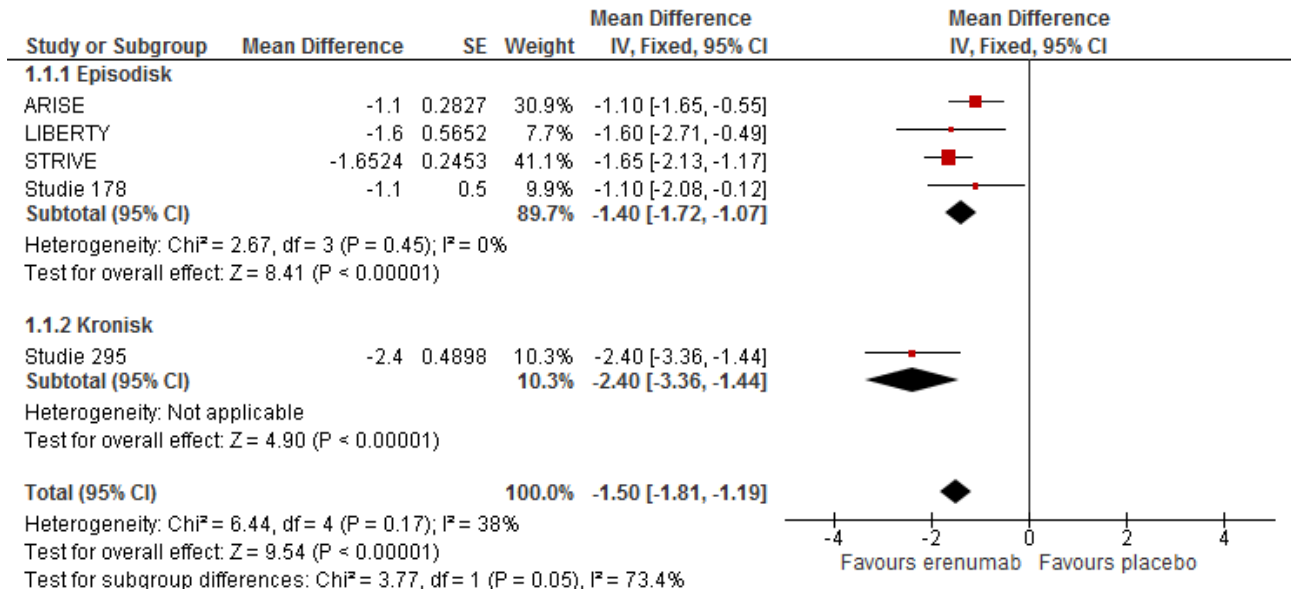
Intervention	Studie	Behandlingsarme	Alder, år	Kvinder, n (%)	Sygdomsvarighed, år	Migræne/hovedpine frekvens		Tidligere profylaktisk behandling, no (%)		
						MMD, dage	MHD, dage	Aldrig	Tidligere	Nuværende
Erenumab	<i>ARISE, Dodick et al. 2018</i>	erenumab 70 mg q.m.t.	42 ± 11	245 (85,7)	20 ± 12	8,1 ± 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			
	erenumab 140 mg q.m.t.	43 ± 11	160 (84)	21,9 ± 11,8	17,8 ± 4,7	20,7 ± 3,8				
<i>NCT02066415</i>	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

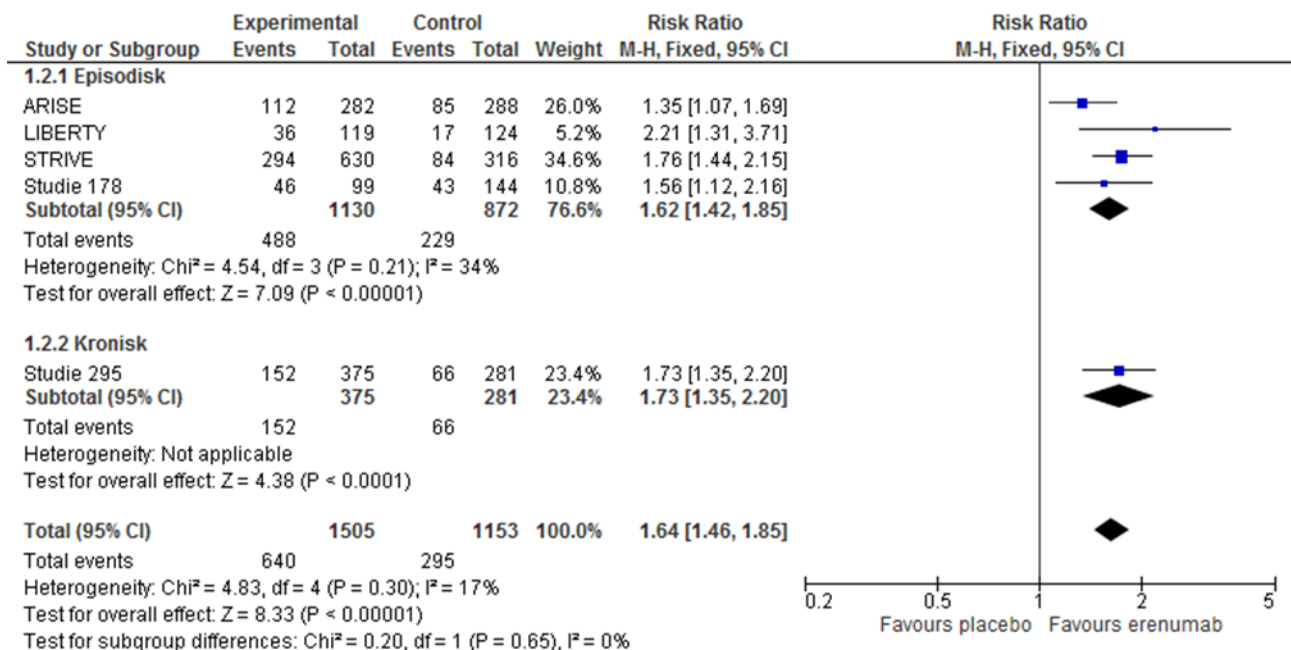
3. Metaanalyser baseret på placebokontrollerede studier for patienter med minimum 4 månedlige migrænedage

