

Baggrund for  
Medicinrådets anbefaling  
vedrørende erenumab  
som mulig  
standardbehandling til  
forebyggelse af migræne

### Om Medicinrådet

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

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

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

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

### Om anbefalingen

Anbefalingen er Medicinrådets vurdering af, om omkostningerne ved behandling lægemidlet er rimelige i forhold til lægemidlets kliniske værdi.

Lægemidlet vurderes efter Metodehåndbog for Medicinrådets arbejde med at udarbejde fælles regionale vurderinger af nye lægemidlers og nye indikationers kliniske merværdi – version 1. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

### Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	10. april 2019
Dokumentnummer	47594
Versionsnummer	1.0

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019

## Indhold

1	Lægemiddelinformationer .....	3
2	Medicinrådets anbefaling.....	3
3	Formål.....	4
4	Baggrund.....	4
4.1	Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering.....	4
5	Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi .....	5
6	Høring.....	5
7	Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag .....	5
8	Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed.....	6
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	7
10	Versionslog .....	8
11	Bilag.....	9

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådet **anbefaler** erenumab som mulig standardbehandling til forebyggelse af migræne hos patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum, som et alternativ til behandling med botulinum type A toxin.

Medicinrådet finder, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder for denne population. Medicinrådet har desuden lagt vægt på den enklere administration i form af subkutane injektioner med erenumab sammenlignet med de intramuskulære injektioner ved behandling med botulinum type A toxin.

Medicinrådet **anbefaler ikke** erenumab som mulig standardbehandling til forebyggelse af migræne hos patienter med episodisk migræne med mindst fire migrænedage pr. måned uanset eventuelle tidligere behandlingssvigt med andre forebyggende behandlinger.

Medicinrådet finder ikke, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder for denne population.

Medicinrådet **anbefaler ikke** erenumab som mulig standardbehandling til forebyggelse af migræne hos patienter med kronisk migræne, og som ikke har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.

Medicinrådet finder ikke, at der er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi som lægemidlet tilbyder for denne population.

De kliniske spørgsmål, som ligger til grund for anbefalingen, er som følger:

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

### 3 Formål

Formålet med baggrund for Medicinrådets anbefaling vedrørende erenumab som mulig standardbehandling til forebyggelse af migræne er at skabe gennemsigtighed om det materiale, der ligger til grund for Medicinrådets anbefaling.

### 4 Baggrund

Migrænehovedpine kendetegnes ved anfaldsvis hovedpine. Lidelsen er sandsynligvis en genetisk disponeret sygdom, der involverer både nerver og blodkar i hovedet. Calcitonin genrelateret protein [CGRP] menes at spille en væsentlig rolle og er muligvis en forårsagende faktor for sygdommen. De egentlige årsager til migræne kendes ikke med sikkerhed.

Migræne inddeles i ”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.

Erenumab er indiceret til forebyggelse af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage. Erenumab hæmmer CGRP-receptoren, hvilket medfører en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion samt hæmning af smertesignaler.

Der findes ingen øvre grænse for antal migrænedage i indikationen for erenumab, som således har indikation for både episodisk og kronisk migræne.

Yderligere baggrundsinformation findes i ”Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af erenumab til forebyggende behandling af migræne” (bilag 6).

#### 4.1 Sagsbehandlingstid og proces for Medicinrådets vurdering

Medicinrådet modtog den endelige ansøgning om erenumab fra Novartis den 29. januar 2019.

Medicinrådet har gennemført vurderingen af erenumab på 10 uger og 1 dag, opgjort fra modtagelsen af den endelige ansøgning.

## 5 Medicinrådets vurdering af samlet klinisk merværdi

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

1. Til patienter med både episodisk og kronisk migræne og uden tidligere behandlingssvigt **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med propranolol (lav evidenskvalitet) og candesartancilexetil (meget lav evidenskvalitet), **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med lisinopril (meget lav evidenskvalitet), og en **lille klinisk merværdi** i forhold til topiramat (lav evidenskvalitet).
2. Til patienter med både episodisk og kronisk migræne og behandlingssvigt med to tidligere forebyggende behandlinger inden for to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med amitriptylin og valproat (meget lav evidenskvalitet).
3. Til patienter med kronisk migræne og behandlingssvigt med to tidligere forebyggende behandlinger inden for to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika), en **lille klinisk merværdi** sammenlignet med botulinum type A toxin.

## 6 Høring

Novartis har den 20. marts 2019 indsendt deres høringssvar til vurderingsrapporten, hvori de udtrykker deres enighed med Medicinrådet i vurderingen af den kliniske merværdi for erenumab i forhold til alle komparatorerne under de tre kliniske spørgsmål.

Novartis påpeger, at de i den foreløbige samt endelige ansøgning for erenumab foreslog, at erenumab først bør komme i betragtning, når mindst to af de eksisterende lægemidler til forebyggende behandling af migræne havde været forsøgt og fejlet.

Novartis foreslår derfor fortsat, til trods for den lille kliniske merværdi sammenlignet med topiramat, at erenumab først overvejes som behandlingsmulighed efter mindst to behandlingssvigt.

Høringssvaret gav ikke anledning til at ændre Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi. Høringssvaret er vedlagt som bilag 3.

## 7 Resumé af økonomisk beslutningsgrundlag

Behandling med erenumab er forbundet med meromkostninger sammenlignet med alle komparatorer.

Meromkostningerne er primært drevet af lægemiddelomkostningerne for erenumab og i mindre grad bestemt af det antagede patientforløb. Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

Amgros vurderer, at der ikke er et rimeligt forhold mellem de inkrementelle omkostninger og den kliniske merværdi for erenumab som mulig standardbehandling til patienter med migræne sammenlignet med behandling med betablokkere, candesartan, valproat eller amitriptylin.

Amgros vurderer, at der er et rimeligt forhold mellem de inkrementelle omkostninger og den kliniske merværdi for erenumab som mulig standardbehandling til patienter med migræne sammenlignet med behandling med topiramat og botulinum type A toxin.

I forhold til sammenligningen af meromkostninger af erenumab i forhold til topiramat vurderer Medicinrådet, at der ikke er et rimeligt forhold mellem meromkostningerne og den kliniske merværdi, som

lægemidlet tilbyder i forhold til denne komparator. Medicinrådet har i denne vurdering lagt vægt på følgende:

- Topiramet er placeret blandt flere førstevalgspræparaterne, hvor der ikke findes en veldefineret rangordning. Dette vanskeliggør en placering af erenumab blandt førstevalgspræparaterne, eftersom erenumab i forhold til de øvrige førstevalgspræparater opnåede enten ingen klinisk merværdi eller ikkedokumenterbar klinisk merværdi.
- Den lille kliniske merværdi for erenumab i forhold til topiramet er kun i mindre udstrækning opnået ved en bedre behandlingseffekt (og skyldes således hovedsageligt en mere gunstig bivirkningsprofil).
- Kun en mindre andel af migrænepatienterne behandles med topiramet. For disse patienter findes en række andre behandlingsalternativer (propranolol, candesartancilexetil eller lisinopril), overfor hvilke erenumab ikke kunne påvise en klinisk merværdi.

Amgros har ikke vurderet forholdet mellem de inkrementelle omkostninger og den kliniske merværdi for erenumab som mulig standardbehandling til patienter med migræne sammenlignet med lisinopril.

## 8 Overvejelser omkring alvorlighed/forsigtighed

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at inddrage andre forhold vedrørende alvorlighed eller forsigtighed i anbefalingen.

## 9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

<b>Formand</b>	<b>Indstillet af</b>
Thue Hjortkær Nielsen Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
<b>Medlemmer</b>	<b>Udpeget af</b>
Ana Maria Nan Afdelingslæge	Region Nordjylland
Gharib Ghader Afdelingslæge	Region Midtjylland
Unni Elmer 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 <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
Sekretariatets arbejdsgruppe: Nour Al-Hussainy (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)



## 10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.

## 11 Bilag

### Bilagsliste:

- Amgros' beslutningsgrundlag for erenumab
- Amgros' sundhedsøkonomiske analyse for erenumab
- Ansøgers høringssvar vedr. erenumab
- Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for erenumab til forebyggende behandling af migræne – vers. 1.1
- Ansøgers endelige ansøgning vedr. erenumab
- Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for erenumab til forebyggende behandling af migræne – vers. 1.0

## Beslutningsgrundlag til Medicinrådet

Dette dokument er Amgros' vurdering af erenumab (Aimovig) til forebyggende behandling af migræne. Vurderingen er baseret på lægemidlets gennemsnitlige inkrementelle omkostninger (baseret på SAIP) sammenholdt med Medicinrådets vurdering af den kliniske merværdi.

Dato for Medicinrådsbeslutning	10-04-2019
Firma	Novartis Healthcare A/S (ansøger)
Lægemiddel	Erenumab (Aimovig)
Indikation	Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage.

### Amgros' vurdering

- Amgros vurderer, at der **ikke** et rimeligt forhold mellem de inkrementelle omkostninger og den kliniske merværdi for erenumab (Aimovig) som mulig standardbehandling til patienter med migræne sammenlignet med behandling med betablokkere, candesartan, valproat og amitriptylin.
- Amgros vurderer, at der **er** et rimeligt forhold mellem de inkrementelle omkostninger og den kliniske merværdi for erenumab (Aimovig) som mulig standardbehandling til patienter med migræne sammenlignet med behandling med topiramet og Botox.
- Amgros har **ikke** vurderet forholdet mellem de inkrementelle omkostninger og den kliniske merværdi for erenumab (Aimovig) som mulig standardbehandling til patienter med migræne sammenlignet med lisinopril.

### Overordnet konklusion

Medicinrådet har vurderet, at erenumab (Aimovig) sammenlignet med de mulige komparatorer giver:

- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med propranolol
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med candesartan
- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med topiramet

- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med lisinopril
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med amitriptylin
- **Ingen klinisk merværdi** sammenlignet med valproat
- **Lille klinisk merværdi** sammenlignet med Botox

Behandling med erenumab (Aimovig) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med alle komparatorer. Amgros vurderer, at forholdet mellem klinisk merværdi og omkostning **ikke** er rimeligt sammenlignet med betablokkere, candesartan, valproat og amitriptylin. Amgros vurderer desuden, at der **er** et rimeligt forhold mellem klinisk merværdi og omkostning sammenlignet med topiramet og Botox.

På baggrund af en manglende økonomisk ansøgning angående sammenligningen med lisinopril, har Amgros **ikke** vurderet forholdet mellem den kliniske merværdi og omkostningerne i denne sammenligning.

Konklusionen er baseret på SAIP for erenumab (Aimovig).

## Andre overvejelser

I forbindelse med denne ansøgning har Amgros indgået en aftale med ansøger om indkøb af erenumab (Aimovig) til en pris, der er lavere end AIP. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## Konklusion for populationen

Tabel 1 Merværdi, meromkostninger og Amgros' vurdering (baseret på SAIP)

Population	Komparator	Merværdi	Usikkerhed for klinisk merværdi	Amgros' konklusion om forholdet mellem meromkostninger og merværdi
<b>P1:</b> Forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage per måned	Betablokker	Ingen klinisk merværdi	Lav	Ikke rimeligt
	Candesartan	Ingen klinisk merværdi	Meget lav	Ikke rimeligt
	Topiramal	Lille klinisk merværdi	Lav	Rimeligt
	Lisinopril	Ikkedokumenterbar klinisk merværdi	Meget lav	Ikke vurderet
<b>P2:</b> Forebyggelse af migræne hos patienter, der har mindst fire migrænedage per måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger	Amitriptylin	Ingen klinisk merværdi	Meget lav	Ikke rimeligt
	Valproat	Ingen klinisk merværdi	Meget lav	Ikke rimeligt
<b>P3:</b> 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	Botox	Lille klinisk merværdi	Meget lav	Rimeligt

## Supplerende informationer (resumé af resultaterne fra afrapporteringen)

### Konklusion på omkostnings- og budgetkonsekvensanalyserne

Amgros' afrapportering af omkostnings- og budgetkonsekvensanalyser er baseret på SAIP for erenumab (Aimovig). Resultatet fra Amgros' afrapportering på omkostningsanalyserne er gengivet i det følgende. For uddybende gennemgang af analyse og resultater henvises til afrapporteringen på <http://www.amgros.dk>.

### Amgros' afrapportering - Inkrementelle omkostninger per patient (SAIP)

Behandling med erenumab (Aimovig) er forbundet med meromkostninger sammenlignet med behandling med alle komparatorer.

I tabel 2 og tabel 3 ses de inkrementelle omkostninger for erenumab (Aimovig) og komparatorer.

Amgros' hovedanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger per patient for P1 og P2 erenumab (Aimovig) sammenlignet med et behandlingsmix af betablokkere, candesartan, topiramat, valproat og amitriptylin på ca. [REDACTED] over 5 år.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for P1 og P2 for erenumab (Aimovig) ca. 250.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 260.000 DKK per patient over 5 år.

Tabel 2: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen med betablokkere, candesartan, topiramat, valproat og amitriptylin (P1 og P2), DKK, SAIP.

	Erenumab (Aimovig)	Komparatorer	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	54.207	44.486	9.722
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

For P3 resulterer Amgros' hovedanalyse i inkrementelle omkostninger per patient for erenumab (Aimovig) sammenlignet med Botox på ca. [REDACTED] over 5 år.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for P3 for erenumab (Aimovig) ca. 250.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 145.000 DKK per patient over 5 år.

Tabel 3: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen med Botox (P3), DKK

	Erenumab (Aimovig)	Komparatorer	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	54.207	87.734	-33.527
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Amgros' afrapportering – Budgetkonsekvenser (SAIP)

Amgros vurderer, at anbefaling af erenumab (Aimovig) som mulig standardbehandling vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] per år. Analysen inkluderer patienter, der har oplevet to eller flere behandlingsophør og er tilknyttet et hovedpinecenter. Hvis analysen udarbejdes med alle rekommanderede patienter på alle hospitalsafdelinger, vil det resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] per år.

Hvis budgetkonsekvensanalysen udføres på baggrund af AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. 15-20 mio. DKK per år. Hvis analysen udarbejdes i AIP med alle rekommanderede patienter på alle hospitalsafdelinger, vil det resultere i budgetkonsekvenser på ca. 25-30 mio. DKK per år.

---

# ERENUMAB (AIMOVIG)

---

FOREBYGGENDE BEHANDLING AF MIGRÆNE

# OPSUMMERING

## Baggrund

Erenumab (Aimovig) er indiceret til forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage. Omkring 5.000-6.000 patienter kandiderer årligt til behandling af den ansøgte indikation i Danmark. Amgros' vurdering tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af Novartis Healthcare A/S.

## Analyse

I analysen estimeres de inkrementelle omkostninger forbundet med behandling med erenumab (Aimovig) sammenlignet med betablokkere, candesartan og topiramet (P1), valproat og amitriptylin (P2) og Botox (P3) som forebyggende behandling af patienter med migræne. Ansøger har valgt ikke at estimere de inkrementelle omkostninger per patient ved brug af erenumab (Aimovig) for P1 og P2 separat, men har samlet denne population i én analyse.

## Inkrementelle omkostninger og budgetkonsekvenser

Amgros har vurderet de inkrementelle omkostninger per patient ved brug af erenumab (Aimovig) sammenlignet med komparatorer. De inkrementelle omkostninger er angivet i AIP.

I scenariet Amgros mener er mest sandsynligt, er de gennemsnitlige meromkostninger over 5 år for erenumab (Aimovig) følgende for hhv. P1 + P2 og P3:

- P1 + P2: Ca. [REDACTED]
- P3: Ca. [REDACTED]

Hvis analysen udføres med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger til sammenligning 260.000 DKK per patient for P1 og P2 og 145.000 DKK per patient for P3.

Amgros vurderer, at budgetkonsekvenserne for regionerne per år ved anbefaling af erenumab (Aimovig) som standardbehandling vil være ca. [REDACTED]. Hvis analysen udføres med AIP, er budgetkonsekvenser ca. 15-20 mio. DKK om året. [REDACTED]

## Konklusion

Behandling med erenumab (Aimovig) er forbundet med betydelige meromkostninger sammenlignet med behandling med et behandlingsmix med betablokkere, candesartan og topiramet (P1) og valproat og amitriptylin (P2). Behandling med erenumab (Aimovig) er sammenlignet med Botox ligeledes forbundet med inkrementelle omkostninger af betydelig størrelse. De inkrementelle omkostninger er næsten udelukkende drevet af lægemiddelomkostningerne for erenumab (Aimovig), ved sammenligning med både P1 og P2 og Botox.



## Liste over forkortelser

AIP	Apotekernes indkøbspris
CGRP	Calcitonin genrelaterede protein
DKK	Danske kroner
DRG	Diagnose Relaterede Grupper
SAIP	Sygehusapotekernes indkøbspris

# INDHOLD

---

<b>Opsummering</b>	<b>2</b>
Liste over forkortelser	3

---

<b>1 Baggrund</b>	<b>6</b>
1.1 Problemstilling	6
1.2 Patientpopulation	6
1.3 Nuværende behandling	7
1.4 Behandling med erenumab (Aimovig)	7
1.4.1 Komparator	8
1.5 Medicinrådets kliniske spørgsmål	8

---

<b>2 Vurdering af indsendt økonomisk analyse</b>	<b>9</b>
2.1 Model, metode og forudsætninger	9
2.1.1 Modelbeskrivelse	9
2.1.2 Analyseperspektiv	10
2.1.3 Omkostninger	10
Hospitalsomkostninger	11

---

<b>3 Resultater</b>	<b>12</b>
3.1 Ansøgers hovedanalyse	12
3.2 Amgros' hovedanalyse	12
3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse	12
3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse	13
3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser	14
Behandlingsstop	14
Dosisskift	14
Behandlingsstop og dosisskift	14

---

<b>4 Budgetkonsekvenser</b>	<b>15</b>
4.1 Ansøgers estimater	15
4.1.1 Patientpopulation og markedsandel	15
4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser	16
4.1.3 Følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenser	17
4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser	17
4.2.1 Amgros' estimat af patientantal	17
4.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenser	19

---

<b>5 Diskussion</b>	<b>20</b>
---------------------	-----------

<b>6 Referencer</b>	<b>21</b>
---------------------	-----------

# LOG

Ansøgning	
Lægemiddelfirma:	Novartis Healthcare A/S
Handelsnavn:	Aimovig
Generisk navn:	Erenumab
Indikation:	Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage.
ATC-kode:	N02CX07

Proces	
Ansøgning modtaget hos Amgros:	06-02-2019
Endelig rapport færdig:	27-03-2019
Sagsbehandlingstid fra endelig ansøgning:	49 dage
Arbejdsgruppe:	<b>Line Brøns Jensen</b> Louise Greve Dal Pernille Winther Johansen Lianna Christensen Mark Friborg

Priser
Denne rapport bygger på analyser udført på baggrund sygehusapotekernes indkøbspriser (SAIP). Enkelte steder er analysens resultat yderligere angivet på baggrund af listepriser (AIP).

# 1 BAGGRUND

Erenumab (Aimogvig) er indiceret som forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage. Novartis Healthcare A/S (herefter omtalt som ansøger) er markedsføringstilladelsesindehaver af erenumab (Aimovig) og har den 06.02.2019 indsendt en ansøgning til Medicinrådet om anbefaling af erenumab (Aimovig) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. Som et led i denne ansøgning vurderer Amgros, på vegne af Medicinrådet de økonomiske analyser, ansøger har sendt som en del af den samlede ansøgning til Medicinrådet. Denne rapport er Amgros' vurdering af de fremsendte økonomiske analyser (herefter omtalt som analysen).



## 1.1 Problemstilling

Formålet med analysen er at estimere de inkrementelle omkostninger forbundet med forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migræne dage, i form af de gennemsnitlige inkrementelle omkostninger per patient og de samlede budgetkonsekvenser for regionerne ved anbefaling af erenumab (Aimovig) som standardbehandling på danske hospitaler af den nævnte indikation. I analyserne sammenlignes behandling med erenumab (Aimovig) med behandling med betablokker, candesartan, topiramet (P1) og valproat og amitriptylin (P2) og Botox (P3).



## 1.2 Patientpopulation

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 (1).

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, hvor calcitonin genrelaterede protein (CGRP)-signalering menes at være væsentlig og muligvis forårsagende faktor i sygdomsmekanismen. De egentlige årsager til migræne kendes ikke med sikkerhed (1).

I klinisk praksis skelnes 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).

I kliniske studier anvender man ofte en anden inddeling af migræne, nemlig "episodisk" og "kronisk" migræne. "Episodisk" migræne er defineret ved < 15 migrænedage om måneden, 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 (1).

Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom. 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. De fleste behandles i primærsektoren, men ved utilfredsstillende behandlingseffekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklinik/-center på hospitalet (1).

Fagudvalget vedr. migræne vurderer, at antallet af patienter, der bliver behandlet for migræne på de danske hospitaler, er i omegnen af ca. 5.000-6.000 patienter, men at der ikke findes endelige opgørelser over totalt antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklinikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne for forebyggende migrænebehandling (1).

## 1.3 Nuværende behandling

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

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 (1).

Lægemidler, der er godkendt til forebyggende behandling af migræne i Danmark, er: metoprolol/propranolol (betablokkere), flunarizin (calciumantagonist), topiramamat (antiepileptika), pizotifen (aminantagonist), clonidin (alfa2-receptor- samt imidazolinreceptoragonist) samt amitriptylin (tricyklisk antidepressivum). Derudover er Botox godkendt til patienter med kronisk migræne. Ikke alle lægemidler, der fremgår af de eksisterende danske behandlingsvejledninger, er blevet godkendt til forebyggelse af migræne, men bruges til formålet som ”off-label” (ikke-godkendt til indikationen) (1).

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

Betablokkere (metoprolol/propranolol) opfattes som førstevalgspræparater. Det er fagudvalgets skøn, at topiramamat og de to ”off-label”-præparater candesartancilexetil og lisinopril anvendes i så stor udstrækning, at de sammen med betablokkere udgør førstevalgspræparaterne ved forebyggende behandling af migræne (1).

Ved behandlingssvigt (enten i form af suboptimal effekt eller uacceptable bivirkninger) eller kontraindikationer tilbydes patienterne typisk behandling med amitriptylin eller valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt Botox – som andenvælgpræparater (1). Ved behandlingssvigt/kontraindikationer mod andenvælgpræparater kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt pga. mindre gunstig bivirkningsprofil, f.eks. lamotrigin og pizotifen (1).

## 1.4 Behandling med erenumab (Aimovig)

### Indikation

Erenumab (Aimovig) er indiceret til forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage (2).

### Virkningsmekanisme

CGRP er et protein knyttet til nervesystemet, der via CGRP-receptoren medfører overføring af smertesignaler, karudvidelse samt neurologisk medieret immunreaktion i hovedets nerver/blodkar. Erenumab er et fuldt humant monoklonalt antistof, som hæmmer CGRP-receptoren og dermed medfører en hæmning af den CGRP-inducerede karudvidelse, reduktion af den neurologisk medierede immunreaktion samt hæmning af smertesignaler (1).

### Dosering

Erenumabs anbefalede dosis er 70 mg hver 4. uge, men nogle patienter har gavn af 140 mg hver 4. uge. Erenumab kan efter oplæring selvadministreres (1).

### 1.4.1 Komparator

Medicinerådet har defineret komparatorer som et behandlingsmix med betablokkere (metolol/propranolol), lisinopril, candesartancilexetil og topiramat for patienter med migræne, der har mindst fire migrænedage per måned (P1) og et behandlingsmix med TCA (amitriptylin/nortriptylin) og valproat til patienter med migræne, der har mindst fire migrænedag per måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (P2), og Botox som komparator til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (P3), se tabel 1.

Tabel 1: Definerede populationer og komparatorer

Population	Komparator
<b>P1:</b> Patienter, der har mindst fire migrænedage per måned.	Betablokkere Lisinopril Candesartancilexetil Topiramat
<b>P2:</b> Patienter, der har mindst fire migrænedage per måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger.	TCA (amitriptylin/nortriptylin) Valproat
<b>P3:</b> 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.	Botox

## 1.5 Medicinerådets kliniske spørgsmål

Medicinerådet har vurderet den kliniske merværdi af erenumab (Aimovig) som forebyggende behandling for følgende populationer:

- **P1:** Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med migræne, der har mindst fire migrænedage per måned sammenlignet med eksisterende standardbehandling? (1)
- **P2:** Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med migræne, der har mindst fire migrænedage per måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med eksisterende standardbehandling? (1)
- **P3:** Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med Botox? (1)

## 2 VURDERING AF INDSENDT ØKONOMISK ANALYSE

I analyserne af inkrementelle omkostninger per patient sammenlignes behandling med erenumab (Aimovig) med behandling med betablokker, candesartan og topiramet (P1) samt valproat og amitriptylin (P2), og Botox (P3). Ansøger har indsendt to omkostningsanalyser; en for P1 og P2 og en for P3. Ansøger har valgt ikke at inkludere en sammenligning af erenumab (Aimovig) med lisinopril i P1. Dette begrundes med, at det ikke har været muligt for ansøger at lave en klinisk sammenligning for erenumab (Aimovig) og lisinopril, da litteratursøgningen ikke fandt relevante kliniske studier at baserer sammenligningen på.

Amgros havde flere indvendinger mod den initiale model, som ansøger indsendte. Dette er den anden model, som ansøger har indsendt til Amgros i forbindelse med vurderingen. Det er kun den seneste indsendte model, som præsenteres herunder.

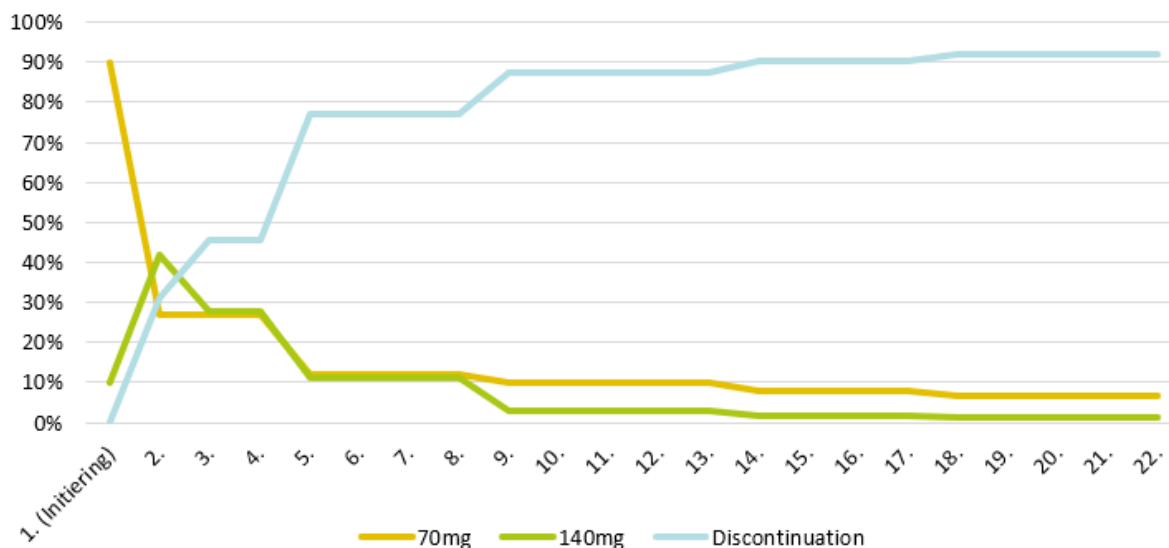
### 2.1 Model, metode og forudsætninger

#### 2.1.1 Modelbeskrivelse

Ansøger har indsendt en simpel omkostningsanalyse, der inkluderer lægemiddelomkostninger samt hospitalsomkostninger forbundet med kontrolbesøg og udlevering af lægemidler.

Ansøger antager, at patienter kan skifte dosis på erenumab (Aimovig) hver 12. uge i forbindelse med kontrolbesøg. Ansøger antager desuden, at patienter kan stoppe deres behandling ved samme kontrolbesøg.

Ansøger har adspurgt kliniske eksperter om at estimere andelen af patienter, der skifter dosis og stopper behandling. Ansøger antager således, at 90% af patienterne starter på 70 mg erenumab (Aimovig), mens de resterende 10% starter på 140 mg. I figur 1 ses ansøgers estimater over patientforløb over tid.



Figur 1: Patientforløb for erenumab over perioder á 12 uger

Ansøger antager desuden, at patienter i behandling med én af komparatorerne forbliver i behandling over hele tidshorizonten.

I analysen estimeres de gennemsnitlige omkostninger per patient der behandles med erenumab (Aimovig) sammenlignet med betablokker, candesartan og topiramet (P1) samt valproat og amitriptylin (P2), og Botox (P3). Analysen medtager omkostninger til lægemidler og hospitalsomkostninger for en periode på fem år.

### **Amgros' vurdering**

Ansøgers model er meget forsimplet i forhold til det pågældende sygdomsforløb.

Modellen drives i høj grad af klinikerestimer, blandt andet i forhold til patientforløb, der er forbundet med stor usikkerhed. Antagelserne betyder, at knapt halvdelen af patienterne er stoppet på behandling med erenumab (Aimovig) efter ca. 6 måneder, og ca. 90% estimeres at have stoppet behandlingen ved udgangen af år 3, hvilket muligvis er højt sat og dermed underestimerer omkostningerne forbundet med forebyggende behandling med erenumab (Aimovig).

*Amgros accepterer ansøgers overordnede modeltilgang, men udarbejder følsomhedsanalyser, der undersøger usikkerheden i antagelserne omkring patientforløb.*

### **2.1.2 Analyseperspektiv**

Ansøger har indsendt en omkostningsanalyse med et begrænset samfundsperspektiv. Analysen har en tidshorisont på 5 år. Omkostninger der ligger efter det første år, er diskonteret med en faktor på 4 % for en opsummering i ansøgers model.

### **Amgros' vurdering**

*Analysens begrænsede samfundsperspektiv og valg af tidshorisont er i tråd med Amgros' retningslinjer. Amgros tilføjer diskontering til alle omkostninger, der ligger efter det første behandlingsår.*



### **2.1.3 Omkostninger**

Det følgende afsnit om omkostninger redegøres for hvordan og hvilke omkostninger ansøger har inkluderet i analysen.

#### **Lægemiddelomkostninger**

Ansøger har anvendt doser baseret på produktresuméet for erenumab (Aimovig) (2). Det betyder, at patienter modtager 70 mg erenumab (Aimovig) subkutan hver 4. uge. Dosis kan øges til 140 mg hos nogle patienter.

Ansøger har for komparatorer anvendt daglige doser fra pro.medicin.dk. For mange af komparatorerne har ansøger konservativt anvendt den laveste anbefalede dosis i deres beregninger. For amitriptylin og Botox har ansøger dog valgt den højeste anbefalede dosis.

Lægemiddelpriserne er fra Amgros, se tabel 3.



Tabel 2: Anvendte lægemiddelpriser, SAIP (marts 2018)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Årlig omkostning [DKK]
Erenumab (Aimovig)	70 mg	1 stk.	██████	██████
	140 mg	1 stk.	██████	██████
Metoprolol	50 mg	100 stk.	██████	██████
Candesartan	16 mg	98 stk.	██████	██████
Topiramet	25 mg	60 stk.	██████	██████
Valproinsyre	500 mg	100 stk.	██████	██████
Amitriptylin	50 mg	100 stk.	██████	██████
Botulinum type A toxin	200 enheder	6 stk.	██████	██████

\*Svarende til 200 enheder i 4,34 injektioner per år

### Amgros' vurdering

Ansøger har anvendt doser i henhold til lægemidlernes produktresuméer. Det undrer dog Amgros, at ansøger har valgt den laveste dose for alle komparatorer på nær amitriptylin og Botox. Amgros antager, at begrundelsen for valget af doseringen af Botox skyldes de tilgængelige pakningsstørrelser. For amitriptylin ændrer Amgros doseringen, så denne også er den lavest mulige angivet i lægemidlet produktresumé.

Amgros vurderer, at ansøgers tilgang er acceptabel, men ændre doseringen af amitriptylin i Amgros' hovedanalyse.

### Hospitalsomkostninger

Ansøger antager, at patienter som selv administrerer lægemidler (alt andet end Botox) får udleveret deres lægemidler på hospitalet og dermed trækker en ressource for medicinudlevering. For Botox-behandling har ansøger anvendt relevante DRG-takster for at prissætte besøg og behandling på hospitalet.

De anvendte takster ses i tabel 3.

Tabel 3: Anvendte hospitalsomkostninger, DKK

Hospitalsomkostning	Enhed	Pris [DKK]	Kilde
Injektion (baseret på Botox)	Per besøg	4.304	DRG-takster: PG12M + BG50A
Udlevering af medicin uden konsultation	Per udlevering	1.778	Region Hovedstadens 2016-takst for udlevering af medicin.

### Amgros' vurdering

Amgros godtager ansøgers tilgang til estimering af disse omkostninger.

## 3 RESULTATER

### 3.1 Ansøgers hovedanalyse

Ansøgers hovedanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger per patient for P1 og P2 erenumab (Aimovig) sammenlignet med et behandlingsmix af metoprolol, candesartan, topiramet, valproat og amitriptylin på ca. [REDACTED] over 5 år.

Ansøger estimerer i hovedanalysen de inkrementelle omkostninger per patient for P3 erenumab (Aimovig) sammenlignet med Botox til at være ca. [REDACTED] over 5 år.

Resultaterne fra ansøgers hovedanalyse præsenteres i tabel 4 og tabel 5 for hhv. P1 og P2, og P3.

Tabel 4: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligningen med metoprolol, candesartan, topiramet, valproat og amitriptylin (P1 og P2), DKK, SAIP.

	Erenumab	Komparatorer	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	58.061	48.190	9.871
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabel 5: Resultatet af ansøgers hovedanalyse for sammenligningen med Botox (P3), DKK, SAIP.

	Erenumab	Komparatorer	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	58.061	94.688	-36.627
<b>Totale omkostninger</b>	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 3.2 Amgros' hovedanalyse

#### 3.2.1 Antagelser i Amgros hovedanalyse

Baseret på Amgros' kritiske vurdering af den tilsendte model, har Amgros udarbejdet sin egen hovedanalyse. Forudsætningerne er som i ansøgers analyse bortset fra følgende:

- Amgros har opdateret de anvendte lægemiddelpriser (se tabel 6)
- Justeret dosis for amitriptylin, så denne også er den laveste mulige på 10 mg

Tabel 6: Amgros' anvendte lægemiddelpriser, SAIP (januar 2019)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris [DKK]	Årlig omkostning [DKK]
Erenumab (Aimovig)	70 mg	1 stk.	██████	██████
	140 mg	1 stk.	██████	██████
Metoprolol	100 mg	100 stk.	██████	██████
Candesartan	16 mg	98 stk.	██████	██████
Topiramet	50 mg	60 stk.	██████	██████
Valproinsyre	1.000 mg	100 stk.	██████	██████
Amitriptylin	10 mg	100 stk.	██████	██████
Botulinum type A toxin	200 enheder	6 stk.	██████	██████

\*Svarende til 200 enheder i 4,34 injektioner per år

### 3.2.2 Resultat af Amgros hovedanalyse

Resultaterne fra Amgros' hovedanalyse præsenteres i tabel 7 og tabel 8.X

Amgros' hovedanalyse resulterer i inkrementelle omkostninger per patient for P1 og P2 erenumab (Aimovig) sammenlignet med et behandlingsmix af metoprolol, candesartan, topiramet, valproat og amitriptylin på ca. ████████ over 5 år.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for P1 og P2 for erenumab (Aimovig) ca. 250.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 260.000 DKK per patient over 5 år.

Tabel 7: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen med metoprolol, candesartan, topiramet, valproat og amitriptylin (P1 og P2), DKK

	Erenumab	Komparatorer	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	54.207	44.486	9.722
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

For P3 resulterer Amgros' hovedanalyse i inkrementelle omkostninger per patient for erenumab (Aimovig) sammenlignet med Botox på ca. ████████ over 5 år.

Hvis analysen udføres på baggrund af AIP, bliver lægemiddelomkostningerne for P3 for erenumab (Aimovig) ca. 250.000 DKK, mens de totale inkrementelle omkostninger bliver ca. 145.000 DKK per patient over 5 år.

For begge populationer skyldes meromkostningerne primært prisen på erenumab (Aimovig).

Tabel 8: Resultatet af Amgros' hovedanalyse for sammenligningen med Botox (P3), DKK

	Erenumab	Komparatorer	Inkrementelle omkostninger
Lægemiddelomkostninger	██████████	██████████	██████████
Hospitalsomkostninger	54.207	87.734	-33.527
<b>Totale omkostninger</b>	██████████	██████████	██████████

### 3.2.3 Amgros' følsomhedsanalyser

Amgros har udarbejdet følsomhedsanalyser, der belyser usikkerheden ved antagelserne om behandlingsstop og dosisskift. Følsomhedsanalyserne beskrives kort herunder.

#### Behandlingsstop

Da en stor andel af patienterne i ansøgers analyse antages at stoppe på behandlingen med erenumab (Aimovig), udarbejder Amgros en følsomhedsanalyse, der ekskludere muligheden for behandlingsstop. Dog vil 36% af patienterne stadig være stoppet på behandlingen efter 5 år, da udregningerne i ansøgers model giver en rest ved dosisskift.

#### Dosisskift

Amgros udarbejder en følsomhedsanalyse, hvor patienter ikke skifter dosis på erenumab (Aimovig) undervejs i behandlingen. Dette vil betyde, at de patienter der begynder på 70 mg erenumab (Aimovig) vil fortsætte på denne dosis, og ligeledes for 140 mg.

#### Behandlingsstop og dosisskift

Denne analyse ekskluderer muligheden for behandlingsstop ved behandling med erenumab (Aimovig), og holder samtidig patienterne på den valgte startdosis uden mulighed for dosisskift.

Tabel 9: Resultater af Amgros' følsomhedsanalyser, DKK, SAIP

Følsomhedsanalyse	P1 + P2	P3
<b>Amgros' hovedanalyse</b>	██████████	██████████
Behandlingsstop ekskluderet	██████████	██████████
Dosisskift ekskluderet	██████████	██████████
Behandlingsstop og dosisskift ekskluderet	██████████	██████████

## 4 BUDGETKONSEKVENSER

Budgetkonsekvenserne per år er baseret på antagelsen om, at erenumab (Aimovig) vil blive anbefalet som standardbehandling. Man ser derfor på to scenarier:

- Erenumab (Aimovig) bliver anbefalet som standardbehandling af Medicinrådet til indikationen, som denne analyse omhandler
- Erenumab (Aimovig) bliver ikke anbefalet som standardbehandling

Budgetkonsekvenserne bliver differencen mellem budgetkonsekvenserne i de to scenarier.

### 4.1 Ansøgers estimater

#### 4.1.1 Patientpopulation og markedsandel

Fagudvalget vedr. migræne under Medicinrådet har i protokollen for denne ansøgning antaget, at der er 5.000-6.000 patienter i behandling for migræne på de danske hospitaler. Fagudvalget skønner desuden at flertallet af disse opfylder kriterierne for forebyggende migræne behandling (1).

Ansøger har valgt at tage udgangspunkt i en population bestående af patienter, der har oplevet to eller flere behandlingsophør og er tilknyttet et hovedpinecenter. Denne population estimerer ansøger til at bestå af 2.400 patienter, hvoraf de fleste er i behandling med topiramat.

Ansøger har adspurgt kliniske eksperter for at estimere patientantal og fordelingen af patienter i behandling med de forskellige lægemidler. Ansøgers estimerede patientantal ses i tabel 10.

Tabel 10: Ansøgers estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Erenumab anbefales som standardbehandling</b>					
Erenumab	242	352	303	296	305
Metoprolol	0	0	0	0	0
Candesartan	0	0	0	0	0
Topiramat	1.264	1.225	1.242	1.245	1.242
Valproat	257	250	253	254	253
Amitriptylin	257	250	253	254	253
Botox	379	324	349	352	348
<b>Erenumab anbefales ikke som standardbehandling</b>					
Erenumab	0	0	0	0	0
Metoprolol	0	0	0	0	0
Candesartan	0	0	0	0	0
Topiramat	1.350	1.350	1.350	1.350	1.350
Valproat	275	275	275	275	275
Amitriptylin	275	275	275	275	275
Botox	500	500	500	500	500

## Amgros' vurdering af estimeret antal patienter

Ansøger har begrænset patientpopulationen til kun at omfatte patienter med to eller flere behandlingsophør, der også er tilknyttet et hovedpinecenter. Amgros vurderer, at dette potentielt underestimerer budgetkonsekvenserne væsentligt. Ansøger har også udarbejdet følsomhedsanalyser, hvor patientpopulationen ændres til at omfatte alle patienter i label, patienter, der har oplevet to eller flere behandlingsophør og patienter med kronisk migræne. Populationerne er forskellige alt efter, om de er knyttet til hovedpinecentre eller alle hospitalsafdelinger, hvilket ansøger også har inkluderet i følsomhedsanalyserne.

Da ansøger har inkluderet følsomhedsanalyser for at belyse usikkerheden ved markedsøtaget, godtager Amgros ansøgers estimerede patientantal, men understreger, at resultaterne bør tolkes ved forsigtighed. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, hvor patientantallet ændres til at inkludere alle patienter, der har oplevet 2 eller flere behandlingsophør og som er tilknyttet alle hospitalsafdelinger.

### 4.1.2 Estimat af budgetkonsekvenser

Ansøger har inkluderet de samme omkostninger i budgetkonsekvensanalysen, som der er inkluderet i omkostningsanalysen dog uden diskontering af omkostninger efter første år.