Erenumab

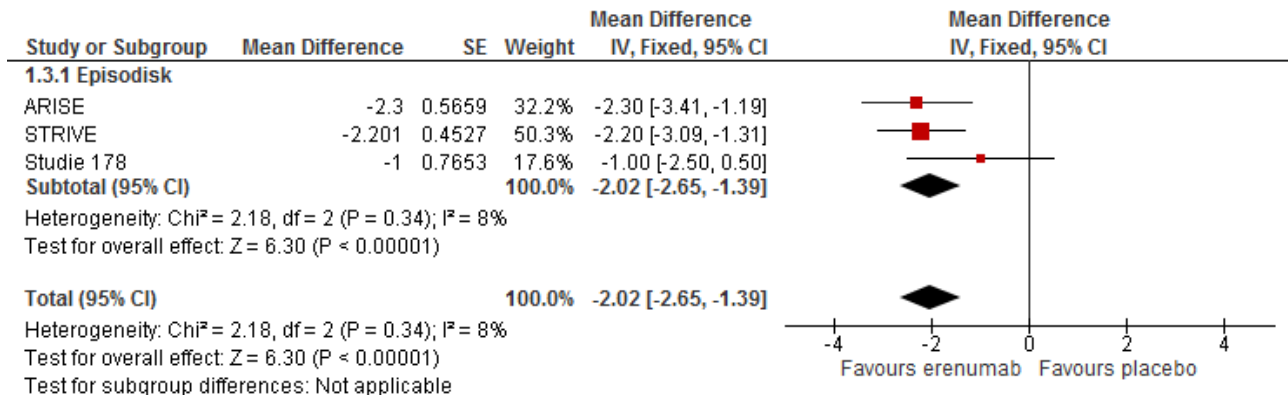
Reduktion af månedlige migrænedage



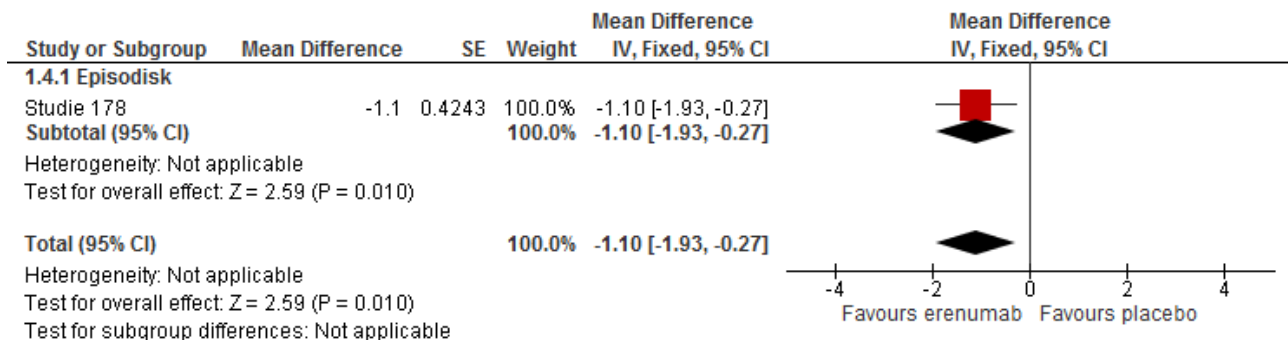
50 % responderrate



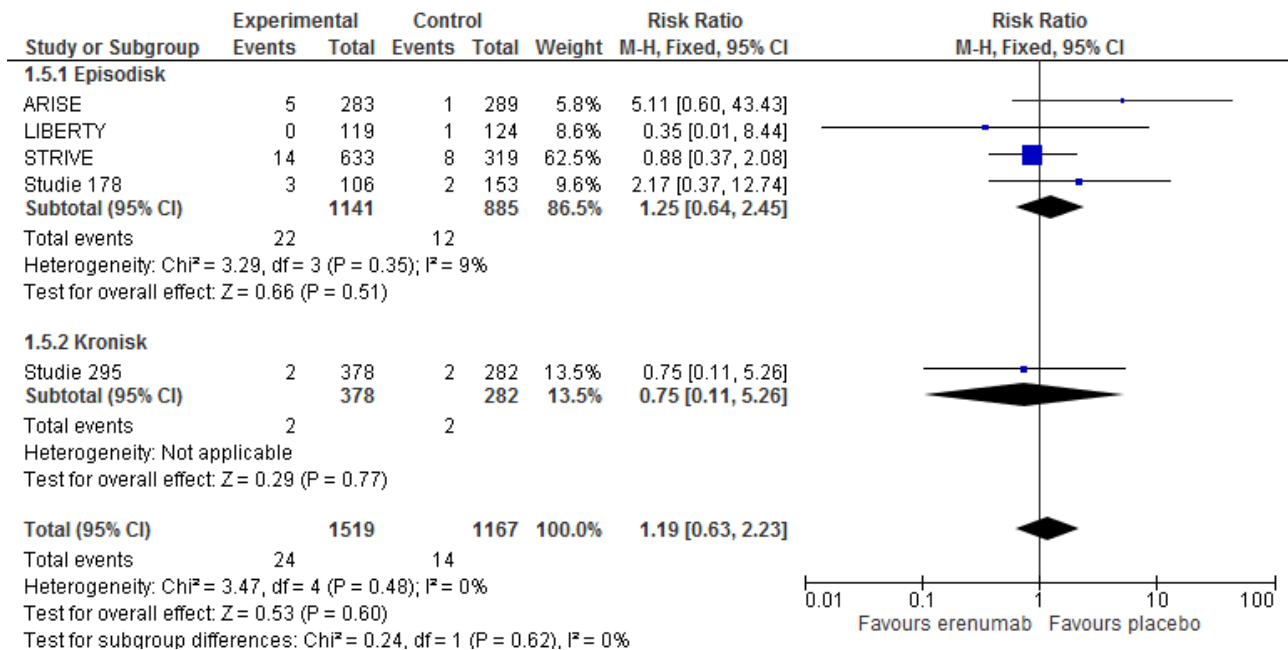
Livskvalitet



Anfaldssværhedsgrad

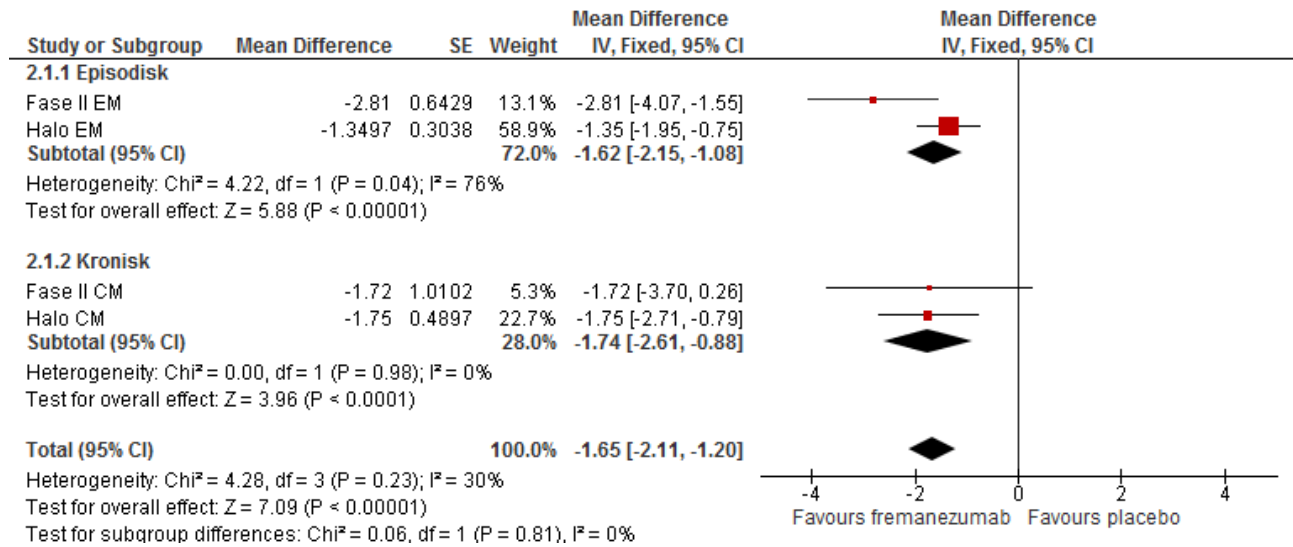


Bivirkninger

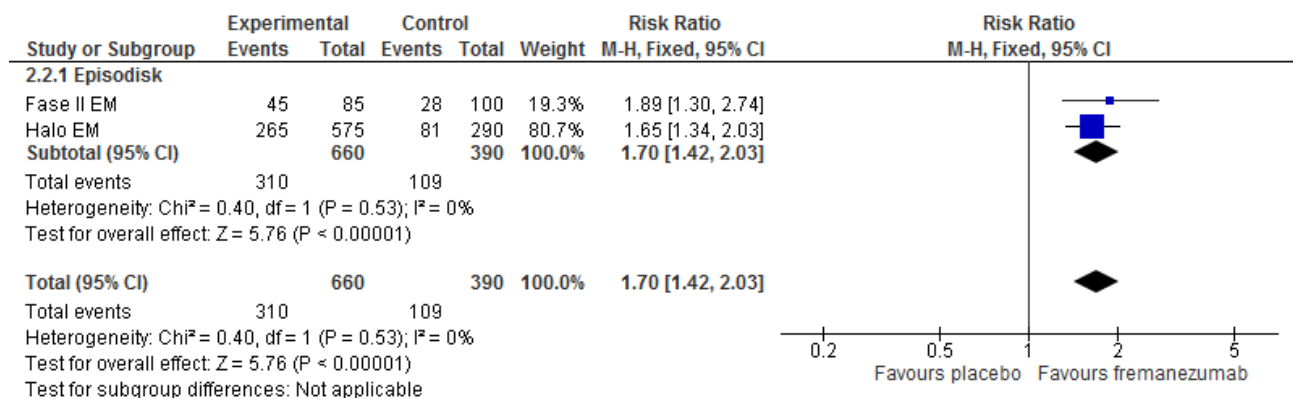


Fremanezumab

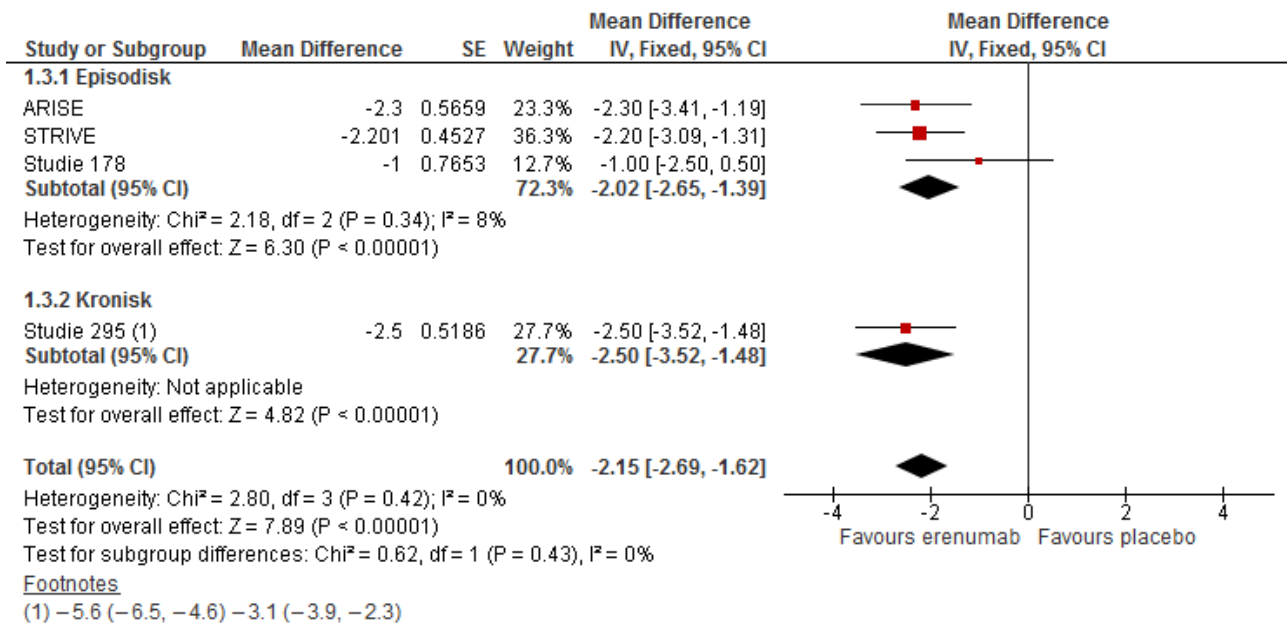