Med de indlagte antagelser estimerer ansøger, at anvendelse af erenumab (Aimovig) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [redacted] per år for patienter, der har oplevet to eller flere behandlingsophør og er tilknyttet et hovedpinecenter. [redacted]

Ansøgers estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 11. [redacted]

Tabel 11: Ansøgers hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, SAIP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Erenumab anbefales som standardbehandling</b>					
Erenumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Metoprolol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Candesartan	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Topiramate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Valproat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Amitriptylin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Botox	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Total</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Erenumab anbefales ikke som standardbehandling</b>					
Erenumab	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Metoprolol	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Candesartan	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Topiramate	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Valproat	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Amitriptylin	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Botox	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Total</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## Amgros' vurdering

Ansøgers estimater er i overensstemmelse med Amgros' metodevejledning og kan på baggrund heraf godtages. Amgros udarbejder egen budgetkonsekvensanalyse, med opdaterede priser samt ændring i markedsoptag for at belyse konsekvenserne af en større patientpopulation.

### 4.1.3 Følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenser

Ansøger har udarbejdet følsomhedsanalyser af budgetkonsekvensanalysen, der viser budgetkonsekvenserne ved forskellige patientpopulationer.

Resultaterne fra følsomhedsanalyserne ses i tabel 12.

Tabel 12: Ansøgers følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenserne, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, SAIP

Patientpopulation	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Ansøgers hovedanalyse	■	■	■	■	■
Alle patienter i label, alle hospitalsafdelinger	■	■	■	■	■
Alle patienter i label, hovedpinecentre	■	■	■	■	■
To eller flere behandlingsophør, alle hospitalsafdelinger	■	■	■	■	■
Kronisk migræne, alle hospitalsafdelinger	■	■	■	■	■
Kronisk migræne, hovedpinecentre	■	■	■	■	■

## 4.2 Amgros' estimater af budgetkonsekvenser

Amgros har korrigeret følgende estimater i forhold til ansøgers analyse:

- Amgros har benyttet omkostninger og antagelser benyttet i Amgros' hovedanalyse
- Amgros benytter patientantallene fra ansøgers følsomhedsanalyser, hvor alle potentielle patienter, der har oplevet to eller flere behandlingsophør, på alle hospitalsafdelinger inkluderes

### 4.2.1 Amgros' estimat af patientantal

Når alle potentielle patienter, der har oplevet to eller flere behandlingsophør, på alle hospitalsafdelinger inkluderes i budgetkonsekvensanalysen, estimerer Amgros patientantallet jf. tabel 13.

Tabel 13: Amgros' estimat af antal nye patienter per år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Erenumab anbefales som standardbehandling</b>					
Erenumab	275	400	341	330	338
Betablokker	788	766	776	778	777
Candesartan	788	766	776	778	777
Topiramet	337	328	332	333	333
Valproat	170	165	167	168	167
Amitriptylin	170	165	167	168	167
Botox	213	150	180	185	181
<b>Erenumab anbefales ikke som standardbehandling</b>					
Erenumab	0	0	0	0	0
Betablokker	836	836	836	836	836
Candesartan	836	836	836	836	836
Topiramet	358	358	358	358	358
Valproat	180	180	180	180	180
Amitriptylin	180	180	180	180	180
Botox	350	350	350	350	350

Med de indlagte antagelser estimerer Amgros, at anvendelse af erenumab (Aimovig) vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] per år.

Hvis analysen udføres med AIP bliver budgetkonsekvenserne ca. 15-20 mio. per år.

Estimat af budgetkonsekvenserne fremgår af tabel 14.



Tabel 14: Amgros' hovedanalyse for totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal, SAIP.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Erenumab anbefales som standardbehandling</b>					
Erenumab	■	■	■	■	■
Metoprolol	■	■	■	■	■
Candesartan	■	■	■	■	■
Topiramal	■	■	■	■	■
Valproat	■	■	■	■	■
Amitriptylin	■	■	■	■	■
Botox	■	■	■	■	■
<b>Total</b>	■	■	■	■	■
<b>Erenumab anbefales ikke som standardbehandling</b>					
Erenumab	■	■	■	■	■
Metoprolol	■	■	■	■	■
Candesartan	■	■	■	■	■
Topiramal	■	■	■	■	■
Valproat	■	■	■	■	■
Amitriptylin	■	■	■	■	■
Botox	■	■	■	■	■
<b>Total</b>	■	■	■	■	■
<b>Totale budgetkonsekvenser</b>	■	■	■	■	■

#### 4.2.2 Amgros' følsomhedsanalyser af budgetkonsekvenser

Amgros har udarbejdet en følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne, der belyser usikkerheden i patientantallet. Her antages det, at alle patienter i label medtages. Estimatet af de justerede budgetkonsekvenser fremgår af tabel 15.

Tabel 15: Amgros' følsomhedsanalyse af budgetkonsekvenserne, mio. kr., ikke-diskonterede tal, SAIP

Patientpopulation	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
<b>Amgros' hovedanalyse</b>	■	■	■	■	■
Alle patienter i label, alle hospitalsafdelinger	■	■	■	■	■

## 5 DISKUSSION

Behandling med erenumab (Aimovig) er forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger sammenlignet med behandling med et behandlingsmix af metoprolol, candesartan, topiramet, valproat og amitriptylin (P1 og P2).

Behandling med erenumab (Aimovig) er sammenlignet med Botox (P3) forbundet med betydelige inkrementelle omkostninger. Meromkostningerne er for begge analyser primært drevet af lægemiddelomkostningerne for erenumab (Aimovig), og i mindre grad bestemt af det antagede patientforløb.

Hospitalsomkostninger har overordnet lille betydning for resultatet.

## 6 REFERENCER

1. Medicinrådet. Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for erenumab til forebyggende behandling af migræne. 2018;(december):1–17.
2. European Medicines Agency. Summary of Product Characteristics - Aimovig. 2015;1999.



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

Den 20. marts 2019

## **Kommentarer til Medicinrådets vurderingsrapport for Aimovig (erenumab) til forebyggende behandling af migræne**

Kære Medicinråd,

Vi har den 13. marts modtaget Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for erenumab til forebyggende behandling af migræne.

Novartis er overordnet enig med Medicinrådet i vurderingen af erenumab sammenlignet med de 9 komparatorer og vil gerne complimentere Medicinrådet for en meget gennemarbejdet og grundig vurderingsrapport for erenumab.

Vi noterer os, at Medicinrådet i vurderingen skriver, ”at patienterne i erenumab studierne generelt må opfattes at have mere svært behandlelig migræne end patienterne i komparatorstudierne samt at dette medfører, at det i erenumab studierne som udgangspunkt vil være sværere at opnå effekt sammenlignet med komparatorerne. Dette forhold vil fagudvalget således tage i betragtning ved den samlede bedømmelse af den kliniske merværdi af erenumab i forhold til komparatorerne”.

Derudover er komparator-studierne generelt ældre studier med lille patientantal, og flere af de af Medicinrådet definerede effektparametre er ikke beskrevet i studierne. Dette resulterer hyppigt i konklusionen ”ikke kvantificerbar merværdi”, hvilket kan betyde, at effekten af erenumab ikke i tilstrækkelig grad indgår i vurderingen til trods for tilgængeligheden af data på erenumab.

I Novartis’ foreløbige samt endelige ansøgning for erenumab blev det foreslået, at erenumab kunne komme i betragtning, når 2 eller flere af de eksisterende lægemidler til forebyggende behandling af episodisk og kronisk migræne havde været forsøgt og fejlet enten på grund af manglende effekt eller bivirkninger.

Et antihypertensivum er typisk det foretrukne 1. valg, og 2. valget skal således findes blandt antiepileptika eller antidepressiva ud fra den enkelte patients karakteristika og historik.

*I lyset af den merværdi, som Medicinrådet er kommet frem til i sammenligningen med de 9 komparatorer, synes en placering af erenumab i behandlingsalgoritmen efter mindst 2 behandlingssvigt fortsat at være relevant.*

### Klinisk spørgsmål 1 (totalpopulation – episodisk/kronisk migræne)

Sammenlignet med antihypersiva (betablokkere, candesartan og lisiniopril) har Medicinrådet vurderet, at der samlet set ikke er merværdi af erenumab.

Novartis noterer, at der for det kritiske effektmål ”procentuel reduktion af månedlige migrænedage” er ”lille merværdi” af erenumab sammenlignet med propranolol og candesartan.

Sammenlignet med topiramamat vurderer Medicinrådet, at erenumab har ”lille klinisk merværdi” begrundet i såvel bedre effektivitet som tolerabilitet af erenumab. Fagudvalget påpeger desuden, at behandling med topiramamat er en relativ tidskrævende proces for sundhedspersonale og patienter, da der som regel er behov for dosisoptimering for at opnå optimal dosis.

Novartis er enig i vurderingen af erenumab sammenlignet med komparatorer under klinisk spørgsmål 1, som dækker totalpopulationen af patienter med episodisk og kronisk migræne uden behandlingssvigt.

Novartis foreslår til trods for den lille merværdi sammenlignet med topiramamat, at erenumab først overvejes som behandlingsmulighed efter mindst 2 behandlingssvigt.

### Klinisk spørgsmål 2 (patienter, som har haft 2 behandlingssvigt – episodisk/kronisk migræne)

Sammenlignet med amitriptylin og valproat har Medicinrådet vurderet, at der samlet set ikke er merværdi af erenumab. Der foreligger ikke data på nortriptylin, som har kunnet muliggøre en sammenligning med erenumab.

Novartis noterer, at der for det vigtige effektmål ”bivirkninger” er ”lille merværdi” af erenumab sammenlignet med amitriptylin og valproat.

I lyset af bivirkningsafsnittene i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer samt hvad vi generelt hører fra behandlende migræne-læger om behandling med antidepressiva samt valproat i klinisk praksis havde vi nok håbet på en mere positiv vurdering af erenumabs tolerabilitet sammenlignet med disse lægemidler. Medicinrådet påpeger i vurderingsrapporten, at ”Behandling med amitriptylin/valproat er behæftet med mange bivirkninger. Disse bivirkninger kan være til stor gene for patienten, selvom de ikke nødvendigvis medfører behandlingsophør.”

Novartis er dog enig i den samlede vurdering af erenumab sammenlignet med komparatorerne under klinisk spørgsmål 2.

Klinisk spørgsmål 3 (patienter, som har haft 2 behandlingssvigt – kronisk migræne, sammenlignet med Botox)

Sammenlignet med Botox vurderer Medicinrådet, at erenumab har ”lille klinisk merværdi” begrundet i såvel bedre effektivitet som tolerabilitet af erenumab.

Vi noterer os, at der for det kritiske effektmål ”procentuel reduktion af månedlige migræne-dage” samt det vigtige effektmål ”andel af patientpopulation, som opnår  $\geq$  50% reduktion af månedlige migrænedage” er henholdsvis ”lille merværdi” og ”vigtig merværdi” af erenumab.


For ”bivirkninger” er merværdien af erenumab ”lille”. Fagudvalget har ved den samlede kategorisering af merværdien af erenumab desuden lagt vægt på den enklere administration af erenumab, som sker subkutant, hvilket vurderes at medføre færre gener for patienten end de intramuskulære injektiver ved behandling med Botox.

Novartis er enig i vurderingen af erenumab sammenlignet med Botox under klinisk spørgsmål 3.

Afslutningsvis noterer vi os, at der med vurderingen af erenumab gives mulighed for forebyggende behandling med CGRP-hæmmer i patienter med episodisk eller kronisk migræne. Som Fagudvalget beskriver det i vurderingsrapporten er migræne et kontinuerligt spektrum, og forebyggende behandling af ikke-kronikere kan hindre såvel overgang til kronisk sygdom som overforbrug af akutmedicin med deraf følgende risiko for medicinoverforbrugshovedpine.

Vi ser frem til Medicinrådets endelige beslutning om ibrugtagning af erenumab i april 2019.

Med venlig hilsen,  
Novartis Healthcare A/S

  
Pia Krogsgaard Villadsen  
Head of Market Access

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



## Om Medicinrådet

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

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

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

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

## Om vurderingen af klinisk merværdi

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

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

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

## Dokumentoplysninger

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

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

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

[www.medicinraadet.dk](http://www.medicinraadet.dk)

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019

## Indhold

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

## 1 Lægemiddelinformationer

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

## 2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

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

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

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

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

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

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

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

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

**Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:**

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

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

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

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

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

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

### 3 Forkortelser

CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens ( <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> )
HR:	<i>Hazard ratio</i>
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 klinisk merværdi af erenumab til forebyggende behandling af migræne er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(er)).

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

## 5 Baggrund

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

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

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

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

### *Nuværende behandling*

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

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

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

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

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

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

#### *Anvendelse af det nye lægemiddel*

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

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

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

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

## 6 Metode

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

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

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

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

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

## 7 Litteratursøgning

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

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

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

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



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

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

#### **A. Erenumab:**

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

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

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

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

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

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

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

#### **B. Propranolol:**

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

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

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

### **C. Candesartancilexetil:**

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

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

### **D. Topiramat:**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### **E. Lisinopril:**

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

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

#### **F. Amitriptylin:**

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

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

#### **G. Valproat:**

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

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

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

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

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

#### **H. Botulinum type A toxin:**

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

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

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

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

## 8 Databehandling

### Ansøgers fremgangsmåde

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

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

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

### Supplerende beregninger foretaget af Medicinrådets sekretariat

#### 1. Hændelsesrater og omregning fra OR til RR

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

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

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

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

#### 3. Beregninger for effektmålet ”Anfaldssværhedsgrad”

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

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

#### 4. Beregninger for valproat

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

#### 5. Beregninger for lisinopril

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

#### 6. Sensitivitetsanalyser for topiramat, amitriptylin og valproat

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

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

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

## 9 Klinisk merværdi

### 9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

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

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

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

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

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

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

#### 9.1.1 Gennemgang af studier

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 9.1.2 Resultater og vurdering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### For propranolol:

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

#### For candesartancilexetil:

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

#### For topiramat:

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



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

#### For lisinopril:

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

#### *Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50$ % reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)*

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

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

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

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

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

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

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

\*Den relative effektforskel kunne ikke estimeres for denne komparator.

#### For propranolol:

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

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

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

#### For candesartancilexetil:

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

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

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

#### For topiramat:

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

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

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

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

#### For lisinopril:

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

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

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

### Livskvalitet (kritisk)

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

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

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

### Anfaldssværhedsgrad (vigtig)

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Propranolol:

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

#### Candesartancilexetil:

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

#### Topiramet:

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

#### Lisinopril:

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

#### *Bivirkninger (vigtig)*

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

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

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

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

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

**Tabel 4. Vurdering af klinisk merværdi: Behandlingsophør grundet bivirkninger**

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

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

#### Vedrørende propranolol:

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

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

#### Vedrørende candesartancilexetil:

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

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

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

#### Vedrørende topiramat:

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

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

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

#### Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Vedrørende propranolol:

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

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

#### Vedrørende candesartancilexetil:

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

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

#### Vedrørende topiramet:

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



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

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

#### Vedrørende lisinopril:

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

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

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

#### *Frekvens af hovedpinedage (vigtig)*

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

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

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

### 9.1.3 Evidensens kvalitet

#### 1. Propranolol:

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

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

#### 2. Candesartancilexetil:

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

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

#### 3. Topiramamat:

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

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

#### 4. Lisinopril:

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

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

### 9.1.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 1

#### 1. Propranolol:

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

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

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

**Tabel 5. Erenumab vs. propranolol**

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

## 2. Candesartancilexetil:

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

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

**Tabel 6. Erenumab vs. candesartancilexetil**

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

### 3. Topiramamat:

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

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

**Tabel 7. Erenumab vs. topiramet**

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

#### 4. Lisinopril:

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

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

**Tabel 8. Erenumab vs. lisinopril**

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

## 9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

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

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

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

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

### 9.2.1 Gennemgang af studier

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

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

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

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

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

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

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

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

## 9.2.2 Resultater og vurdering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### Vedrørende amitriptylin:

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

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

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

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

#### Vedrørende valproat:

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

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

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

#### *Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50$ % reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)*

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

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

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



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

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

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

#### Vedrørende amitriptylin:

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

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

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

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

#### Vedrørende valproat:

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

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

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

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

#### *Livskvalitet (kritisk)*

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

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

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

#### *Anfaldssværhedsgrad (vigtig)*

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

#### Vedrørende amitriptylin:

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

#### Vedrørende valproat:

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

### Bivirkninger (vigtig)

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

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

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

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

**Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør**

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

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

### Vedrørende amitriptylin:

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

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

### Vedrørende valproat:

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

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

### Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Vedrørende amitriptylin:

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

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

#### Vedrørende valproat:

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

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

#### *Frekvens af hovedpinedage (vigtig)*

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

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

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

### 9.2.3 Evidensens kvalitet

#### 1. Amitriptylin:

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

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

#### 2. Valproat:

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

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

### 9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

#### 1. Amitriptylin:

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

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

**Tabel 12. Erenumab vs. amitriptylin**

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

## 2. Valproat

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

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

**Tabel 13. Erenumab vs. valproat**

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

### 9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

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

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

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

#### 9.3.1 Gennemgang af studier

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

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

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

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

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



kliniske spørgsmål har inkluderet patienter med medicinoverforbrug. Jævnfør retningslinjerne fra IHS<sup>1</sup> er det acceptabelt at inkludere disse patienter i kliniske studier, som undersøger effekten af et migræneforebyggende lægemiddel. Dette er dog under forudsætning af, at patienterne er stratificerede ift. deres medicinforbrug [44]. Alle inkluderede studier i dette kliniske spørgsmål har stratificeret patienterne ift. deres medicinforbrug, og dermed anser fagudvalget det rimeligt at anvende studierne til besvarelse af dette kliniske spørgsmål.

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

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

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

### 9.3.2 Resultater og vurdering

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

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

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

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

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

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

---

<sup>1</sup> IHS: International Headache Society

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

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

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

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

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

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

*Frekvens af migrænedage - andel af patientpopulationen, som opnår  $\geq 50$  % reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Livskvalitet (kritisk)*

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

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

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

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

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

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

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

#### *Anfaldssværhedsgrad (vigtig)*

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

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

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

#### *Bivirkninger der medfører behandlingsophør (vigtig)*

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

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

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

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

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

**Tabel 17. Vurdering af klinisk merværdi: behandlingsophør grundet bivirkninger**

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

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

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

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

#### Kvalitativ beskrivelse af bivirkninger:

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Frekvens af hovedpinedage (vigtig)*

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

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

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

#### 9.3.3 Evidensens kvalitet

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

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

### 9.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

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

**Tabel 18. Erenumab vs. botulinum type A toxin**

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

## 10 Øvrige overvejelser

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

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

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

## 11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

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

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

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

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

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



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

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

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

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

## 12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet tilslutter sig fagudvalgets vurdering.

## 13 Referencer

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

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

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

## 14 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

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

### Medicinrådets sekretariat

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

## 15 Versionslog

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

## 16 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

### 16.1 Cochrane Risk of Bias

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

#### 1. Propranololstudier

**Studie:** Diener et al., 1996

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	214 patients were randomized in 3:2:3 ratio to cyclandelate, placebo or propranolol.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	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)	<b>Moderate</b>	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)	<b>Moderate</b>	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	<b>Moderate</b>	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	<b>Moderate</b>	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.	<b>Moderate</b>	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.	<b>Unclear</b>	As the article neither includes the study protocol nor links to it, the risk of bias regarding the selective reporting is unclear.
Other bias	<b>Low</b>	No other concerns.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	<b>Unclear</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	<b>Unclear</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	<b>Unclear</b>	Industry sponsored.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	As randomization and blinding are not sufficiently explained, the overall risk of bias is judged moderate.

**Studie:** Stovner et al., 2014

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	<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	<b>Low</b>	<p>Participants fulfilling criteria for randomization were consecutively given a randomization number (1–72) assigning them to one of the six treatment sequences according to a computer-generated list, premade by the company producing the drugs, but unknown to participants, clinicians and statistician.</p> <p>Randomization numbers were pre-printed on study medication labels, and on three sealed envelopes containing information about the medication in each period for each participant. Hence, in case of serious AEs (SAEs), it was possible to unblind a single period. These envelopes were kept in a limited-access area. PLA tablets and capsules were identical to those with active medication and packaged in identical bottles.</p> <p>After completion of the study, the data file, together with the unopened envelopes containing randomization codes, were handed over to personnel at the Unit for Applied Clinical Research at the Faculty of Medicine who opened the codes and returned the file with each treatment type having a code (A, B or C). A predetermined statistical protocol had been written for the analysis of the primary and secondary efficacy variables, and the statistician (TS) performed analysis of this file without knowing the actual type of treatment. This was revealed first after tables with efficacy data had been created (triple-blind study). A few data entry errors were detected during the blinded analysis, and these were corrected before the final unblinding.</p>

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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study of 60 patients.
Allocation concealment	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	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	<b>Low</b>	Matching placebos were used to ensure blindness.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Moderate</b>	The first part of the study was single-blind, and no details are provided for the second part.
Objective outcomes	<b>Moderate</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Moderate</b>	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.	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	Due to the known disadvantages of the crossover design, the risk of other bias is judged as moderate.

<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	All expected outcomes reported.
Other bias	<b>Unclear</b>	Industry sponsored.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Diener et al., 2004

Allerede gennemgået under (Propranololstudier).