Reduktion af månedlige migrænedage



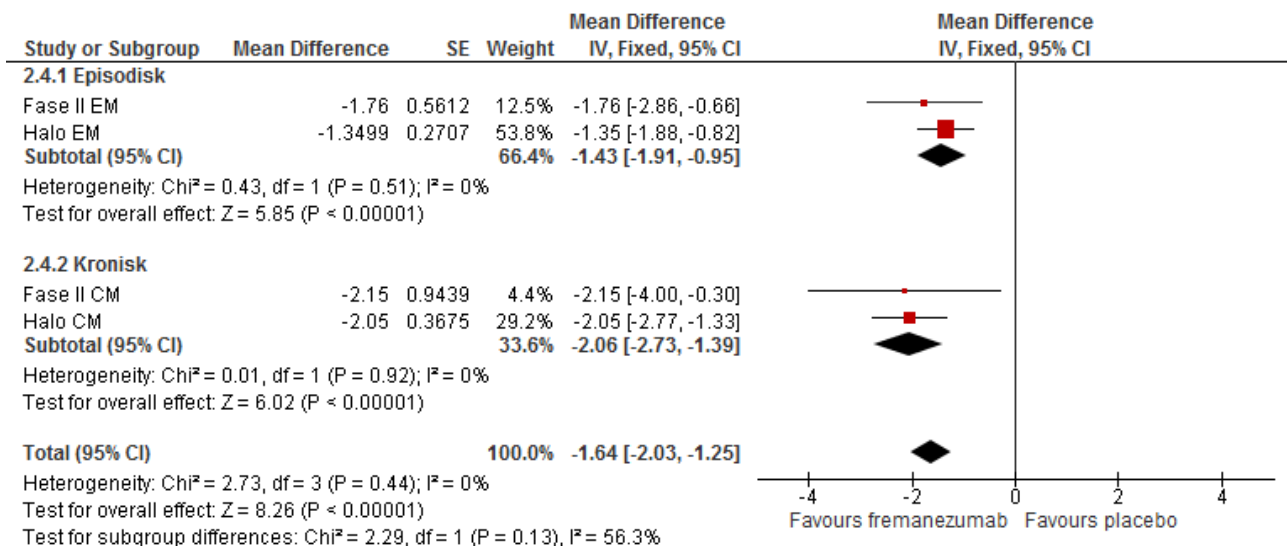
50 % responderrate



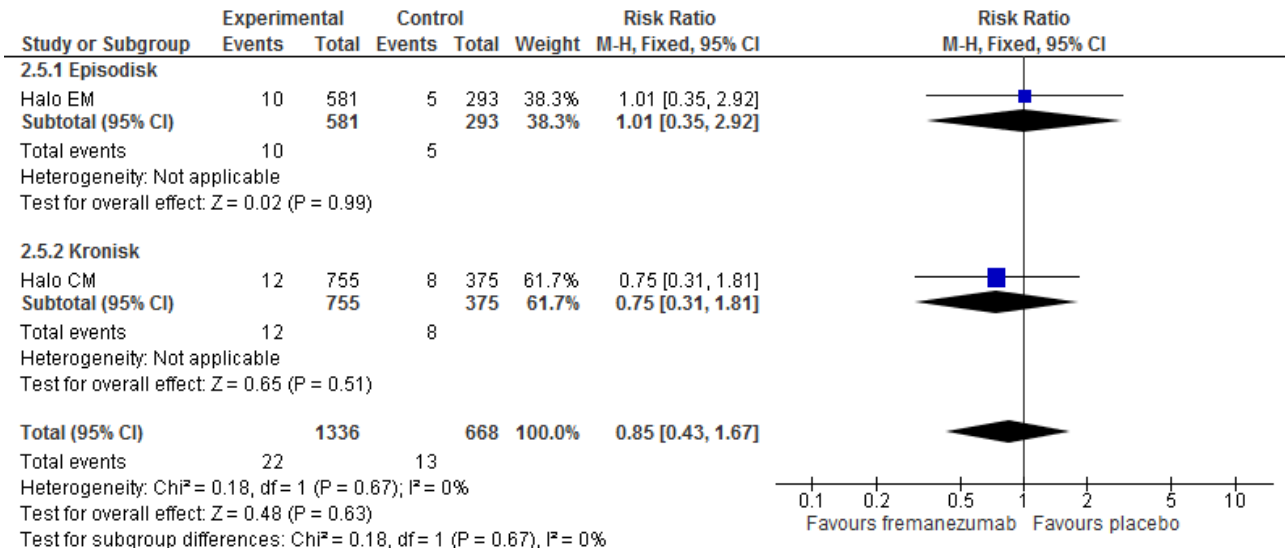
Livskvalitet



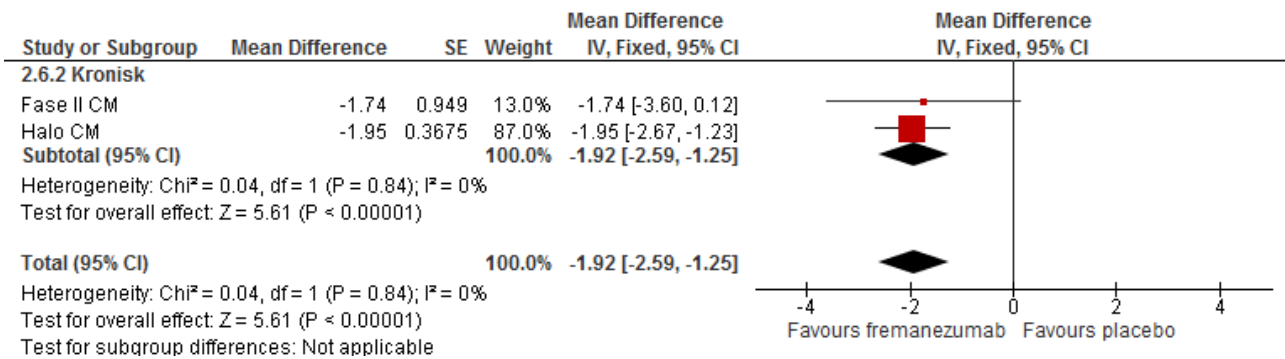
Anfaldssværhedsgrad



Bivirkninger



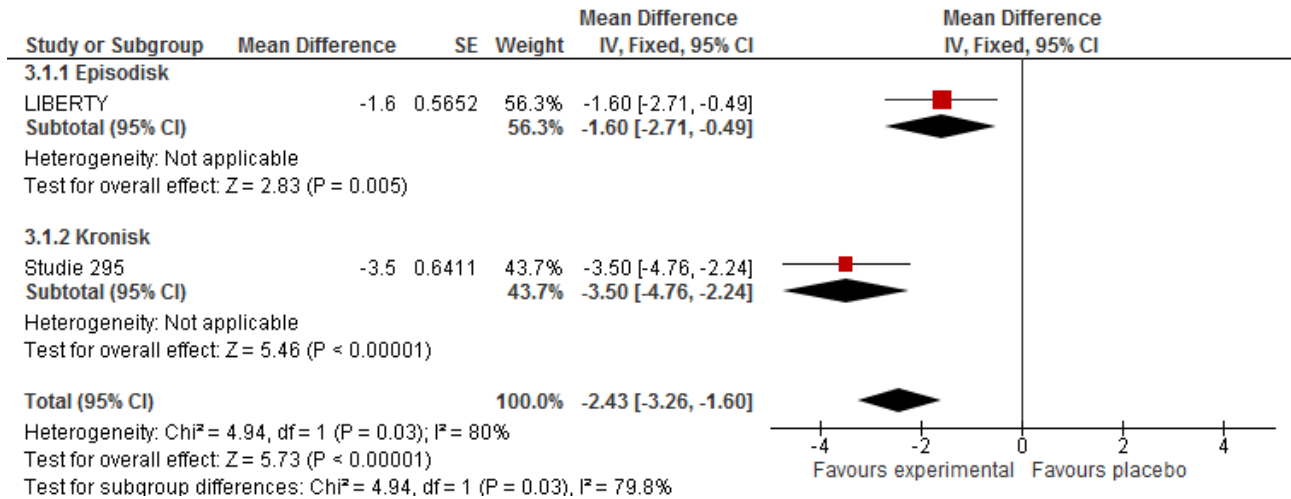
Frekvens af hovedpinedage



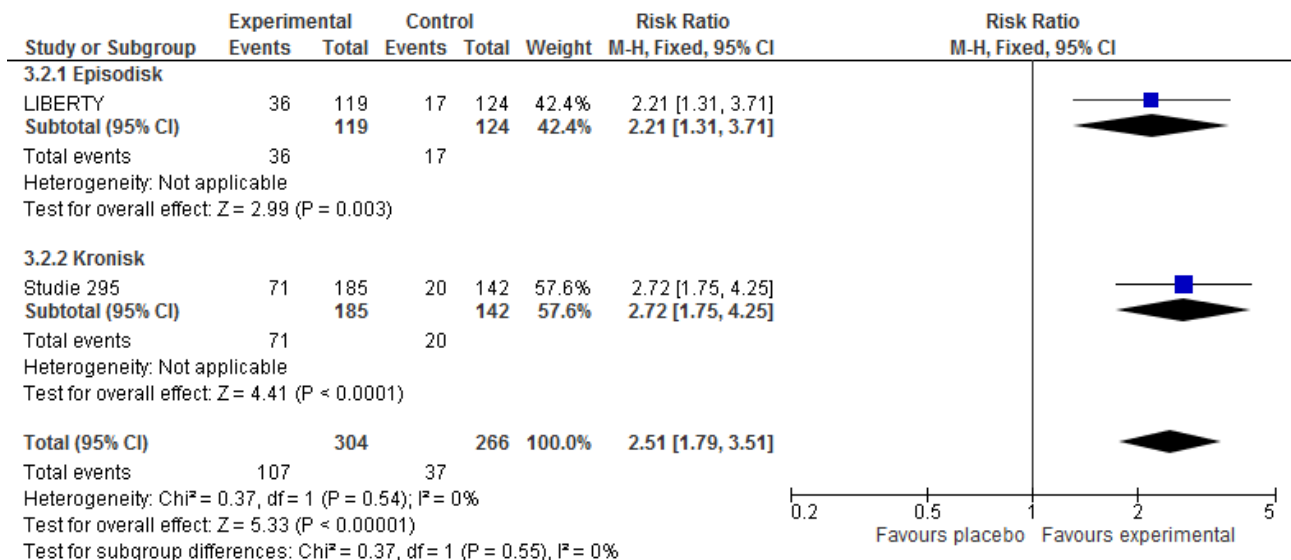
4. Metaanalyser baseret på placebokontrollerede studier for patienter med minimum 4 månedlige migrænedage som har oplevet behandlingssvigt på minimum 2 tidligere forebyggende behandlinger.