**Studie:** Diener et al., 2007

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Medications were randomized in blocks of four, two topiramate and two placebos.
Allocation concealment	<b>Low</b>	Computer randomization was used.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded. Topiramate and placebo, identical tablets produced by the manufacturer.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded. Topiramate and placebo, identical tablets produced by the manufacturer.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	<b>Unclear</b>	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.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Lipton et al., 2011

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Eligible patients were randomized 1:1 in double-blind fashion to daily treatment with either topiramate or matching placebo.
Allocation concealment	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	The double-blind study medication tablets were identical in appearance and packaged in identically appearing bottles.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	The double-blind study medication tablets were identical in appearance and packaged in identically appearing bottles.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting,
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Mei et al., 2004

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	In this double-blind study 135 subjects were selected and 115 of them were randomized to treatment with topiramate (TPM) or placebo.
Allocation concealment	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	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	<b>Low</b>	No concerns.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	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	<b>Low</b>	No concerns.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>High</b>	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.	<b>Unclear</b>	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	<b>Low</b>	No other concerns.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Patients were randomized (permutation blocks of 4 stratified by center) to placebo or topiramate, 50, 100, or 200 mg/d.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	<b>Unclear</b>	Industry supported.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Silberstein et al., 2006

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Subjects who met the entrance criteria were randomized in a 2:1 ratio to receive TPM 200 mg/d or Placebo
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded. Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded. The investigator, who was blinded to treatment assignment, evaluated the relationship of each AE to study treatment.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	Statistical analyses were conducted in the intent-to-treat (ITT) population, which included all randomized subjects who received $\geq 1$ dose of study drug and provided $\geq 1$ postbaseline efficacy evaluation.
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	<b>Unclear</b>	Industry supported
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	<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	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	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	<b>Low</b>	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.	<b>High</b>	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.	<b>Low</b>	<u>No concerns. Reported based on <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00210912">clinicaltrials.gov (NCT00210912/CR004684)</a>.</u>
Other bias	<b>Low</b>	No other concerns.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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	<b>Low</b>	Patients were randomly assigned on a 1:1 ratio to receive topiramate or placebo.
Allocation concealment	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded. Matching placebo was used
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.

Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded. Matching placebo was used
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting.
Other bias	<b>Unclear</b>	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.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

#### 4. Lisinoprilstudie

**Studie:** Schrader et al., 2001

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	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	<b>Low</b>	Matching placebos were used.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Moderate</b>	During the run-in and wash out periods the investigator was aware that placebo treatment was being taken.
Objective outcomes	<b>Moderate</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Moderate</b>	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.	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	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.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	<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	<b>Low</b>	Matching placebos were used.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Moderate</b>	<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	<b>Moderate</b>	<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.	<b>Moderate</b>	<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.	<b>Low</b>	No concern. The outcome effects prespecified in the protocol on <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01357031">clinicaltrials.gov (NCT01357031)</a> matches the outcomes provided in the article.
Other bias	<b>Low</b>	No other concerns.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Moderate</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Unclear</b>	No information on how the patient diaries were analyzed/blinded, which poses an unclear risk of bias.
Objective outcomes	<b>Low</b>	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.	<b>High</b>	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.	<b>Low</b>	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	<b>Unclear</b>	The study was described more than 30 years after its termination. Randomization of medications was carried out by Merck, Sharp, and Dohme Research Laboratories.
<b>Overall bias</b>	<b>High</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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:	<b>Low</b>	To maintain the blind, matching placebos were used.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Jensen et al., 194

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

Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Nothing suggest blinding was unveiled during study.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Unclear</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Performance bias: blinding of participants and personnel. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Objective outcomes	<b>Unclear</b>	Not described in sufficient detail.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	Nothing suggests reporting bias due to selective outcome reporting
Other bias	<b>Low</b>	No other concern regarding potential risk of bias.
<b>Overall bias</b>	<b>Moderate</b>	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

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

## 7. Botoxstudier

**Studie:** Aurora et al., 2010

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	Computer-generated randomization sequence. Eligible patients were randomized in blinded fashion (1:1) to on a botulinum toxin A treatment or placebo.
Allocation concealment	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Double-blinded.

Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	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.	<b>Low</b>	All expected outcomes reported.
Other bias	<b>Unclear</b>	Industry sponsored.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Diener et al., 2010

<b>Bias</b>	<b>Risk of bias</b>	<b>Elaboration</b>
Selection bias		
Random sequence generation	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	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	<b>Low</b>	Double-blinded
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Detection bias: blinding of outcome assessment. Assessment made for class of outcomes.		
Patient-reported outcomes	<b>Low</b>	Double-blinded.
Objective outcomes	<b>Low</b>	Ibid.
Attrition bias: incomplete outcome data. Assessment made for class of outcomes.	<b>Low</b>	Withdrawals balanced across groups and adjusted LOCF method used,
Reporting bias: selective reporting outcome data.	<b>Low</b>	All expected outcomes reported.
Other bias	<b>Unclear</b>	Industry sponsored.
<b>Overall bias</b>	<b>Low</b>	Overall risk of bias judged low.

**Studie:** Freitag et al., 2008

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

## 8. Erenumabstudier

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

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

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

**Studie:** Dodick et al., 2018

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

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

**Studie:** Reuter et al., 2018

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

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

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

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

**Studie:** Sun et al., 2016

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

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

### Klinisk spørgsmål 1

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

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

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

b. Brede konfidensintervaller.



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

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Importance
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	erenumab 140 mg	Placebo	Relative (95 % CI)	Absolute (95 % CI)		
<b>Månedlige migrænedage</b>												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	624	721	-	mean <b>1.93 days fewer</b> (2.38 fewer to 1.48 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
<b>50 % responderrate</b>												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	not serious	none	272/624 (43.6%)	167/721 (23.2%)	<b>OR 2.58</b> (2.03 to 3.27)	<b>206 more per 1.000</b> (from 148 more to 265 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	IMPORTANT
<b>Bivirkninger der medfører behandlingsophør</b>												
3	randomised trials	not serious	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	none	9/626 (1.4%)	11/725 (1.5%)	<b>OR 0.91</b> (0.38 to 2.18)	<b>1 fewer per 1.000</b> (from 9 fewer to 17 more)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

**Question: Propranolol compared to placebo for patients with migraine**

Certainty assessment							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 <b>0.72 days fewer</b> (1.23 fewer to 0.21 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
---	-------------------	-------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------------------------------	--------------	----------

**50 % responderrate**

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

**Anfaldsbehandling**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	144	146	-	mean <b>0.8 days fewer</b> (1.37 fewer to 0.23 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	IMPORTANT
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	-------------------------------------------------------	------------------	-----------

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Explanations**

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

**Question:** Candesartan compared to placebo for patients with migraine

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

**Månedlige migrænedage**

2	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	113	117	-	mean <b>0.95 days fewer</b> (1.77 fewer to 0.14 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------------------------------	------------------	----------

**50 % responderrate**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

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

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

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

**Question:** Topiramate compared to placebo for patients with migraine

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

**Månedlige migrænedage**

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

**50 % responderrate**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

a. Brede konfidensintervaller.

**Question:** Lisinopril compared to placebo for patients with migraine

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

**Månedlige migrænedage**

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

CI: Confidence interval

**Explanations**

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

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

*Klinisk spørgsmål 2*

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

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

**Månedlige migrænedage**

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

**50 % responderate**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

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

b. Brede konfidensintervaller.

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

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

**Månedlige migrænedage**

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

**50 % responderrate**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Explanations**

a. Brede konfidensintervaller.

**Question:** Amitriptylin compared to placebo for patients with migraine

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

**Månedlige migrænedage**

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

**50 % responderrate**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

a. Missing data, and performance and detection bias.

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

c. Brede konfidensintervaller.



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

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

**Månedlige migrænedage**

3	randomised trials	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	not serious	none	213	169	-	mean <b>1.68 days fewer</b> (3.24 fewer to 0.13 fewer)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	----------------------	-------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------------------------------	------------------	----------

**50 % responderrate**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Explanations**

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

b. Brede konfidensintervaller.

### Klinisk spørgsmål 3

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

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

**Månedlige migrænedage**

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

**50 % responderrate**

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

**Livskvalitet (HIT-6)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	286	191	-	mean <b>3.9 point lower</b> (5.57 lower to 2.23 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------------------------------	------------------	----------

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

- Da den estimerede effekt af erenumab er baseret på et enkelt RCT-studie, vil der være usikkerhed i forhold til den reelle størrelsesorden på effekt. Derfor nedgraderes evidensens kvalitet et niveau pga. inkonsistens.
- Patienter med medicinoverforbrug af smertestillende behandling kunne godt blive inkluderet i studiet.
- Brede konfidensintervaller.

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

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

**Månedlige migrænedage**

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

**50%-responderrate**

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

**Livskvalitet (HIT-6)**

1	randomised trials	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	not serious	none	190	286	-	mean <b>3.7 point lower</b> (5.33 lower to 2.07 lower)	⊕⊕⊕○ MODERATE	CRITICAL
---	-------------------	-------------	----------------------	-------------	-------------	------	-----	-----	---	--------------------------------------------------------	------------------	----------

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

### Explanations

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

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

c. Brede konfidensintervaller.

**Question:** Botox compared to placebo for patients with chronic migraine

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

**Månedlige migrænedage**

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

**Livskvalitet (HIT-6)**

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

**Bivirkninger der medfører behandlingsophør**

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

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio

**Explanations**

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

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

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

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

## 18 Bilag 3: Udvalgte studiekarakteristika fra de inkluderede studier

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

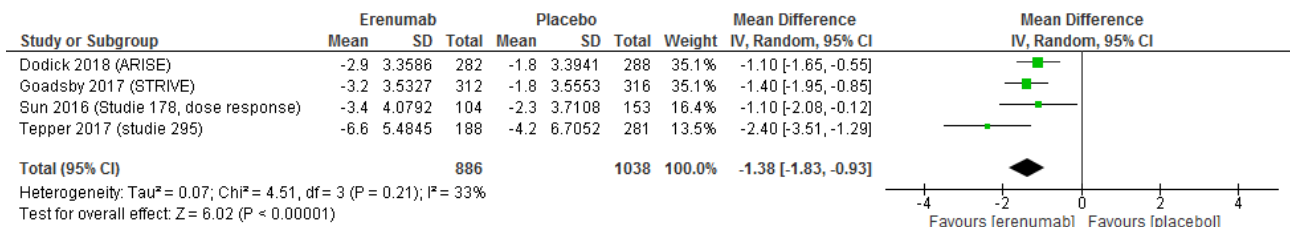
## 19 Bilag 4: Sekretariatets egne analyser og beregninger

### 1. Reduktion af månedlige migrænedage

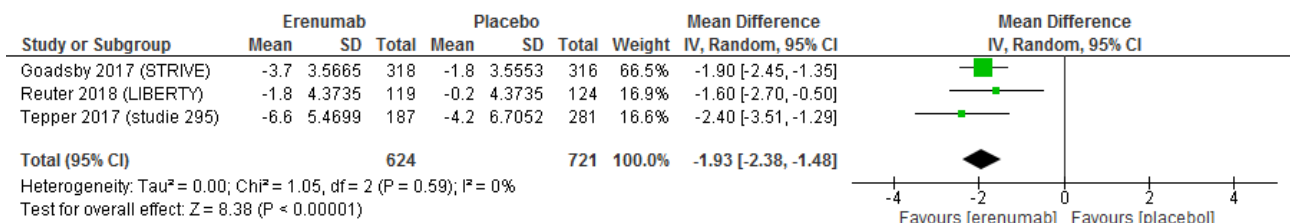
Metaanalyser for effektmålet reduktion af månedlige migrænedage.

#### Klinisk spørgsmål 1

##### Erenumab



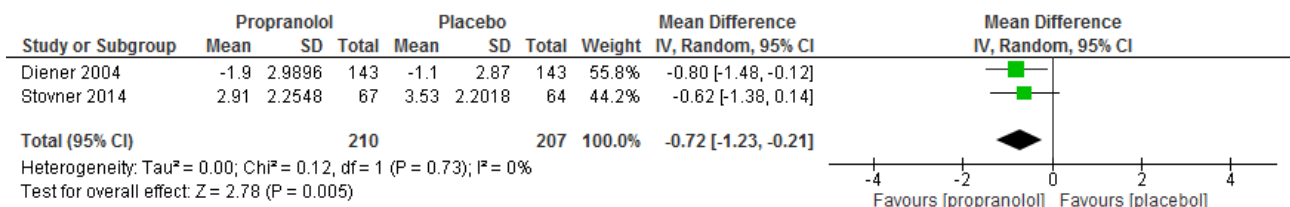
Figur 1: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 70 mg



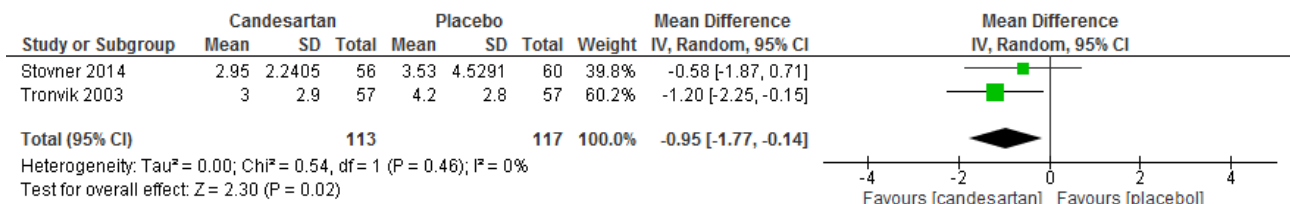
Figur 2: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 140 mg

##### Komparator

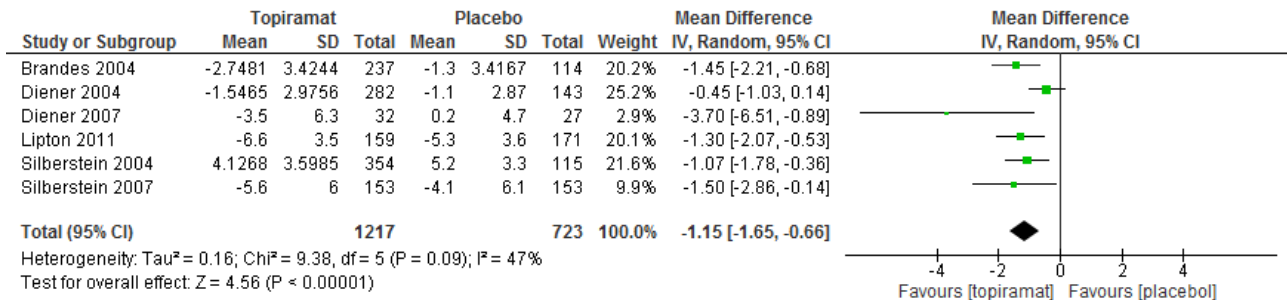
For de studier, hvor der indgår flere behandlingsarme (f.eks. 50 mg, 100 mg og 200 mg) i samme studie, er grupperne kombineret forud for metaanalysen. Der er ikke lavet metaanalyser for lisinopril, da kun et studie indgår i evidensgrundlaget.



Figur 3: Reduktion af månedlige migrænedage, propranolol



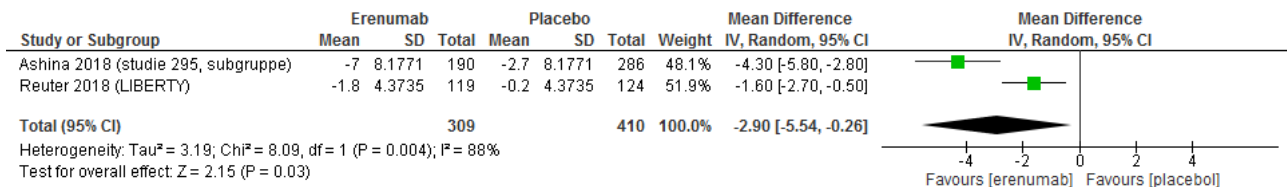
Figur 4: Reduktion af månedlige migrænedage, candesartan



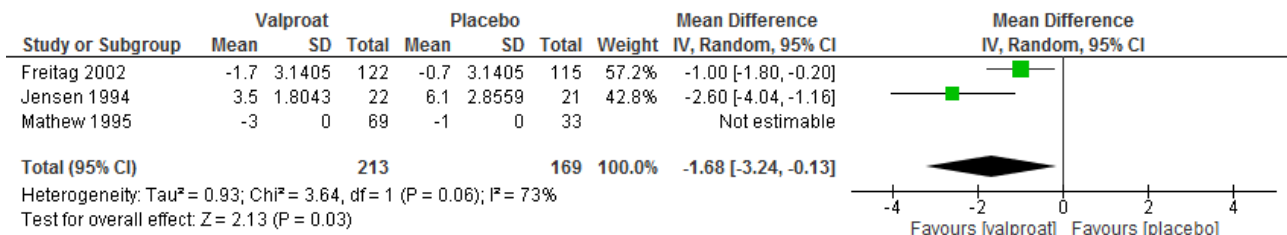
Figur 5: Reduktion af månedlige migrænedage, topiramát

### Klinisk spørgsmål 2

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



Figur 6: Reduktion af månedlige migrænedage, erenumab 140 mg



Figur 7: Reduktion af månedlige migrænedage, valproát

### Klinisk spørgsmål 3

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



### Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

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

### Omregning til procentvis reduktion

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

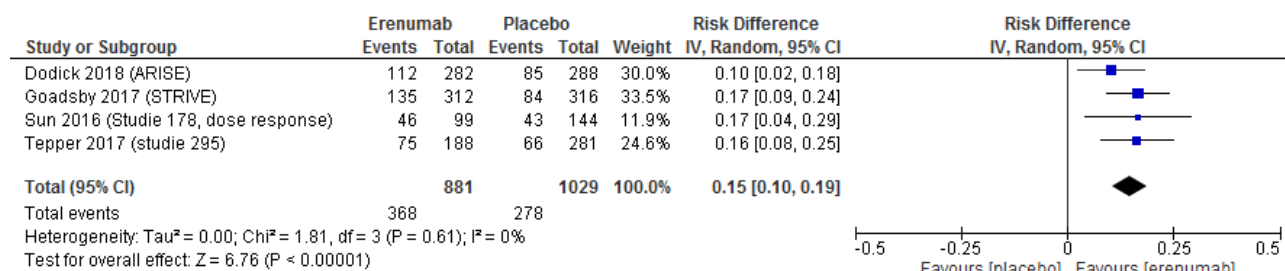
Sammenligning	Reduktion i antal dage (indirekte estimat)	Anvendt hændelsesrate	Reduktion i procent i forhold til antaget hændelsesrate
<b>Klinisk spørgsmål 1</b>			
Erenumab 70 mg vs. propranolol	-0,66 dage [-1,34; 0,02]	3,56 dage	-18,57 %-point [-37,69; 0,56]
Erenumab 140 mg vs. propranolol	-1,21 dage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

## 2. Analyser til effektmålet 50 % responderrate for lisinopril

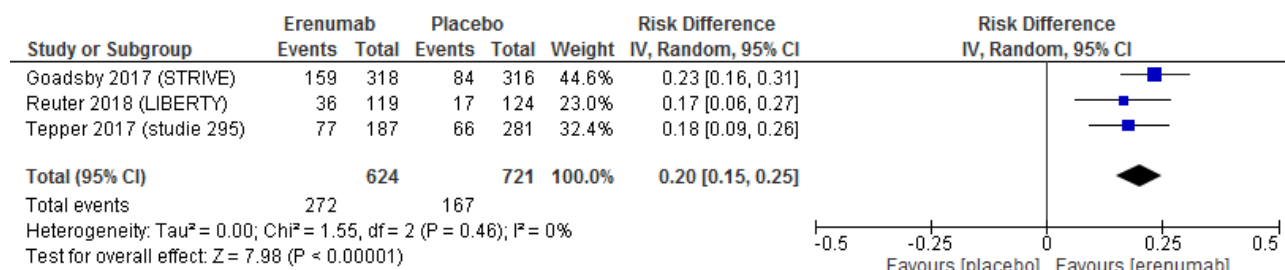
I det ene studie, som Medicinrådet har inkluderet for lisinopril i klinisk spørgsmål 1, er det ikke muligt at bestemme en relativ effektforskel i forhold til erenumab. Dette skyldes, at studiet blot rapporterer risk difference og ikke separate absolutte risici for hver af de to behandlingsarme. I modsætning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