Erenumab

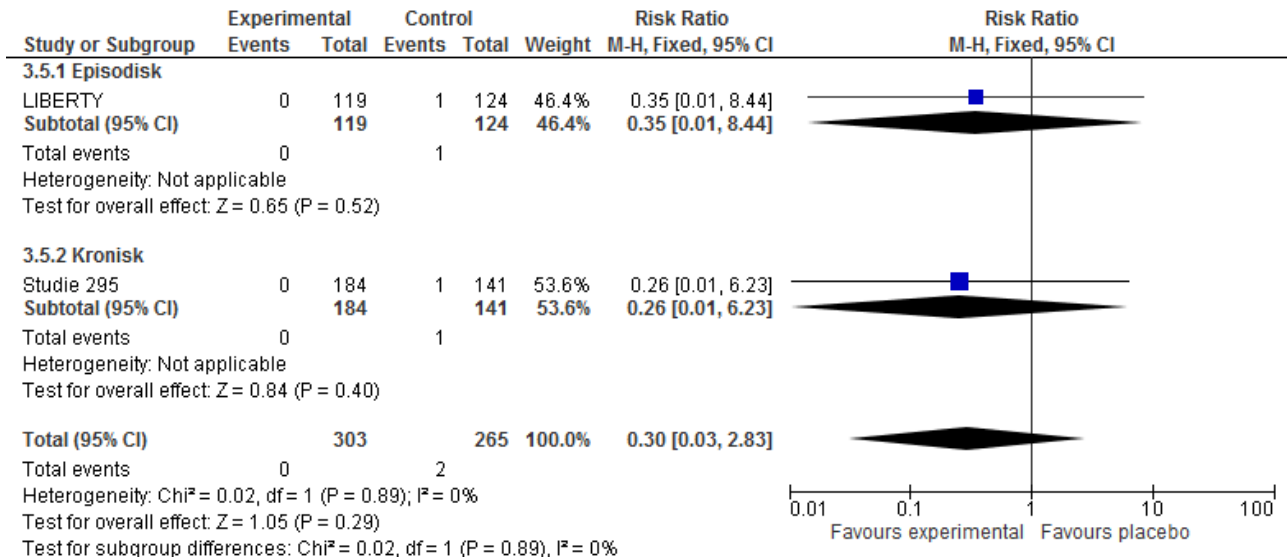
Reduktion af månedlige migrænedage



50 % responderrate

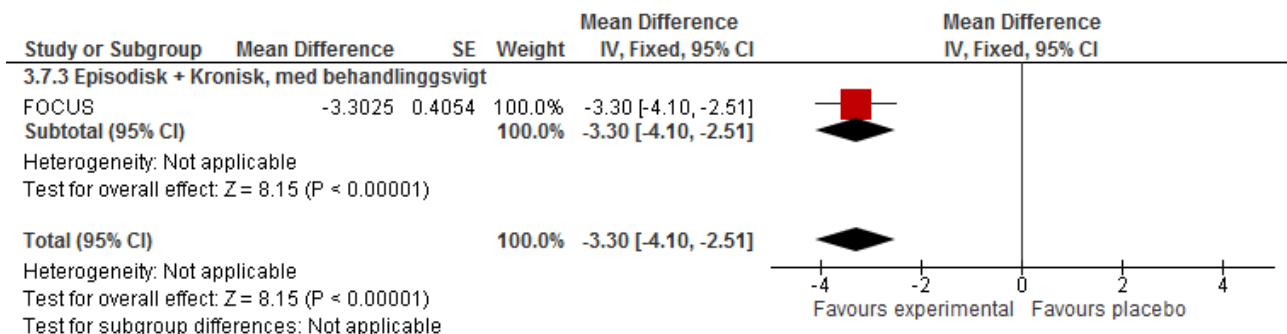


Bivirkninger

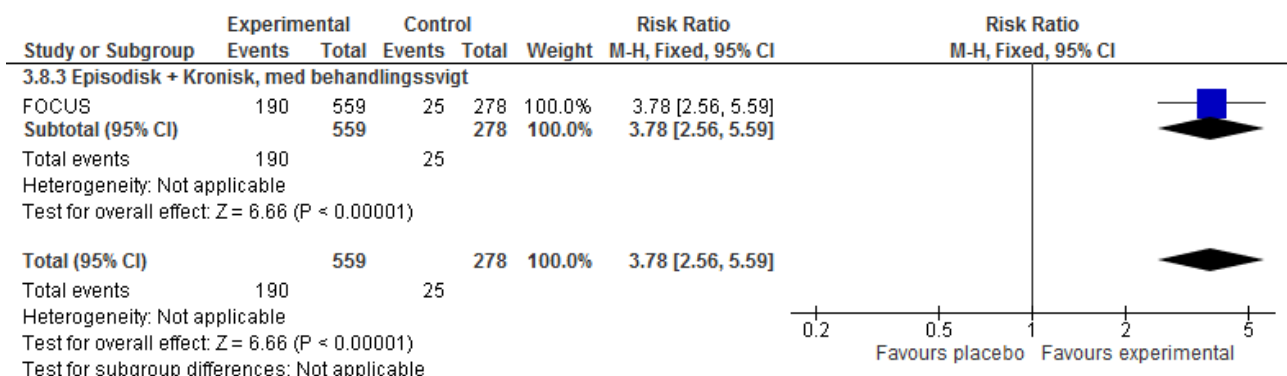


Fremanezumab

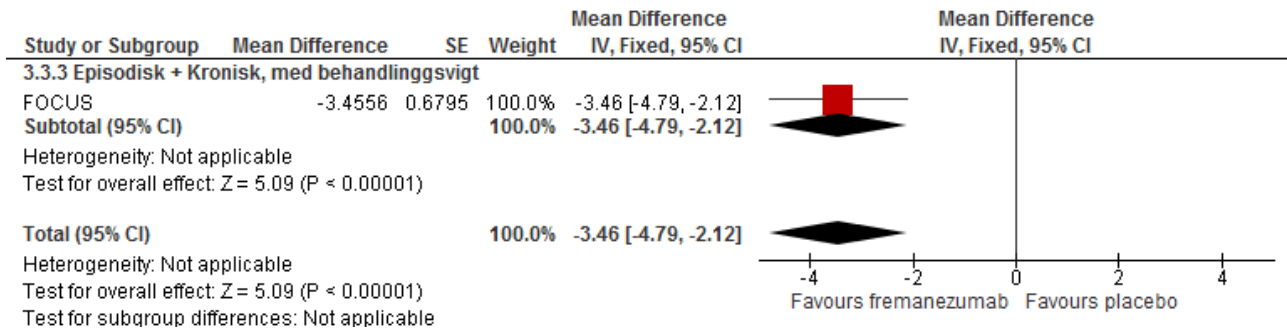