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

### Metaanalyser for erenumab



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



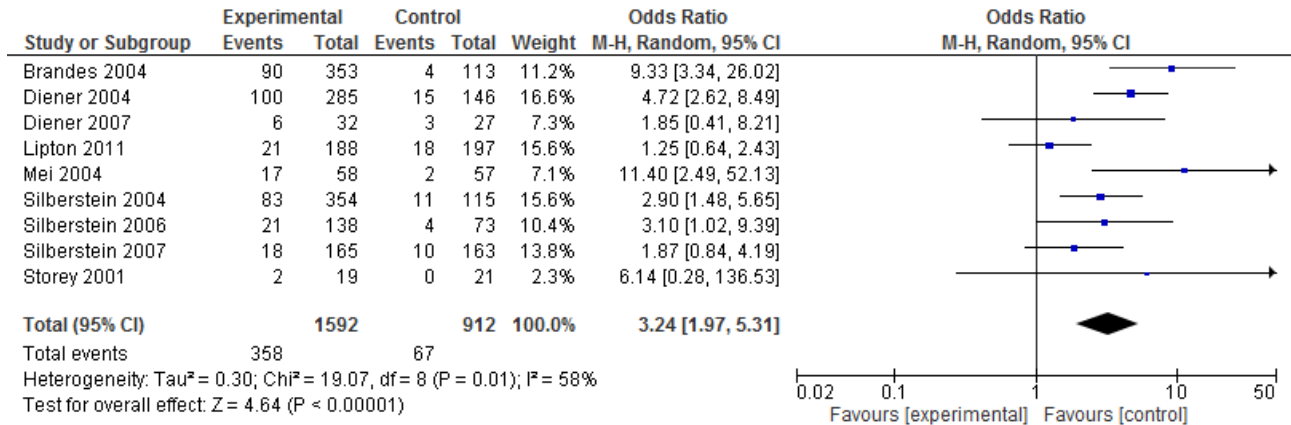
Figur 9: Risk difference for 50 % responderrate, erenumab 140 mg vs. placebo

### Indirekte sammenligninger

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

### 3. Metaanalyse for effektmålet ophør grundet bivirkninger for topiramate

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



Figur 10: Ophør grundet bivirkninger for topiramate

#### Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

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

#### Omgøring til relativ risiko

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

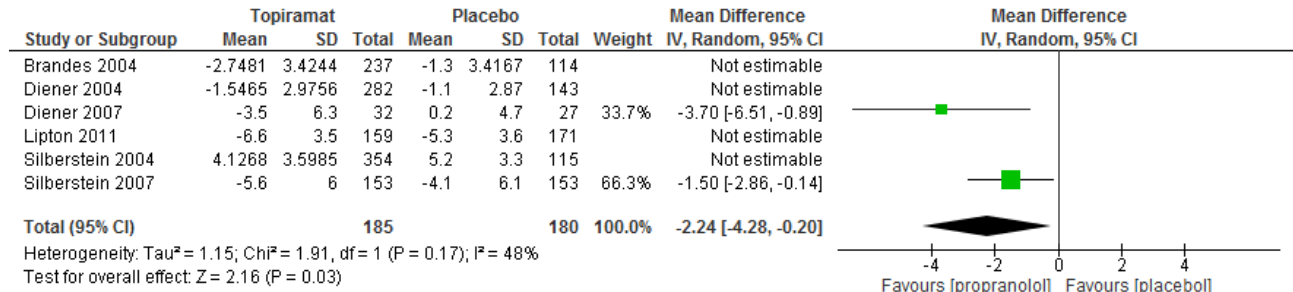
#### Omgøring til procentvis reduktion

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

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

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

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

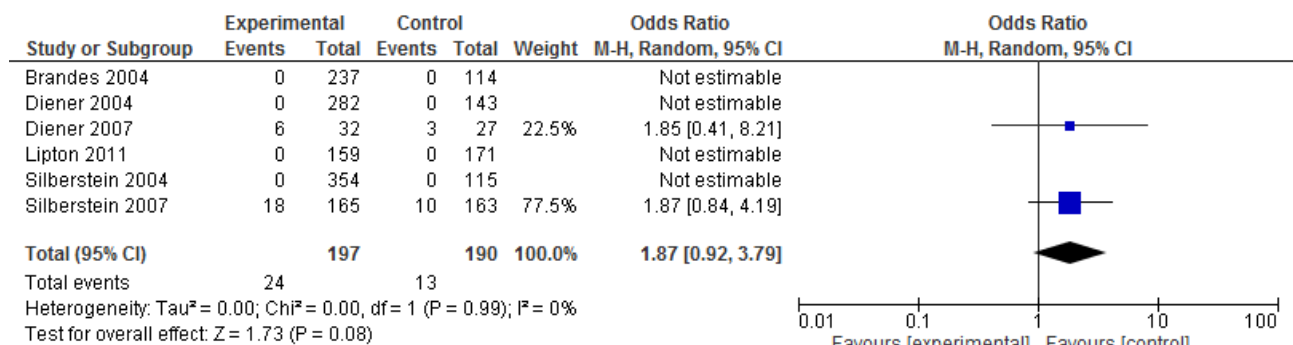


Figur 11: Reduktion af månedlige migrænedage topiramate

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

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

*Metaanalyse for effektmålet ophør grundet bivirkninger for patienter med kronisk migræne*



Figur 12: Behandlingsophør pga. bivirkninger topiramate

*Indirekte sammenligninger ved Buchers metode*

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

### Omregning til relativ risiko

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

### Omregning til procentvis reduktion

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

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

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

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

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

### Omregning til relativ risiko

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

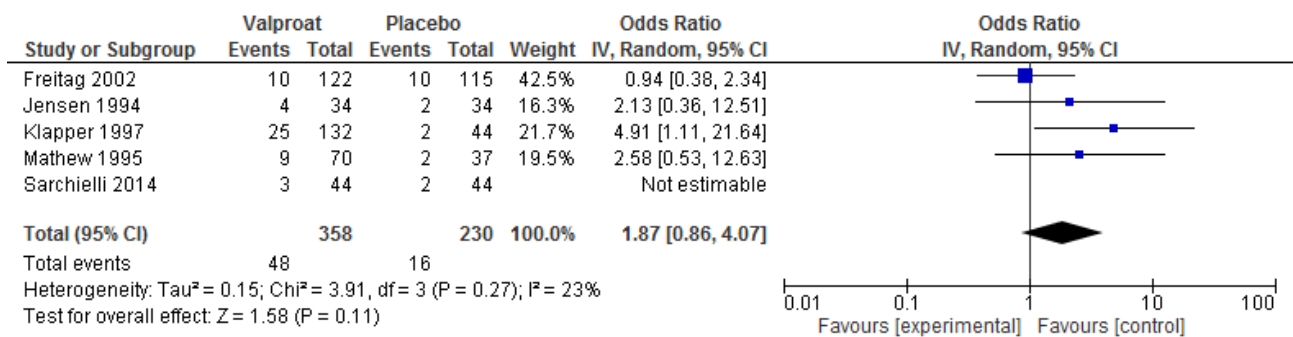
### Omregning til procentvis reduktion

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

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

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

Metaanalyse for effektmålet "ophør grundet bivirkninger"



Figur 13: Behandlingsophør pga. bivirkninger valproat

Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

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

### Omregning til relativ risiko

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

### Omregning til procentvis reduktion

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

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

## 7. Reduktion af dage med anfaldsmedicin

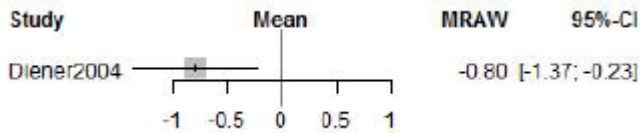
Metaanalyser for effektmålet ”reduktion af dage med anfaldsmedicin”

### Klinisk spørgsmål 1

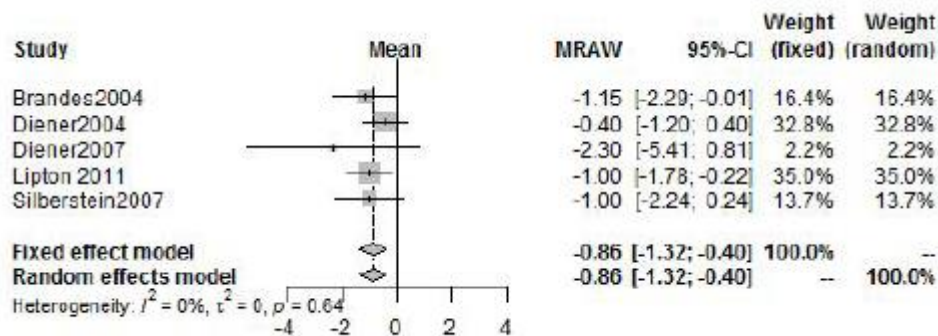
#### Erenumab



#### Propranolol



#### Topiramate



Indirekte sammenligninger ved Buchers metode

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

### *Omregning til procentvis reduktion*

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

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



## Appendix 1

### Hovedkarakteristika for inkluderede studier

#### Studier med erenumab

**TABEL 1 STUDIE 295 (CM, TEPPER 2017)**

Trial name	<b>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention</b>
NCT number	NCT02066415
Objective	To evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in the number of monthly migraine days in adults with chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Tepper S, et al. Lancet Neurol. 2017</b></p> <p>Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ashina M, et al. Cephalalgia 2018</p> <p>Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. Schwedt T, et al. J Headache Pain 2018</p> <p>Efficacy of erenumab in patients with chronic migraine achieving ≥50% Response: Subgroup analysis of a double-blind, randomized study. Dolezil D, et al. MTIS 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018. Digital poster MTIS2018-110</p> <p>Patient-reported outcomes in chronic migraine patients with prior prophylactic treatment failure receiving placebo or erenumab: Subgroup analysis of a pivotal randomized study. Lanteri-Minet M, et al. MTIS 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018. Digital poster MTIS2018-066</p> <p>Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. Tepper SJ, et al. 18th International Headache Congress, Vancouver, Canada, 07-10 Sep. 2017. Digital poster EO-01-013</p>
Study type and design	<p>This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 2 study. trial. Enrolled patients were assigned 3:2:2 to placebo, erenumab 70 mg or erenumab 140 mg monthly for 3 months (12 weeks) via interactive response technology. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment.</p> <p>Participants who completed the 12-week double-blind treatment phase of Study 20120295 were eligible to enroll in an open-label extension study (Study 20130255; NCT02174861). The study is completed.</p>
Follow-up time	<p>Patients were followed up for safety for 12 weeks after end of treatment.</p> <p>Results from the 12 week double-blind phase of the study are presented here.</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of at least 5 attacks of migraine without aura and/or migraine with visual sensory, speech and/or language, retinal or brainstem aura.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>History of <math>\geq 15</math> headache days per month of which <math>\geq 8</math> headache days were assessed by the subject as migraine day.</li> <li><math>\geq 4</math> distinct headache episodes, each lasting <math>\geq 4</math> hours OR if shorter, associated with use of a triptan or ergot-derivative on the same calendar day based on the eDiary calculations.</li> <li>Demonstrated at least 80% compliance with the eDiary.</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of cluster headache or hemiplegic migraine headache</li> <li>Unable to differentiate migraine from other headaches</li> <li>Failed <math>&gt; 3</math> medication categories due to lack of efficacy for prophylactic treatment of migraine.</li> <li>Received botulinum toxin in head or neck region within 4 months prior to screening.</li> <li>Used a prohibited migraine prophylactic medication, device or procedure within 2 months prior to the start of the baseline phase</li> </ul>																																																																					
Intervention	<p>656 patients were randomly assigned to placebo (n=281), erenumab 70 mg (n=188) and erenumab 140 mg (n=187). Participants received subcutaneous injections on day 1 and at weeks 4 and 8 by in the double-blind treatment phase.</p> <p>609 patients continued in the follow up study, where all patients received erenumab by subcutaneous injections. The study is completed.</p>																																																																					
Baseline characteristics	<table border="1" data-bbox="481 1048 1406 1870"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=160)</th> <th>Erenumab 70 mg (n=107)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years) (SD)</td> <td>41,4 (10,0)</td> <td>42,4 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Women</td> <td>132 (83%)</td> <td>82 (77%)</td> </tr> <tr> <td>    Men</td> <td>28 (18%)</td> <td>25 (23%)</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>25,9 (4,9)</td> <td>25,8 (4,9)</td> </tr> <tr> <td>Ethnic origin</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    White</td> <td>142 (89%)</td> <td>103 (96%)</td> </tr> <tr> <td>    Black</td> <td>13 (8%)</td> <td>2 (2%)</td> </tr> <tr> <td>    Asian</td> <td>2 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>    Other*</td> <td>3 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    North America</td> <td>85 (53%)</td> <td>58 (54%)</td> </tr> <tr> <td>    Europe</td> <td>75 (47%)</td> <td>49 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Age at migraine onset (years) (SD)</td> <td>21,2 (10,9)</td> <td>21,7 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Disease duration (years)</td> <td>20,7 (11,5)</td> <td>21,5 (11,7)</td> </tr> <tr> <td>Previous preventive therapy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Naive</td> <td>94 (59%)</td> <td>60 (56%)</td> </tr> <tr> <td>    Previous therapies</td> <td>66 (41%)</td> <td>47 (44%)</td> </tr> <tr> <td>    Treatment failure<sup>†</sup></td> <td>60 (38%)</td> <td>34 (32%)</td> </tr> <tr> <td>    Other</td> <td>6 (4%)</td> <td>13 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine days</td> <td>8,8 (2,7)</td> <td>8,6 (2,5)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine attacks</td> <td>5,4 (1,5)</td> <td>5,4 (1,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are mean (SD) or number (%). Data are for all randomised patients in the full analysis set. Some percentages do not total 100% because of rounding. *Other includes native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple ethnic origins, or other. †Treatment failure includes discontinuation because of lack of efficacy or adverse reaction.</p>		Placebo (n=160)	Erenumab 70 mg (n=107)	Age (years) (SD)	41,4 (10,0)	42,4 (9,9)	Sex			Women	132 (83%)	82 (77%)	Men	28 (18%)	25 (23%)	Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (4,9)	25,8 (4,9)	Ethnic origin			White	142 (89%)	103 (96%)	Black	13 (8%)	2 (2%)	Asian	2 (1%)	1 (1%)	Other*	3 (2%)	1 (1%)	Region			North America	85 (53%)	58 (54%)	Europe	75 (47%)	49 (46%)	Age at migraine onset (years) (SD)	21,2 (10,9)	21,7 (9,9)	Disease duration (years)	20,7 (11,5)	21,5 (11,7)	Previous preventive therapy			Naive	94 (59%)	60 (56%)	Previous therapies	66 (41%)	47 (44%)	Treatment failure <sup>†</sup>	60 (38%)	34 (32%)	Other	6 (4%)	13 (12%)	Monthly migraine days	8,8 (2,7)	8,6 (2,5)	Monthly migraine attacks	5,4 (1,5)	5,4 (1,5)
	Placebo (n=160)	Erenumab 70 mg (n=107)																																																																				
Age (years) (SD)	41,4 (10,0)	42,4 (9,9)																																																																				
Sex																																																																						
Women	132 (83%)	82 (77%)																																																																				
Men	28 (18%)	25 (23%)																																																																				
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (4,9)	25,8 (4,9)																																																																				
Ethnic origin																																																																						
White	142 (89%)	103 (96%)																																																																				
Black	13 (8%)	2 (2%)																																																																				
Asian	2 (1%)	1 (1%)																																																																				
Other*	3 (2%)	1 (1%)																																																																				
Region																																																																						
North America	85 (53%)	58 (54%)																																																																				
Europe	75 (47%)	49 (46%)																																																																				
Age at migraine onset (years) (SD)	21,2 (10,9)	21,7 (9,9)																																																																				
Disease duration (years)	20,7 (11,5)	21,5 (11,7)																																																																				
Previous preventive therapy																																																																						
Naive	94 (59%)	60 (56%)																																																																				
Previous therapies	66 (41%)	47 (44%)																																																																				
Treatment failure <sup>†</sup>	60 (38%)	34 (32%)																																																																				
Other	6 (4%)	13 (12%)																																																																				
Monthly migraine days	8,8 (2,7)	8,6 (2,5)																																																																				
Monthly migraine attacks	5,4 (1,5)	5,4 (1,5)																																																																				

<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><u>Primary Endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change From Baseline in Monthly Migraine Days</li> </ul> <p><u>Secondary Endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction in Monthly Migraine Days From Baseline</li> <li>• Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days</li> <li>• Change From Baseline in Cumulative Monthly Headache Hours</li> <li>• Number of Participants With Adverse Events</li> <li>• Number of Participants Who Developed Antibodies to Erenumab</li> </ul>
<p>Method of analysis</p>	<p>The randomisation analysis set included all patients who were randomly assigned to treatment or placebo in the study. The efficacy analysis set included patients in the randomisation analysis set who received at least one dose of investigational product and completed at least one post-baseline monthly electronic diary measurement. For all analyses, patients were analysed according to the randomised treatment.</p> <p>A sequential testing procedure, specifically the hierarchical gate-keeping procedures and Hochberg method, was used to maintain the two-sided study-wise type I error at 0.05 for the two erenumab doses and the primary and secondary endpoints. The test for erenumab superiority in the primary endpoint (change from baseline in mean monthly migraine days) was tested separately at a significance level of 0.04 for the erenumab 70 mg group and 0.01 for the erenumab 140 mg group. If the primary endpoint was significantly different from placebo at each dose level, the secondary endpoints were to be tested separately using the Hochberg method at the same significance levels. If the secondary endpoints were significantly different for an erenumab treatment group compared with placebo, the corresponding significance level was to be carried over to the hypothesis testing of the primary endpoint for the other erenumab treatment group, if it was not significantly different from placebo under the original significance level (0.04 for the 70 mg group and 0.01 for the 140 mg group). If the secondary endpoints were negatively correlated, the Holm method was used for the corresponding tests rather than the Hochberg method. For the primary endpoint at week 12, the least-squares mean at each timepoint was calculated with a linear mixed effects model including treatment group, baseline monthly migraine days, stratification factors (region [North America vs Europe] and medication overuse [presence vs absence]), scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit, without any imputation for missing data. The continuous secondary endpoints were analysed with the same method as for the primary endpoint. We reported the least-squares mean change from baseline for each treatment group, treatment difference compared with placebo, 95% CI, and p values for pairwise comparison. For the 50% responder secondary endpoint, we used a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test after the missing data were imputed as non-response. We reported adjusted odds ratios (OR) compared with placebo, 95% CI, and p values. The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product. For all analyses, patients were analyzed according to the randomized treatment.</p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p>Pre-specified (failed <math>\geq 1</math> and failed <math>\geq 2</math>) and post-hoc (failed <math>\geq 3</math>) subgroup analyses were conducted, based on number of prior treatment failure(s). Effect (change in monthly migraine days, MMD, and MSMD and <math>\geq 50\%</math> and <math>\geq 75\%</math> responder rates) in patients who had failed <math>\geq 1</math>, <math>\geq 2</math>) or <math>\geq 3</math> prior treatments due to lack of efficacy and/or tolerability was compared to that of the overall study population. For continuous endpoints, adjusted analyses utilized a generalized linear mixed model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction, the two stratification factors (region and medication overuse status) and baseline value as covariates, and assumed a first-order autoregressive covariance structure. Observed data were used in analyses without imputation for missing data. For dichotomous endpoints, odds ratios were estimated</p>

	<p>from a stratified Cochran- Mantel-Haenszel test after imputation of missing data as nonresponse. The main study was not designed or powered to compare differences in efficacy between subgroups.</p> <p>A post-hoc analysis was conducted, based on responders versus non-responders (response defined as <math>\geq 50\%</math> reduction in MMD). Effect (MMDs, migraine-specific medication treatment days (MSMD), the Headache Impact Test (HIT-6™) scores, Migraine Disability Assessment (MIDAS) scores, and Migraine-Specific Questionnaire (MSQ) scores) was compared between responders and non-responders. Furthermore, a subgroup analysis was performed in patients with medication overuse at baseline. Data were presented in congress abstracts.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**TABEL 2 STRIVE (EM, GOADSBY 2017)**

Trial name	<b>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention (STRIVE)</b>
NCT number	NCT02456740
Objective	The primary objective of the study was to evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine, <a href="#">Goadsby PJ et al. NEJM 2017</a></b></p> <p>Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. <a href="#">Buse DC, et al. Cephalalgia 2018</a></p> <p>Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. <a href="#">Schwedt T, et al. Journal of Headache and Pain 2018</a></p> <p>Efficacy Outcomes in Responder and Non-responder Patients With Episodic Migraine Treated Preventively With Erenumab in the STRIVE Study. Brössner G, et al. 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. Digital poster. Link til abstract: <a href="#">MTIS2018-074</a> side 136</p>
Study type and design	<p>This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. Enrolled patients were assigned 1:1:1 to placebo or erenumab 70 mg or 140 mg monthly for 6 months (24 weeks) by centrally executed randomization with the use of an interactive voice or Web response system. Randomization was stratified by region and according to the use of migraine-preventive medication. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment.</p> <p>Following the double-blind treatment, patients were re-randomized 1:1 to continue treatment with either 70 mg or 140 mg erenumab every 4 weeks until week 48 with actual dose blinded. The study is completed.</p>
Follow-up time	Following completion of the open-treatment phase of the study (28 weeks), patients were followed up for safety for 12 weeks. Results from the double-blind phase of the study are presented here.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of migraine (with or without aura) for <math>\geq 12</math> months prior to screening according to the International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) classification</li> <li>• Migraine frequency: <math>\geq 4</math> and <math>&lt; 15</math> migraine days per month on average across the 3 months prior to screening and during baseline</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Headache frequency: &lt; 15 headache days per month on average across the 3 months prior to screening and baseline</li> <li>Demonstrated at least 80% compliance with the eDiary.</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Older than 50 years of age at migraine onset</li> <li>History of cluster headache or hemiplegic migraine headache</li> <li>Unable to differentiate migraine from other headache</li> <li>No therapeutic response with &gt; 2 medication categories for prophylactic treatment of migraine after an adequate therapeutic trial</li> <li>Used a prohibited medication, device, or procedure within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase</li> <li>Concomitant use of 2 or more medications with possible migraine prophylactic effects within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase. If only 1 prophylactic medication is used, the dose must be stable within 2 months prior to the start of the baseline phase and throughout the study</li> </ul>																																																																								
Intervention	<p>A total of 955 patients underwent randomization (317 to the 70 mg erenumab group, 319 to the 140 mg erenumab group, and 319 to the placebo group), and 858 patients (89.8%) completed the 6-month double-blind treatment phase.</p> <p>845 patients entered the open-treatment phase and were re-randomized 1:1 to either 70 mg erenumab (n=421) and 140 mg erenumab (n=424 ). Treatment was given by subcutaneous injection every 4 weeks.</p>																																																																								
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>Placebo (N=319)</th> <th>Erenumab, 70 mg (N=317)</th> <th>Erenumab, 140 mg (N=319)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (range) – yr</td> <td>41,3<sub>+11,2</sub> (18-65)</td> <td>41,1<sub>+11,3</sub>(18-63)</td> <td>40,4<sub>+11,1</sub>(19-65)</td> </tr> <tr> <td>Female sex – no. (%)</td> <td>274 (85,9)</td> <td>268 (84,5)</td> <td>272 (85,3)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    North America</td> <td>158 (49,5)</td> <td>150 (50,2)</td> <td>160 (50,2)</td> </tr> <tr> <td>    Other†</td> <td>161 (50,5)</td> <td>158 (49,8)</td> <td>159 (49,8)</td> </tr> <tr> <td>Age at migraine onset – yr</td> <td>21,2 <sub>±10,2</sub></td> <td>21,4<sub>±11,0</sub></td> <td>20,7<sub>±9,9</sub></td> </tr> <tr> <td>Acute headache medication use – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Migraine-specific‡</td> <td>191 (59.9)</td> <td>179 (56.5)</td> <td>192 (60.2)</td> </tr> <tr> <td>    Non-migraine-specific</td> <td>244 (76.5)</td> <td>243 (76.7)</td> <td>256 (80.3)</td> </tr> <tr> <td>Migraine-preventive medication use – no. (%)§</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    No current or previous use</td> <td>178 (55.8)</td> <td>175 (55.2)</td> <td>187 (58.6)</td> </tr> <tr> <td>    Previous use only</td> <td>131 (41.1)</td> <td>133 (42.0)</td> <td>124 (38.9)</td> </tr> <tr> <td>    Current use¶</td> <td>10 (3.1)</td> <td>9 (2.8)</td> <td>8 (2.5)</td> </tr> <tr> <td>History of preventive treatment failure – no. (%)  </td> <td>127 (39.8)</td> <td>127 (40.1)</td> <td>116 (36.4)</td> </tr> <tr> <td>    Lack of efficacy</td> <td>90 (28.2)</td> <td>89 (28.1)</td> <td>83 (26.0)</td> </tr> <tr> <td>    Unacceptable side Effects</td> <td>78 (24.5)</td> <td>65 (20.5)</td> <td>62 (19.4)</td> </tr> <tr> <td>Assessment of migraine during baseline phase</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics	Placebo (N=319)	Erenumab, 70 mg (N=317)	Erenumab, 140 mg (N=319)	Age (range) – yr	41,3 <sub>+11,2</sub> (18-65)	41,1 <sub>+11,3</sub> (18-63)	40,4 <sub>+11,1</sub> (19-65)	Female sex – no. (%)	274 (85,9)	268 (84,5)	272 (85,3)	Geographic region – no. (%)				North America	158 (49,5)	150 (50,2)	160 (50,2)	Other†	161 (50,5)	158 (49,8)	159 (49,8)	Age at migraine onset – yr	21,2 <sub>±10,2</sub>	21,4 <sub>±11,0</sub>	20,7 <sub>±9,9</sub>	Acute headache medication use – no. (%)				Migraine-specific‡	191 (59.9)	179 (56.5)	192 (60.2)	Non-migraine-specific	244 (76.5)	243 (76.7)	256 (80.3)	Migraine-preventive medication use – no. (%)§				No current or previous use	178 (55.8)	175 (55.2)	187 (58.6)	Previous use only	131 (41.1)	133 (42.0)	124 (38.9)	Current use¶	10 (3.1)	9 (2.8)	8 (2.5)	History of preventive treatment failure – no. (%)	127 (39.8)	127 (40.1)	116 (36.4)	Lack of efficacy	90 (28.2)	89 (28.1)	83 (26.0)	Unacceptable side Effects	78 (24.5)	65 (20.5)	62 (19.4)	Assessment of migraine during baseline phase			
Characteristics	Placebo (N=319)	Erenumab, 70 mg (N=317)	Erenumab, 140 mg (N=319)																																																																						
Age (range) – yr	41,3 <sub>+11,2</sub> (18-65)	41,1 <sub>+11,3</sub> (18-63)	40,4 <sub>+11,1</sub> (19-65)																																																																						
Female sex – no. (%)	274 (85,9)	268 (84,5)	272 (85,3)																																																																						
Geographic region – no. (%)																																																																									
North America	158 (49,5)	150 (50,2)	160 (50,2)																																																																						
Other†	161 (50,5)	158 (49,8)	159 (49,8)																																																																						
Age at migraine onset – yr	21,2 <sub>±10,2</sub>	21,4 <sub>±11,0</sub>	20,7 <sub>±9,9</sub>																																																																						
Acute headache medication use – no. (%)																																																																									
Migraine-specific‡	191 (59.9)	179 (56.5)	192 (60.2)																																																																						
Non-migraine-specific	244 (76.5)	243 (76.7)	256 (80.3)																																																																						
Migraine-preventive medication use – no. (%)§																																																																									
No current or previous use	178 (55.8)	175 (55.2)	187 (58.6)																																																																						
Previous use only	131 (41.1)	133 (42.0)	124 (38.9)																																																																						
Current use¶	10 (3.1)	9 (2.8)	8 (2.5)																																																																						
History of preventive treatment failure – no. (%)	127 (39.8)	127 (40.1)	116 (36.4)																																																																						
Lack of efficacy	90 (28.2)	89 (28.1)	83 (26.0)																																																																						
Unacceptable side Effects	78 (24.5)	65 (20.5)	62 (19.4)																																																																						
Assessment of migraine during baseline phase																																																																									

	Migraine days per Month	8,2±2,5	8,3±2,5	8,3±2,5
	Headache days per month	9,3±2,6	9,1±2,6	9,3±2,5
	Migraine attacks per Month	5,1±1,5	5,2±1,5	5,2±1,4
	Days of use of acute migraine-specific medication per month†	3,4±3,4	3,2±3,4	3,4±3,5
	Monthly MPFID everyday-activities score**	13,7±9,1	14,0±8,9	13,1±8,3
	Monthly MPFID physical-impairment score**	12,2±9,4	12,6±9,6	12,0±9,0
	<p>Plus-minus values are means ±SD. Data in the table are for the full analysis set (all patients who underwent randomization).</p> <p>There were no significant between-group differences in baseline characteristics. Percentages may not total 100 because of rounding.</p> <p>† Other includes Austria, Belgium, the Czech Republic, Finland, Germany, the Netherlands, Poland, Slovakia, Sweden, Turkey, and the United Kingdom.</p> <p>‡ During the baseline phase, 557 patients (58.5%) used triptan-based medications and 4 patients (0.4%) used ergotamine-based medications (safety analysis set).</p> <p>§ The summary of treatment with migraine-preventive medications is based on actual data collected rather than on randomization stratification.</p> <p>¶ The use of one stable migraine-preventive medication was allowed, in accordance with a late protocol amendment. Three patients (0.3%) used topiramate; 7 (0.7%) used beta blockers; 7 (0.7%) used tricyclic antidepressants; 4 (0.4%) used serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors; 1 (0.1%) used flunarizine, verapamil, or lomerizine; 2 (0.2%) used lisinopril or candesartan; and 3 (0.3%) used other medications.</p> <p>   Treatment-failure categories were not mutually exclusive; a patient could be included in both categories.</p> <p>** The Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) contains a 7-item everyday-activities domain and a 5-item physical-impairment domain, as well as a global question to assess the overall effect of migraines. The scores were averaged over a period of 1 month and then linearly transformed to a 100-point scale, with higher scores representing greater migraine burden on functioning.</p>			
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change From Baseline in Mean Monthly Migraine Days to the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Period</li> </ul> <p><b>Secondary Endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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 (50% response rate)</li> <li>Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days to the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Period</li> <li>Change From Baseline in Mean Monthly Average Physical Impairment Domain Score Measured by MPFID in the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Phase</li> <li>Change From Baseline in Mean Monthly Average Impact on Everyday Activities Score Measured by MPFID in the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Phase</li> </ul>			

Method of analysis	<p>The full analysis set in the final protocol included all the patients who underwent randomization. The efficacy end points are reported with the use of the following efficacy analysis set: patients who received at least one dose of erenumab or placebo and had at least one postbaseline measurement for migraine days per month during the double-blind treatment phase, analyzed according to randomly assigned trial regimen. The efficacy analysis set meets the criteria for a full analysis set.</p> <p>The primary end point and continuous secondary end points were analyzed with the use of a linear mixed-effects model without any imputation of with multiple imputation under missing-at-random and missing-not-at-random assumptions.</p> <p>For the secondary end point of a 50% or greater reduction in mean migraine days per month, a stratified Cochran–Mantel–Haenszel test was used after imputation of missing data as nonresponse. Sensitivity analyses for this end point included a generalized linear mixed-effects model without any imputation of missing data.</p> <p>The significance of the between-group differences with regard to the primary and secondary end points was determined after multiplicity adjustment with a prespecified hierarchical gatekeeping procedure and Hochberg-based testing procedures to maintain the two-sided, study-wise, type I error rate at an alpha level of 0.05. The primary end point was tested separately for each erenumab dose at an alpha level of 0.04 for 70 mg and of 0.01 for 140 mg. First-tier and second-tier secondary end points were then tested sequentially.</p> <p>The safety analysis set included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of erenumab or placebo, analyzed according to randomly assigned trial regimen unless the dose received throughout the double-blind treatment phase differed from the one that had been randomly assigned</p>
Subgroup analyses	<p>A post-hoc subgroup analysis was conducted, based on number of prior treatment failure(s). Effect (change in monthly migraine days, MMD, and <math>\geq 50\%</math> responder rate) in patients who had failed <math>\geq 1</math> (n=369) or <math>\geq 2</math> (n=161) prior treatments due to lack of efficacy and/or tolerability was compared to that of the overall study population. P values for subgroup analysis are descriptive and not adjusted for multiple comparisons. Furthermore, subgroup analyses were performed in patients achieving or not achieving response, defined by <math>\geq 50\%</math> reduction from baseline in MMD. Data were presented in abstracts.</p>

**TABEL 3 ARISE (EM, DODICK 2018)**

Trial name	<b>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention (ARISE).</b>
NCT number	NCT02483585
Objective	To evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days, in adults with episodic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine, Dodick et al, Cephalalgia, 2018.</b>
Study type and design	<p>This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. Enrolled patients were assigned 1:1 to placebo or erenumab 70 mg monthly for 3 months (12 weeks) by centrally executed randomization with the use of an interactive response system. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment.</p> <p>Following the double-blind treatment, all patients continued on 70 mg until week 36. The study is completed.</p>
Follow-up time	A safety follow-up visit was completed 12 weeks after last dose of investigational product. Results from the double-blind phase of the study are presented here.

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of migraines (with or without aura) for <math>\geq 12</math> months</li> <li>• Migraine frequency: <math>\geq 4</math> and <math>&lt; 15</math> migraine days per month on average across the 3 months prior to screening</li> <li>• Headache (i.e., migraine and non-migraine headache) frequency: <math>&lt; 15</math> headache days per month on average across the 3 months prior to screening</li> <li>• Demonstrated compliance with the eDiary</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Older than 50 years of age at migraine onset.</li> <li>• History of cluster headache or hemiplegic migraine headache.</li> <li>• Unable to differentiate migraine from other headaches</li> <li>• No therapeutic response with <math>&gt; 2</math> categories for prophylactic treatment of migraine after an adequate therapeutic trial.</li> <li>• Concomitant use of 2 or more medications with possible migraine prophylactic effects within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase. If only 1 prophylactic medication is used, the dose must be stable within 2 months prior to the start of the baseline phase and throughout the study</li> <li>• Used a prohibited medication, device, or procedure within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase.</li> <li>• Received botulinum toxin</li> <li>• Anticipated to require any excluded medication, device, or procedure during the study.</li> <li>• Active chronic pain syndromes (such as fibromyalgia and chronic pelvic pain).</li> <li>• History of major psychiatric disorder.</li> <li>• History of seizure disorder or other significant neurological conditions other than migraine.</li> <li>• Human immunodeficiency virus (HIV) infection by history.</li> <li>• Myocardial infarction (MI), stroke, transient ischemic attack (TIA), unstable angina, or coronary artery bypass surgery or other revascularization procedure within 12 months prior to screening.</li> <li>• The subject is at risk of self-harm or harm to others. Previously randomized into an AMG 334 study.</li> <li>• Unlikely to be able to complete all protocol required study visits or procedures, and/or to comply with all required study procedures.</li> </ul>																																	
<p>Intervention</p>	<p>A total of 577 patients underwent randomization (286 to 70 mg erenumab and 291 to placebo), and 546 patients (95%) completed the 3-month double-blind treatment phase. 538 patients entered the open-treatment phase where all patients were treated with 70 mg erenumab. Treatment was given by subcutaneous injection every 4 weeks.</p>																																	
<p>Baseline characteristics</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo n=291</th> <th>Erenumab 70 mg n=286</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>42<math>\pm</math>12</td> <td>42<math>\pm</math>11</td> </tr> <tr> <td>Female sex, no (%)</td> <td>247 (84,9)</td> <td>245 (85,7)</td> </tr> <tr> <td>White race, no (%)<sup>†</sup></td> <td>259 (89,0)</td> <td>259 (90,6)</td> </tr> <tr> <td>Weight, kg</td> <td>76<math>\pm</math>19</td> <td>77<math>\pm</math>19</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index<sup>‡</sup></td> <td>27,4<math>\pm</math>6,1</td> <td>27,4<math>\pm</math>6,3</td> </tr> <tr> <td>Age at onset of migraine, years</td> <td>22<math>\pm</math>11</td> <td>21<math>\pm</math>10</td> </tr> <tr> <td>Duration of disease, years</td> <td>20<math>\pm</math>12</td> <td>22<math>\pm</math>13</td> </tr> <tr> <td>History of aura (yes), no (%)</td> <td>144 (49,5)</td> <td>146 (51,0)</td> </tr> <tr> <td>Prior prophylactic therapy (yes), no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Naïve</td> <td>150 (51,5)</td> <td>144 (50,3)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo n=291	Erenumab 70 mg n=286	Age, years	42 $\pm$ 12	42 $\pm$ 11	Female sex, no (%)	247 (84,9)	245 (85,7)	White race, no (%) <sup>†</sup>	259 (89,0)	259 (90,6)	Weight, kg	76 $\pm$ 19	77 $\pm$ 19	Body-mass index <sup>‡</sup>	27,4 $\pm$ 6,1	27,4 $\pm$ 6,3	Age at onset of migraine, years	22 $\pm$ 11	21 $\pm$ 10	Duration of disease, years	20 $\pm$ 12	22 $\pm$ 13	History of aura (yes), no (%)	144 (49,5)	146 (51,0)	Prior prophylactic therapy (yes), no (%)			Naïve	150 (51,5)	144 (50,3)
	Placebo n=291	Erenumab 70 mg n=286																																
Age, years	42 $\pm$ 12	42 $\pm$ 11																																
Female sex, no (%)	247 (84,9)	245 (85,7)																																
White race, no (%) <sup>†</sup>	259 (89,0)	259 (90,6)																																
Weight, kg	76 $\pm$ 19	77 $\pm$ 19																																
Body-mass index <sup>‡</sup>	27,4 $\pm$ 6,1	27,4 $\pm$ 6,3																																
Age at onset of migraine, years	22 $\pm$ 11	21 $\pm$ 10																																
Duration of disease, years	20 $\pm$ 12	22 $\pm$ 13																																
History of aura (yes), no (%)	144 (49,5)	146 (51,0)																																
Prior prophylactic therapy (yes), no (%)																																		
Naïve	150 (51,5)	144 (50,3)																																



	Prior use only	125 (43,0)	123 (43,0)
	Current use	16 (5,5)	19 (6,6)
	Acute headache medication use no (%)		
	no (%)	283 (97,3)	280 (97,9)
	Migraine-specific	174 (59,8)	178 (62,2)
	Non-migraine-specific	236 (81,1)	224 (78,3)
	History of any prior preventive treatment use, no (%)	132 (45,4)	134 (46,9)
	History of any prior preventive treatment failure§	115 (87,1)	117 (87,3)
	Baseline period		
	Monthly migraine days	8,4±2,6	8,1±2,7
	Monthly migraine attacks	5,2±1,5	5,1±1,5
	Monthly headache days	9,3±2,7	9,1±2,7
	Monthly acute migraine specific medication days	3,4±3,6	3,7±3,6
	Monthly MPFID impact on everyday activities score¶	13,2±8,9	12,6±8,6
	Monthly MPFID physical impairment score¶	11,5±9,2	10,8±9,1
	*Plus-minus values are mean standard deviation. †Race was self-reported. ‡The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters. §Failure due to lack of efficacy or poor tolerability. ¶MPFID scores range from 0–100, with higher scores indicating greater impact. ¶¶MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary.		
Primary and secondary endpoints	<b>Primary Endpoint:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12</li> </ul> <b>Secondary Endpoints:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12 (≥50% responders)</li> <li>Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days at Week 12</li> <li>Percentage of Participants With at Least a 5-point Reduction From Baseline in Average Impact on Everyday Activities Domain Score Measured by MPFID at Week 12</li> <li>Percentage of Participants With at Least a 5-Point Reduction From Baseline in Average Impact on Physical Impairment Domain Score Measured by MPFID at Week 12</li> <li>Number of Participants With Adverse Events</li> <li>Number of Participants Who Developed Antibodies to erenumab</li> </ul>		
Method of analysis	The full analysis set included all patients who were randomized in the study. The efficacy analysis set included all patients who received at least one dose of randomized treatment and had at least one change from baseline measurement for MMD during the double-blind treatment phase, analyzed according to randomized treatment. Continuous variables were analyzed using a linear mixed effects model including treatment group, baseline value, stratification factors (region and preventive migraine		

	<p>medication status), scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit, without any imputation for missing data.</p> <p>Dichotomous variables were analyzed using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test and using non-responder imputation, in which missing data was assumed to be non-response.</p> <p>The safety-analysis set, which included all randomized patients who received one or more doses of investigational product, was used to analyze adverse event incidence rates according to randomized treatment group unless a patient received an incorrect dose throughout the entire double-blind treatment phase.</p>
Subgroup analyses	None.