Reduktion af månedlige migrænedage



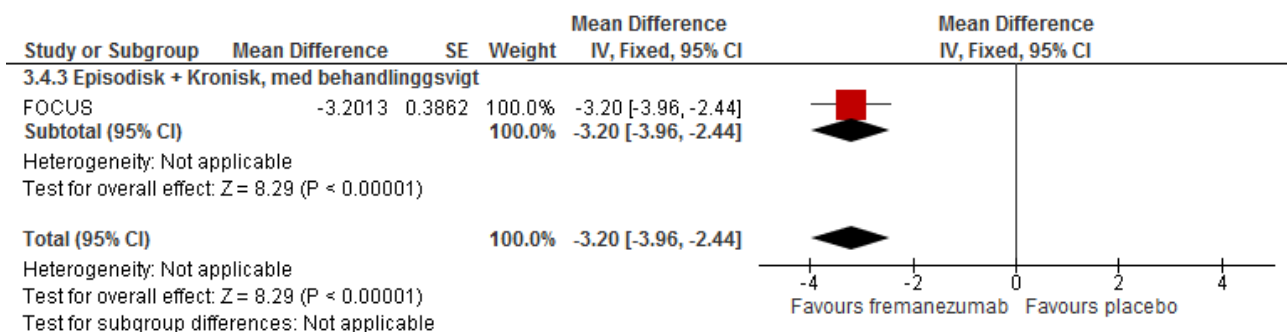
50 % responderrate



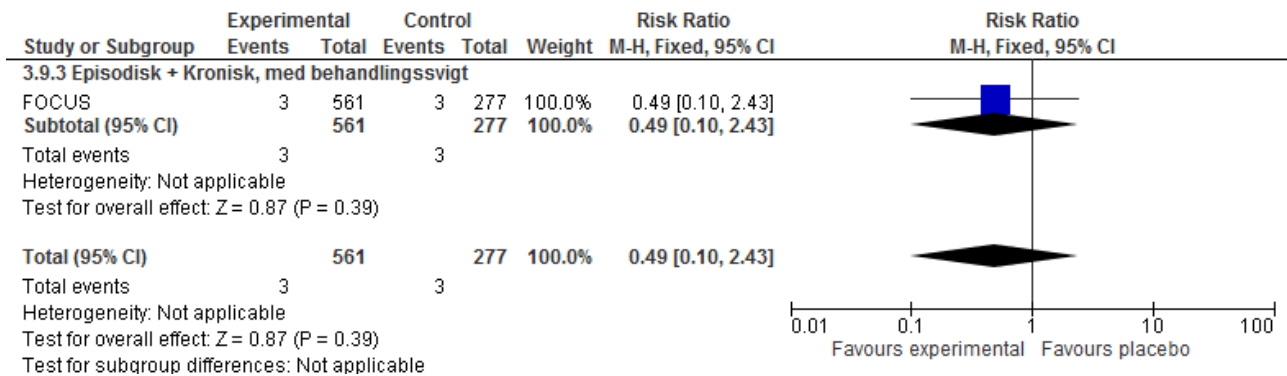
Livskvalitet



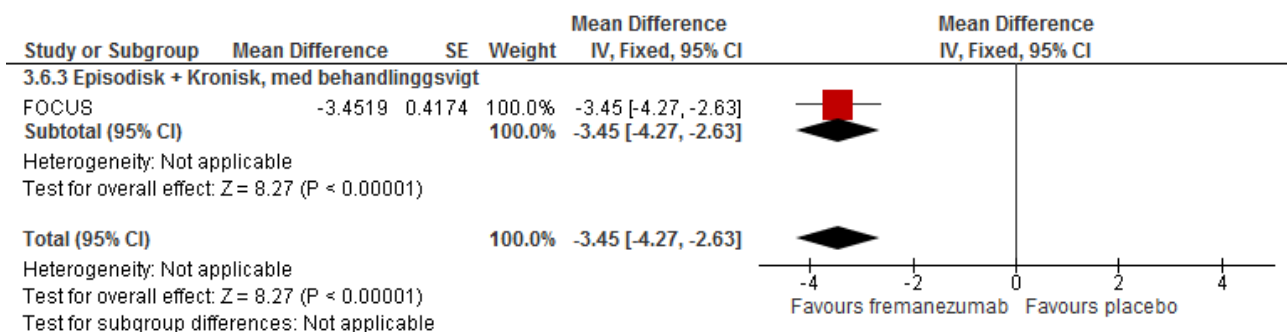
Anfaldssværhedsgrad



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]	-