**TABEL 4 LIBERTY (EM, REUTER 2018)**

Trial name	<b>A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (LIBERTY)</b>
NCT number	NCT03096834
Objective	The purpose of this study is to determine if AMG 334 is effective in treating migraines in patients who have unsuccessfully failed other preventive migraine treatments.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Reuter U et al. Lancet 2018</b></p> <p>Effect of erenumab on patient-reported outcomes in patients with episodic migraine with 2-4 prior preventive treatment failures: Results from the LIBERTY study. Goadsby PJ, MTIS 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. Digital poster MTIS2018-078</p>
Study type and design	<p>This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. Enrolled patients were assigned 1:1 to placebo or erenumab 140 mg monthly for 3 months (12 weeks) via interactive response technology. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment.</p> <p>Following the double-blind treatment, all patients are continuing on open treatment of 156 weeks. The study is ongoing..</p>
Follow-up time	After end of treatment patients are followed up for 12 weeks. Data from the double blind phase of the study are presented here.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented history of migraine in the 12 months prior to screen</li> <li>• 4-14 days per month of migraine symptoms</li> <li>• <math>\geq 80\%</math> diary compliance during the Baseline period</li> <li>• Failure of previous migraine prophylactic treatments (2, 3 or 4 treatments)</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt;50</math> years old at migraine onset</li> <li>• Pregnant or nursing</li> <li>• History of cluster or hemiplegic headache</li> <li>• Evidence of seizure or psychiatric disorder</li> <li>• Score of 19 or higher on BDI</li> <li>• Active chronic pain syndrome</li> <li>• Cardiac or hepatic disease</li> </ul>

Intervention	<p>A total of 246 patients underwent randomization (121 to 140 mg erenumab and 125 to placebo). Patients who completed the double-blinded treatment phase, could enter an open-label treatment phase.</p> <p>Treatment was given by subcutaneous injection every 4 weeks.</p>																																																																																																																										
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="491 371 986 421"></th> <th data-bbox="994 371 1233 421">Erenumab group (n=121)</th> <th data-bbox="1241 371 1485 421">Placebo group (n=125)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="491 432 986 459">Age, years</td> <td data-bbox="994 432 1233 459">44,6 (10,5)</td> <td data-bbox="1241 432 1485 459">44,2 (10,6)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 465 986 492">Sex</td> <td data-bbox="994 465 1233 492"></td> <td data-bbox="1241 465 1485 492"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 499 986 526">    Male</td> <td data-bbox="994 499 1233 526">24 (20%)</td> <td data-bbox="1241 499 1485 526">22 (18%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 533 986 560">    Female</td> <td data-bbox="994 533 1233 560">97 (80%)</td> <td data-bbox="1241 533 1485 560">103 (82%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 566 986 593">Race</td> <td data-bbox="994 566 1233 593"></td> <td data-bbox="1241 566 1485 593"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 600 986 627">    White</td> <td data-bbox="994 600 1233 627">112 (93%)</td> <td data-bbox="1241 600 1485 627">115 (92%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 633 986 660">    Non-white</td> <td data-bbox="994 633 1233 660">9 (7%)</td> <td data-bbox="1241 633 1485 660">10 (8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 667 986 694">Ethnicity*</td> <td data-bbox="994 667 1233 694"></td> <td data-bbox="1241 667 1485 694"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 701 986 728">    Hispanic or Latino</td> <td data-bbox="994 701 1233 728">9 (7%)</td> <td data-bbox="1241 701 1485 728">10 (8%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 734 986 761">    Non Hispanic or Latino</td> <td data-bbox="994 734 1233 761">104 (86%)</td> <td data-bbox="1241 734 1485 761">109 (87%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 768 986 795">Weight, kg</td> <td data-bbox="994 768 1233 795">72,8 (14,4)</td> <td data-bbox="1241 768 1485 795">72,1 (16,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 801 986 828">Body-mass index, kg/m<sup>2</sup></td> <td data-bbox="994 801 1233 828">25,0 (4,2)</td> <td data-bbox="1241 801 1485 828">24,9 (5,1)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 835 986 862">Number of previous unsuccessful preventive migraine treatments†</td> <td data-bbox="994 835 1233 862"></td> <td data-bbox="1241 835 1485 862"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 869 986 896">    Two</td> <td data-bbox="994 869 1233 896">43 (36%)</td> <td data-bbox="1241 869 1485 896">52 (42%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 902 986 929">    Three</td> <td data-bbox="994 902 1233 929">44 (36%)</td> <td data-bbox="1241 902 1485 929">49 (39%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 936 986 963">    Four</td> <td data-bbox="994 936 1233 963">33 (27%)</td> <td data-bbox="1241 936 1485 963">23 (18%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 969 986 996">Previous unsuccessful preventive drugs‡</td> <td data-bbox="994 969 1233 996"></td> <td data-bbox="1241 969 1485 996"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1003 986 1030">    Amitriptyline</td> <td data-bbox="994 1003 1233 1030">49 (40%)</td> <td data-bbox="1241 1003 1485 1030">63 (50%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1037 986 1064">    Candesartan</td> <td data-bbox="994 1037 1233 1064">26 (21%)</td> <td data-bbox="1241 1037 1485 1064">26 (21%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1070 986 1097">    Flunarizine</td> <td data-bbox="994 1070 1233 1097">32 (26%)</td> <td data-bbox="1241 1070 1485 1097">38 (30%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1104 986 1131">    Lisinopril</td> <td data-bbox="994 1104 1233 1131">2 (2%)</td> <td data-bbox="1241 1104 1485 1131">0</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1137 986 1164">    Metoprolol</td> <td data-bbox="994 1137 1233 1164">46 (38%)</td> <td data-bbox="1241 1137 1485 1164">48 (38%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1171 986 1198">    Propranolol</td> <td data-bbox="994 1171 1233 1198">60 (50%)</td> <td data-bbox="1241 1171 1485 1198">51 (41%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1205 986 1232">    Topiramate</td> <td data-bbox="994 1205 1233 1232">105 (87%)</td> <td data-bbox="1241 1205 1485 1232">104 (83%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1238 986 1265">    Valproate</td> <td data-bbox="994 1238 1233 1265">43 (36%)</td> <td data-bbox="1241 1238 1485 1265">25 (20%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1272 986 1299">    Venlafazine</td> <td data-bbox="994 1272 1233 1299">6 (5%)</td> <td data-bbox="1241 1272 1485 1299">7 (5%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1305 986 1332">    Others§</td> <td data-bbox="994 1305 1233 1332">9 (7%)</td> <td data-bbox="1241 1305 1485 1332">13 (10%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1339 986 1366">Monthly migraine days</td> <td data-bbox="994 1339 1233 1366">9,2 (2,6)</td> <td data-bbox="1241 1339 1485 1366">9,3 (2,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1373 986 1400">    Aura</td> <td data-bbox="994 1373 1233 1400"></td> <td data-bbox="1241 1373 1485 1400"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1406 986 1433">        Present</td> <td data-bbox="994 1406 1233 1433">42 (35%)</td> <td data-bbox="1241 1406 1485 1433">45 (36%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1440 986 1467">        Not present</td> <td data-bbox="994 1440 1233 1467">79 (65%)</td> <td data-bbox="1241 1440 1485 1467">80 (64%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1473 986 1500">Monthly headache days</td> <td data-bbox="994 1473 1233 1500">10,1 (2,8)</td> <td data-bbox="1241 1473 1485 1500">10,1 (2,7)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1507 986 1534">    Randomisation by strata</td> <td data-bbox="994 1507 1233 1534"></td> <td data-bbox="1241 1507 1485 1534"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1541 986 1568">        4-7 monthly migraine days</td> <td data-bbox="994 1541 1233 1568">36 (30%)</td> <td data-bbox="1241 1541 1485 1568">38 (30%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1574 986 1601">        8-14 monthly migraine days</td> <td data-bbox="994 1574 1233 1601">85 (70%)</td> <td data-bbox="1241 1574 1485 1601">87 (70%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1608 986 1635">Acute headache medication use¶</td> <td data-bbox="994 1608 1233 1635"></td> <td data-bbox="1241 1608 1485 1635"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1641 986 1668">    Migraine-specific</td> <td data-bbox="994 1641 1233 1668">102 (84%)</td> <td data-bbox="1241 1641 1485 1668">109 (87%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1675 986 1702">    Only non-migraine specific</td> <td data-bbox="994 1675 1233 1702">13 (11%)</td> <td data-bbox="1241 1675 1485 1702">14 (11%)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="491 1709 986 1736">Monthly acute migraine-specific medication days</td> <td data-bbox="994 1709 1233 1736">4,8 (2,9)</td> <td data-bbox="1241 1709 1485 1736">4,4 (2,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="491 1742 1485 1818">Data are mean (SD) or n (%). *Ethnicity data were missing for eight patients in the erenumab group and 11 in the placebo group. †One patient in each group had unsuccessfully used fewer than two preventive treatments. ‡Does not include patients considered unsuitable for treatment. §Includes cinnarizine, indoramin, nadolol, oxetorone, and pizotifen. ¶Six patients in the erenumab group and two in the placebo group did not use acute headache medication at baseline.</p>				Erenumab group (n=121)	Placebo group (n=125)	Age, years	44,6 (10,5)	44,2 (10,6)	Sex			Male	24 (20%)	22 (18%)	Female	97 (80%)	103 (82%)	Race			White	112 (93%)	115 (92%)	Non-white	9 (7%)	10 (8%)	Ethnicity*			Hispanic or Latino	9 (7%)	10 (8%)	Non Hispanic or Latino	104 (86%)	109 (87%)	Weight, kg	72,8 (14,4)	72,1 (16,2)	Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	25,0 (4,2)	24,9 (5,1)	Number of previous unsuccessful preventive migraine treatments†			Two	43 (36%)	52 (42%)	Three	44 (36%)	49 (39%)	Four	33 (27%)	23 (18%)	Previous unsuccessful preventive drugs‡			Amitriptyline	49 (40%)	63 (50%)	Candesartan	26 (21%)	26 (21%)	Flunarizine	32 (26%)	38 (30%)	Lisinopril	2 (2%)	0	Metoprolol	46 (38%)	48 (38%)	Propranolol	60 (50%)	51 (41%)	Topiramate	105 (87%)	104 (83%)	Valproate	43 (36%)	25 (20%)	Venlafazine	6 (5%)	7 (5%)	Others§	9 (7%)	13 (10%)	Monthly migraine days	9,2 (2,6)	9,3 (2,7)	Aura			Present	42 (35%)	45 (36%)	Not present	79 (65%)	80 (64%)	Monthly headache days	10,1 (2,8)	10,1 (2,7)	Randomisation by strata			4-7 monthly migraine days	36 (30%)	38 (30%)	8-14 monthly migraine days	85 (70%)	87 (70%)	Acute headache medication use¶			Migraine-specific	102 (84%)	109 (87%)	Only non-migraine specific	13 (11%)	14 (11%)	Monthly acute migraine-specific medication days	4,8 (2,9)	4,4 (2,8)
	Erenumab group (n=121)	Placebo group (n=125)																																																																																																																									
Age, years	44,6 (10,5)	44,2 (10,6)																																																																																																																									
Sex																																																																																																																											
Male	24 (20%)	22 (18%)																																																																																																																									
Female	97 (80%)	103 (82%)																																																																																																																									
Race																																																																																																																											
White	112 (93%)	115 (92%)																																																																																																																									
Non-white	9 (7%)	10 (8%)																																																																																																																									
Ethnicity*																																																																																																																											
Hispanic or Latino	9 (7%)	10 (8%)																																																																																																																									
Non Hispanic or Latino	104 (86%)	109 (87%)																																																																																																																									
Weight, kg	72,8 (14,4)	72,1 (16,2)																																																																																																																									
Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	25,0 (4,2)	24,9 (5,1)																																																																																																																									
Number of previous unsuccessful preventive migraine treatments†																																																																																																																											
Two	43 (36%)	52 (42%)																																																																																																																									
Three	44 (36%)	49 (39%)																																																																																																																									
Four	33 (27%)	23 (18%)																																																																																																																									
Previous unsuccessful preventive drugs‡																																																																																																																											
Amitriptyline	49 (40%)	63 (50%)																																																																																																																									
Candesartan	26 (21%)	26 (21%)																																																																																																																									
Flunarizine	32 (26%)	38 (30%)																																																																																																																									
Lisinopril	2 (2%)	0																																																																																																																									
Metoprolol	46 (38%)	48 (38%)																																																																																																																									
Propranolol	60 (50%)	51 (41%)																																																																																																																									
Topiramate	105 (87%)	104 (83%)																																																																																																																									
Valproate	43 (36%)	25 (20%)																																																																																																																									
Venlafazine	6 (5%)	7 (5%)																																																																																																																									
Others§	9 (7%)	13 (10%)																																																																																																																									
Monthly migraine days	9,2 (2,6)	9,3 (2,7)																																																																																																																									
Aura																																																																																																																											
Present	42 (35%)	45 (36%)																																																																																																																									
Not present	79 (65%)	80 (64%)																																																																																																																									
Monthly headache days	10,1 (2,8)	10,1 (2,7)																																																																																																																									
Randomisation by strata																																																																																																																											
4-7 monthly migraine days	36 (30%)	38 (30%)																																																																																																																									
8-14 monthly migraine days	85 (70%)	87 (70%)																																																																																																																									
Acute headache medication use¶																																																																																																																											
Migraine-specific	102 (84%)	109 (87%)																																																																																																																									
Only non-migraine specific	13 (11%)	14 (11%)																																																																																																																									
Monthly acute migraine-specific medication days	4,8 (2,9)	4,4 (2,8)																																																																																																																									

<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><u>Primary Endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of patients with a 50% response in the reduction of Monthly Migraine Days (MMD) at month 3</li> </ul> <p><u>Secondary Endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change in the number of monthly migraine days (MMDs) from baseline to month 3</li> <li>• Change in the Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) "impact on everyday activities" domain score from baseline to month 3</li> <li>• Change in the MPFID "physical impairment" domain score from baseline to month 3</li> <li>• Change in the number of monthly acute migraine-specific medication treatment days</li> <li>• Percentage of patients with a 75% response</li> <li>• Percentage of patients with a 100% response</li> </ul>
<p>Method of analysis</p>	<p>The full analysis set, which was used for efficacy analyses, included all randomly assigned patients who started their study medication, completed at least one post-baseline monthly migraine day measurement in the double-blind treatment phase, and were analyzed based on the pre-planned randomized treatment.</p> <p>For the primary endpoint, the Cochran-Mantel-Haenszel test was used to measure the association between 50% responder rate and treatment group; analysis was stratified by migraine frequency, with a one-sided significance level of 0.025 (0.05 two-sided). ORs, 95% CIs, and two-sided p values are reported. Patients with missing data for monthly migraine days at month 3 of the double-blind treatment phase were imputed as non-responders. The continuous change from baseline efficacy endpoints (least-square means) was analyzed with a linear mixed-effects model, including treatment group, baseline value, stratification factors, study visit, and the interaction of treatment group with study visit, without any imputation for missing data. The dichotomous secondary efficacy endpoints derived from corresponding continuous endpoints were analyzed with the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test after imputation of missing data as non-response. Estimates (treatment difference or OR) of erenumab compared with placebo with associated 95% CI and p values are reported.</p> <p>The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug. Analyses were based on actual treatment received.</p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p>A post-hoc subanalysis was conducted, based on number of prior treatment failure(s). Effect (<math>\geq 50\%</math> responder rate, <math>\geq 75\%</math> responder rate, change in monthly migraine days, MMD, and in HR QOL parameters) was compared between erenumab and placebo in patients who had failed <math>\leq 2</math> (n=43 for erenumab and n=52 for placebo) or <math>&gt; 2</math> (n=76 for erenumab and n=72 for placebo) prior treatments due to lack of efficacy and/or tolerability. Dichotomous variables were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting for stratification factor (4-7 vs 8-14 migraine days at Baseline) after missing data are imputed as non-response (NRI). Continuous variables were analyzed using a linear mixed effects model which included treatment group, baseline value, stratification factor, subgroup factor, the interaction of treatment group with subgroup, scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit.</p>

**TABEL 5 STUDY 178, PHASE 2 (EM, SUN 2016)**

Trial name	<b>A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention</b>
NCT number	NCT01952574
Objective	A phase 2 study to evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days in participants with episodic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, Sun et al., Lancet Neurol, 2016.</b>  Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study, Ashina et al., Neurology, 2017.
Study type and design	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled. Phase 2 study. Patients were randomly assigned in a 3:2:2:2 to monthly subcutaneous placebo, AMG 334 7 mg, AMG 334 21 mg, or AMG 334 70 mg using a sponsor-generated randomization sequence centrally executed by an interactive voice response or interactive web response system. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment. An analysis of the double-blind phase of the study was performed with a data cutoff date of 25 September 2014.  After completing the 12 week study, patients could enroll in an open-label extension study (OLE) and continue treatment with AMG 334 70 mg. A pre-planned interim analysis was conducted when all participants had completed the 1-year open label follow-up. This OLE study is currently ongoing.
Follow-up time	Median exposure of erenumab was 575 days (range 28-882 days) at the time of the pre-planned interim analysis of the OLE study.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of migraine for more than 12 months prior to screening</li> <li>• Migraine frequency: <math>\geq 4</math> and <math>\leq 14</math> migraine days per month in each of the 3 months prior to screening and during baseline phase</li> <li>• Headache frequency: <math>&lt; 15</math> headache days per month (with <math>&gt; 50\%</math> of the headache days being migraine days) in each of the 3 months prior to screening and during baseline phase</li> <li>• Demonstrated at least 80% compliance with the eDiary during baseline phase</li> </ul> Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Older than 50 years of age at migraine onset</li> <li>• History of cluster headache or basilar or hemiplegic migraine headache</li> <li>• Unable to differentiate migraine from other headaches</li> <li>• No therapeutic response with <math>&gt; 2</math> of the following eight medication categories for prophylactic treatment of migraine after an adequate therapeutic trial. Medication categories are: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Category 1: Divalproex sodium, sodium valproate</li> <li>○ Category 2: Topiramate</li> <li>○ Category 3: Beta blockers (for example: atenolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, timolol)</li> <li>○ Category 4: Tricyclic antidepressants (for example: amitriptyline, nortriptyline, protriptyline)</li> <li>○ Category 5: Venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran</li> <li>○ Category 6: Flunarizine, verapamil</li> <li>○ Category 7: Lisinopril, candesartan</li> <li>○ Category 8: Butterbur, feverfew, magnesium (<math>\geq 600</math> mg/day), riboflavin (<math>\geq 100</math> mg/day)</li> </ul> </li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Overuse of acute migraine medications in any month during the 3 months prior to screening or during screening</li> </ul>																																																																								
Intervention	<p>483 patients were randomly assigned to placebo (n=160), AMG 334 7 mg (n=108), AMG 334 21 mg (n=108), or AMG 334 70 mg (n=107). Participants received subcutaneous injections on day 1 and at weeks 4 and 8 by in the double-blind treatment phase.</p> <p>383 patients continued in the follow up study, where all patients received 70 mg erenumab (AMG 334) by subcutaneous injections every 4 weeks for up to 5 years. 225 patients are currently still on treatment (as of 15 November 2018)</p>																																																																								
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=160)</th> <th>Erenumab 70 mg (n=107)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>41,4 (10,0)</td> <td>42,6 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Women</td> <td>132 (83%)</td> <td>82 (77%)</td> </tr> <tr> <td>    Men</td> <td>28 (18%)</td> <td>25 (23%)</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>25,9 (4,9)</td> <td>25,8 (4,9)</td> </tr> <tr> <td>Ethnic origin</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    White</td> <td>142 (89%)</td> <td>103 (96%)</td> </tr> <tr> <td>    Black</td> <td>13 (8%)</td> <td>2 (2%)</td> </tr> <tr> <td>    Asian</td> <td>2 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>    Other*</td> <td>3 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    North America</td> <td>85 (53%)</td> <td>58 (54%)</td> </tr> <tr> <td>    Europe</td> <td>75 (47%)</td> <td>49 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Age at migraine onset (years)</td> <td>21,2 (10,9)</td> <td>21,7 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Disease duration (years)</td> <td>20,7 (11,5)</td> <td>21,5 (11,7)</td> </tr> <tr> <td>Previous preventive therapy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Naive</td> <td>94 (59%)</td> <td>60 (56%)</td> </tr> <tr> <td>    Previous therapies</td> <td>66 (41%)</td> <td>47 (44%)</td> </tr> <tr> <td>    Treatment failure†</td> <td>60 (38%)</td> <td>34 (32%)</td> </tr> <tr> <td>    Other</td> <td>6 (4%)</td> <td>13 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine days</td> <td>8,8 (2,7)</td> <td>9,6 (2,5)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine attacks</td> <td>5,4 (1,5)</td> <td>5,4 (1,5)</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Data are mean (SD) or number (%). Data are for all randomised patients in the full analysis set. Some percentages do not total 100% because of rounding. *Other includes native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple ethnic origins, or other. †Treatment failure includes discontinuation because of lack of efficacy or adverse reaction.</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo (n=160)	Erenumab 70 mg (n=107)	Age (years)	41,4 (10,0)	42,6 (9,9)	Sex			Women	132 (83%)	82 (77%)	Men	28 (18%)	25 (23%)	Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (4,9)	25,8 (4,9)	Ethnic origin			White	142 (89%)	103 (96%)	Black	13 (8%)	2 (2%)	Asian	2 (1%)	1 (1%)	Other*	3 (2%)	1 (1%)	Region			North America	85 (53%)	58 (54%)	Europe	75 (47%)	49 (46%)	Age at migraine onset (years)	21,2 (10,9)	21,7 (9,9)	Disease duration (years)	20,7 (11,5)	21,5 (11,7)	Previous preventive therapy			Naive	94 (59%)	60 (56%)	Previous therapies	66 (41%)	47 (44%)	Treatment failure†	60 (38%)	34 (32%)	Other	6 (4%)	13 (12%)	Monthly migraine days	8,8 (2,7)	9,6 (2,5)	Monthly migraine attacks	5,4 (1,5)	5,4 (1,5)	Data are mean (SD) or number (%). Data are for all randomised patients in the full analysis set. Some percentages do not total 100% because of rounding. *Other includes native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple ethnic origins, or other. †Treatment failure includes discontinuation because of lack of efficacy or adverse reaction.		
	Placebo (n=160)	Erenumab 70 mg (n=107)																																																																							
Age (years)	41,4 (10,0)	42,6 (9,9)																																																																							
Sex																																																																									
Women	132 (83%)	82 (77%)																																																																							
Men	28 (18%)	25 (23%)																																																																							
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (4,9)	25,8 (4,9)																																																																							
Ethnic origin																																																																									
White	142 (89%)	103 (96%)																																																																							
Black	13 (8%)	2 (2%)																																																																							
Asian	2 (1%)	1 (1%)																																																																							
Other*	3 (2%)	1 (1%)																																																																							
Region																																																																									
North America	85 (53%)	58 (54%)																																																																							
Europe	75 (47%)	49 (46%)																																																																							
Age at migraine onset (years)	21,2 (10,9)	21,7 (9,9)																																																																							
Disease duration (years)	20,7 (11,5)	21,5 (11,7)																																																																							
Previous preventive therapy																																																																									
Naive	94 (59%)	60 (56%)																																																																							
Previous therapies	66 (41%)	47 (44%)																																																																							
Treatment failure†	60 (38%)	34 (32%)																																																																							
Other	6 (4%)	13 (12%)																																																																							
Monthly migraine days	8,8 (2,7)	9,6 (2,5)																																																																							
Monthly migraine attacks	5,4 (1,5)	5,4 (1,5)																																																																							
Data are mean (SD) or number (%). Data are for all randomised patients in the full analysis set. Some percentages do not total 100% because of rounding. *Other includes native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple ethnic origins, or other. †Treatment failure includes discontinuation because of lack of efficacy or adverse reaction.																																																																									
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12</li> </ul> <p><b>Secondary Endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12 (50% responder rate)</li> <li>Change From Baseline in Monthly Migraine Attacks at Week 12</li> </ul> <p>Endpoints for OLE study:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in monthly migraine days</li> <li>Achievement of ≥50%, ≥70% and 100% reduction in monthly migraine days</li> </ul>																																																																								
Method of analysis	<p>Patients in the full analysis set were analyzed according to randomized treatment, regardless of the treatment received. The efficacy analyses were done using a subset of the full analysis set, defined as all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product during double-blind treatment and had at least 4 migraine days during the baseline period.</p> <p>For the primary endpoint and the secondary endpoint of change in monthly migraine attacks at week 12, the least squares mean at each time point was calculated from a generalized linear mixed-effect model for repeated measures. The primary endpoint</p>																																																																								

	<p>was adjusted for multiple comparisons using a sequential testing procedure, which allowed for the testing of each of the AMG 334 doses against placebo from the highest to lowest dose groups to control the study-wise type I error. Statistical testing was only done for the next lower dose group if there was a significant difference between the higher dose group and placebo.</p> <p>For the secondary endpoint of the proportions of patients with at least a 50% reduction in monthly migraine days, adjusted odds ratios (ORs) were calculated from a generalized linear mixed model for repeated measures. The stratification factor of region (North America vs Europe) and baseline value for the corresponding endpoint were included in the model as covariates for all efficacy analyses and the pairwise comparison of treatment differences, and linear trend in the treatment groups were tested from the model using observed data without any missing data imputation. The study wise type I error was not controlled for the secondary endpoints in this phase 2 study, and thus for these endpoints nominal p values were reported without adjustment for multiple testing.</p> <p>The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product and were analyzed based on actual treatment received.</p>
Subgroup analyses	N/A

## Studier med komparatorer

### Betablokkere (metoprolol/propranolol)

**TABEL 6 DIENER 2004**

Trial name	<b>Topiramate in migraine prophylaxis Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and safety of two doses of topiramate (100 and 200 mg/d) vs placebo for migraine prophylaxis, with immediate-release propranolol (160 mg/d) as an active control.
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine prophylaxis - Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control, Diener HC, et al. J Neurol 2004</b>
Study type and design	A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter trial conducted in 13 countries. The trial included four phases: baseline, core double-blind, blinded extension, and taper/exit. The study is completed.
Follow-up time	26 week core double blind phase, blinded extension phase for up to 12 months. Data from the core double blind phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 12 and 65 years</li> <li>• Established history of migraine with or without aura for at least one year, according to International Headache Society (IHS) criteria</li> <li>• 3 to 12 migraine headaches (periods)</li> <li>• No more than 15 headache days (including migraine days)</li> </ul> <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients must not have failed more than two previous adequate regimens of prophylactic medications for recurrent migraine episodes.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>History of asthma, bradyarrhythmia, uncontrolled diabetes, and any other limitations to the use of beta-blockers</li> </ul>																																								
Intervention	<p>A total of 575 subjects were randomized; of these, 568 contributed efficacy data after randomization and were included in the intent-to-treat cohort for the efficacy analyses; 570 contributed to the safety analyses. The trial included four phases: baseline, core double-blind, blinded extension, and taper/exit.</p> <p>The baseline phase consisted of a 14-day washout period during which any prophylactic migraine medications were discontinued and a 28-day prospective baseline period during which subjects completed daily records of headache activity/symptoms and rescue medication usage.</p> <p>During the titration period, the initial daily dose of TPM (25 mg/d) or PROP (20 mg/d) was titrated upwards in weekly increments of 25 mg/d (TPM) or 20 mg/d (PROP) until achieving either the assigned dose or maximum tolerated dose, whichever was lower. After completing titration, subjects continued receiving the stable dose of study medication until the end of the maintenance period.</p> <p>Only subjects who completed the entire 26-week core double-blind phase were eligible to enter the blinded extension phase. All other subjects were discontinued from the trial.</p> <p>Subjects who were eligible to enter the blinded extension phase received the same dose of study medication that was achieved during the core double-blind phase. During this phase, subjects continued to receive study medication for up to 12 months after the last subject was randomized, or until they were withdrawn.</p> <p>At the end of treatment, regardless of the phase, study medication was tapered over period of up to 7 weeks.</p>																																								
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=143</th> <th>Topiramate 100 mg/d N=139</th> <th>Topiramate 200 mg/d N=143</th> <th>Propranolol 160 mg/d N=143</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean</td> <td>40.3</td> <td>39.8</td> <td>42.6</td> <td>40.6</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>34</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>109</td> <td>110</td> <td>115</td> <td>119</td> </tr> <tr> <td>Mean body weight, kg</td> <td>71.2</td> <td>70.8</td> <td>70.2</td> <td>68.9</td> </tr> <tr> <td>MMD (mean monthly migraine days)</td> <td>6.1</td> <td>5.8</td> <td>6.2</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td>Monthly days of rescue medication</td> <td>5.3</td> <td>5.0</td> <td>5.5</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>Migraine attack rate</td> <td>4.1</td> <td>3.6</td> <td>4.0</td> <td>3.9</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=143	Topiramate 100 mg/d N=139	Topiramate 200 mg/d N=143	Propranolol 160 mg/d N=143	Age, mean	40.3	39.8	42.6	40.6	Male	34	29	28	24	Female	109	110	115	119	Mean body weight, kg	71.2	70.8	70.2	68.9	MMD (mean monthly migraine days)	6.1	5.8	6.2	6.1	Monthly days of rescue medication	5.3	5.0	5.5	5.4	Migraine attack rate	4.1	3.6	4.0	3.9
	Placebo N=143	Topiramate 100 mg/d N=139	Topiramate 200 mg/d N=143	Propranolol 160 mg/d N=143																																					
Age, mean	40.3	39.8	42.6	40.6																																					
Male	34	29	28	24																																					
Female	109	110	115	119																																					
Mean body weight, kg	71.2	70.8	70.2	68.9																																					
MMD (mean monthly migraine days)	6.1	5.8	6.2	6.1																																					
Monthly days of rescue medication	5.3	5.0	5.5	5.4																																					
Migraine attack rate	4.1	3.6	4.0	3.9																																					
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The change in mean monthly migraine frequency from the baseline phase relative to the double-blind treatment phase.</li> <li>Comparison of topiramate with placebo with respect to change in monthly (28-day) migraine frequency averaged over the entire core double-blind phase vs the frequency at baseline.</li> </ul> <p>Secondary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in number of migraine days per month</li> <li>Change in the average monthly rate of rescue medication use in days</li> <li>Responder rate (response defined as at least a 50% reduction in average monthly migraine frequency)</li> </ul>																																								



	<ul style="list-style-type: none"> <li>Onset of action (defined as the earliest monthly time point when a statistically significant difference in the primary efficacy endpoint between the placebo and topiramate treatment groups was detected and consistently).</li> </ul>
Method of analysis	Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat cohort, which was defined as those randomized patients who had at least 1 post-baseline efficacy assessment. The primary efficacy endpoint is the change in average monthly migraine frequency (based on migraine periods). Efficacy endpoints were analyzed using a linear model with baseline value as a covariate and analysis center and treatment as factors. The least squares means, which are means adjusting for the variables in the statistical model, were used to compare treatment groups.
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 7 DIENER 1996**

Trial name	<b>Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To test the hypothesis that cyclandelate is more effective than placebo in the prophylaxis of migraine using the minimal effective dosage of 1200 mg/day, and as a secondary hypothesis, investigate the comparative efficacy with propranolol (120 mg/day).
Publications – title, author, journal, year	<b>Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. Diener HC et al, Cephalalgia:16:441-7,1996</b>
Study type and design	<p>A randomized, parallel-group, double-blind multicenter study. The study is completed.</p> <p>Patients who fulfilled the entry criteria entered a 4-week baseline period without any prophylactic treatment. Those who recorded 2-10 attacks on their migraine headache diaries during the baseline period qualified for randomization (randomization ratio =3 : 2 : 3) to cyclandelate, placebo or propranolol. To avoid early withdrawals due to initial side effects, treatment started with a 2-week run-in period at a dosage of 400 mg tid cyclandelate placebo or 40 mg tid propranolol. This was followed by a 12-week period of active prophylaxis at a dosage of 400 mg tid cyclandelate, placebo or 40 mg tid propranolol. At the end of the study and prior to breaking the code, the attending physician evaluated all migraine headache diaries, blinded to the number and total duration of migraine attacks at baseline and in the last 4 weeks of prophylaxis. This diary database was used for primary analysis</p>
Follow-up time	20 weeks (primary analysis)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Patients between the age 18 and 60 years</li> <li>Male or female</li> <li>Migraine with and/or without aura according to the IHS criteria</li> <li>Migraine history of at least 12 months' duration</li> <li>A mean number of 2-10 migraine attacks per month within the last 3 months prior to the study</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pregnant or lactating women</li> <li>Psychiatric disorders</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Concomitant non-migraine headaches 23 times per month within the last 3 months</li> <li>• Intake of centrally acting drugs or migraine prophylactic drugs during the 4 weeks preceding the trial</li> <li>• Specific contraindication to beta-blocker (asthma, diabetes, clinically relevant hypotension, etc.) or cyclandelate (acute stroke, glaucoma, coagulation disorder)</li> <li>• Intake of drugs to treat migraine attacks &gt;12 days/month. Prior to study entry and at the end of the treatment</li> </ul>																																																				
Intervention	<p>A total of 214 ITT patients in 17 centres were randomized after completing the baseline period, 81 patients (37.9%) were treated with cyclandelate, 55 (25.7%) with placebo and 78 (36.4%) with propranolol. Forty patients had to be excluded from the ITT analysis for various reasons and 174 patients (cyclandelate n=67, placebo n =39, propranolol n =68) remained for the PI' analysis.</p> <p>The study had a 2-week run-in period at a dosage of 400 mg tid cyclandelate placebo or 40 mg tid propranolol. This was followed by a 12-week period of active prophylaxis at a dosage of 400 mg tid cyclandelate, placebo or 40 mg tid propranolol.</p> <p>The study ended with a 2-week run-out period to avoid early recurrence of migraine, using the same dosages as in the run-in period. Additional medication to treat acute migraine attacks was allowed for up to 12 days/month for the duration of the study, including the baseline period. Patients were required to come for a check-up visit at the end of the baseline period and at weeks 10, 14, 18 and 20.</p>																																																				
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cyclandelate N=81</th> <th>Propranolol N=78</th> <th>Placebo N=55</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean Age</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Woman</td> <td>66</td> <td>60</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>No of patients with acute migraine medication</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Analgesics/antirheumatics</td> <td>55</td> <td>51</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>- Specific migraine drugs</td> <td>46</td> <td>49</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Mean number of attacks/4 weeks</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>≤ 4 attacks</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Additional medication under attacks</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Never</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>- Sometimes</td> <td>23</td> <td>24</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>-Every Day</td> <td>52</td> <td>51</td> <td>38</td> </tr> </tbody> </table>		Cyclandelate N=81	Propranolol N=78	Placebo N=55	Mean Age	39	40	39	Woman	66	60	41	Men	15	18	14	No of patients with acute migraine medication				- Analgesics/antirheumatics	55	51	36	- Specific migraine drugs	46	49	32	Mean number of attacks/4 weeks	4	4	4	≤ 4 attacks	3	3	3	Additional medication under attacks				-Never	6	3	2	- Sometimes	23	24	15	-Every Day	52	51	38
	Cyclandelate N=81	Propranolol N=78	Placebo N=55																																																		
Mean Age	39	40	39																																																		
Woman	66	60	41																																																		
Men	15	18	14																																																		
No of patients with acute migraine medication																																																					
- Analgesics/antirheumatics	55	51	36																																																		
- Specific migraine drugs	46	49	32																																																		
Mean number of attacks/4 weeks	4	4	4																																																		
≤ 4 attacks	3	3	3																																																		
Additional medication under attacks																																																					
-Never	6	3	2																																																		
- Sometimes	23	24	15																																																		
-Every Day	52	51	38																																																		
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Rate of responders", i.e. patients with ≥50% reduction in the number of migraine attacks</li> <li>- Mean "migraine duration" in hours.</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The efficacy of propranolol versus placebo and equivalent efficacy of cyclandelate compared to propranolol.</li> <li>- change in intensity of headache</li> <li>- Intake of analgesics or migraine drugs</li> <li>- Number of working days lost due to migraine,</li> </ul>																																																				

	- frequency and severity of adverse events.
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analyzed in the publication
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 8 STOVNER 2014**

Trial name	<b>A Comparative study of candesartan vs. propranolol for migraine prophylaxis: A randomized triple-blind, placebo-controlled study</b>
NCT number	NCT008846663
Objective	To determine whether the effect of candesartan for migraine prevention, shown in one previous study, could be confirmed in a new study, and if so, whether the effect was comparable to that of propranolol (non-inferiority analysis), and whether adverse events were different.
Publications – title, author, journal, year	<b>A Comparative study of candesartan vs. propranolol for migraine prophylaxis: A randomized triple-blind, placebo-controlled study, Stovner et al, Cephalalgia 2014</b>
Study type and design	The study was designed as a placebo-controlled double-blind, double cross-over trial, with a four-week open baseline period, and three 12-week treatment periods with a four-week wash-out period between each treatment period.
Follow-up time	12 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria: I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age 18–65 years</li> <li>• migraine with or without aura or or chronic migraine</li> <li>• <math>\geq 2</math> migraine attacks per month during the last three months before inclusion, and <math>\geq 2</math> migraine attacks during the four week baseline period documented in the diary</li> <li>• Debut of migraine <math>\geq 1</math> year prior to inclusion, and before the age of 50</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interval headache not distinguishable from migraine</li> <li>• chronic tension-type or other headache occurring on <math>\geq 15</math> days/month</li> <li>• pregnancy, nursing or not using contraceptives in fertile women</li> <li>• heart conduction block or other significant abnormality on electrocardiogram; heart rate <math>&lt;54</math> (sitting, after three minutes' rest) asthma or diabetes; decreased hepatic or renal function</li> <li>• hypersensitivity to active substances</li> <li>• history of angioneurotic oedema</li> <li>• psychiatric illness</li> <li>• use of daily migraine prophylactics less than four weeks prior to start of study</li> <li>• having tried <math>\geq 3</math> prophylactic drugs against migraine during the last 10 years</li> <li>• previous use of PRO or CAN in adequate doses (<math>\geq 16</math> mg or <math>\geq 160</math> mg) and duration (<math>\geq 6</math> weeks)</li> <li>• previous discontinuation of CAN or any beta-blocker because of AEs;</li> <li>• current use of antihypertensive medication</li> <li>• use of rizatriptan 10 mg tablet; regular ergotamines or opioids use</li> <li>• consistent failure to respond to any acute migraine medication</li> <li>• alcohol or illicit drug dependence</li> </ul>

Intervention	In a randomized, triple-blind, double cross-over study, 72 adult patients with episodic or chronic migraine went through three 12-week treatment periods on either candesartan 16 mg, propranolol slow-release 160 mg, or placebo.	
Baseline characteristics		Whole population N=72
	Age in years (SD)	31 (11)
	Females, n (%)	59 (82)
	Mean duration of headache history in years (SD)	19 (11)
	Mean number of attacks per month (SD)	4.8 (3.6)
	Mean number of migraine days per four weeks (SD)	4.9 (3.0)
Primary and secondary endpoints	Primary endpoint: Migraine days per 4 weeks. Secondary endpoints: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache days per four weeks</li> <li>• Headache hours per four weeks</li> <li>• headache intensity</li> <li>• doses of analgesics per four weeks</li> </ul>	
Method of analysis	All statistical tests were between treatment periods, and did not include baseline data. MMD was tested with Wilcoxon's paired signed rank test. Subjects fulfilling mITT-requirements were included in the main analysis.	
Subgroup analyses	N/A	

### Lisinopril

Der er ikke identificeret relevante studier med lisinopril.

### Candesartancilexetil

**TABEL 9 STOVNER 2014 (SE UNDER [PROPRANOLOL](#)).**

**TABEL 10 TRONVIK 2003**

Trial name	<b>Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II Receptor blocker</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To determine whether treatment with the angiotensin II receptor blocker Candesartan is effective as a migraine-prophylactic drug
Publications – title, author, journal, year	<b>Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II Receptor blocker. A Randomized Controlled Trial. Tronvik E, et al. JAMA 2003</b>
Study type and design	Randomized double blind, placebo-controlled cross-over study
Follow-up time	12 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 18-65</li> <li>• migraine occurrence with/without aura according to IHS criteria.at a rate of 2-6 attacks pr. Month</li> <li>• Debut 1 year prior randomization, before age 50</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache not distinguishable from migraine</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnancy/nursing</li> <li>• Hepatic impairment</li> <li>• History of angioneurotic edema, psychiatric illness</li> </ul> <p>Use of daily migraine prophylactic 12 weeks prior to study.</p>														
Intervention	Placebo run in period of 4 weeks, followed by two 12-week treatment periods separated by 4 weeks of placebo washout. 30 patients were randomized to assign to receive 16 mg candesartan/day in the first treatment period, followed by 1 placebo tablet/day in the second period. Remaining 30 received placebo followed by candesartan.														
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT population N=57</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Women, n</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td><b>Age, women. Years (SD)</b></td> <td>42 (11)</td> </tr> <tr> <td>Age, men. Years (SD)</td> <td>48 (13)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8.4 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>Migraine days per 4 weeks (SD)</td> <td>5.7 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>Headache days per 4 weeks (SD)</td> <td>8.4 (3.9)</td> </tr> </tbody> </table>		ITT population N=57	Women, n	45	<b>Age, women. Years (SD)</b>	42 (11)	Age, men. Years (SD)	48 (13)		8.4 (3.9)	Migraine days per 4 weeks (SD)	5.7 (2.9)	Headache days per 4 weeks (SD)	8.4 (3.9)
	ITT population N=57														
Women, n	45														
<b>Age, women. Years (SD)</b>	42 (11)														
Age, men. Years (SD)	48 (13)														
	8.4 (3.9)														
Migraine days per 4 weeks (SD)	5.7 (2.9)														
Headache days per 4 weeks (SD)	8.4 (3.9)														
Primary and secondary endpoints	<p>Primary: Number of days with headache per 4 weeks</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hours with headache per 4 weeks</li> <li>• days with migraine per 4 weeks</li> <li>• hours with migraine per 4 weeks</li> </ul> <p>headache severity index, level of disability, doses of triptans, doses of analgetics, acceptability of treatment, days of sick leave, and QOL in the SF 36 questionnaire</p>														
Method of analysis	All statistical tests were between treatment periods, and did not include baseline data. MMD was tested with Wilcoxon's paired signed rank test. The analysis was based on the ITT analysis set.														
Subgroup analyses	N/A														

## Topiramate

**TABEL 11 BRANDES 2004**

Trial name	<b>Topiramate for migraine prevention a randomized controlled trial</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To assess the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in a large controlled trial
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate for migraine prevention a randomized controlled trial. Brandes JL, et al. JAMA 2004</b>
Study type and design	A 26-week, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study conducted during outpatient treatment. The study is completed.
Follow-up time	26 weeks (primary analysis)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Established history of migraine with or without aura for at least 6 month before screening.</li> <li>• Age 12 to 65 years</li> <li>• Between 3 and 12 migraines but not more than 15 headache days per 28 days during the prospective baseline phase. A headache day was defined as a</li> </ul>

	<p>calendar day during which the patient experienced headache for at least 30 minutes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women were required to be post menopausal, surgically incapable of bearing children, or practicing a medically acceptable method of birth control for at least 1 month before study entry.</li> </ul> <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache other than migraine, episodic tension or sinus headache</li> <li>• Failed to respond to more than 2 adequate previous regimens of migraine-preventive medications</li> <li>• Onset of migraine occurred after age 50 years</li> <li>• Overuse of analgesics or specific agents for acute treatments of migraine episodes</li> <li>• Continued use of following medication during the study: Beta blockers, tricyclic antidepressants, antiepileptics, calcium channel blockers, monoamine oxidase inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) daily, magnesium supplements at high doses (eg, 600 mg/d), riboflavin at high doses (eg, 100 mg/d), corticosteroids, local anesthetics, botulinum toxin, or herbal preparations such as feverfew or St John's wort. Nonpharmacologic prophylactic approaches started at least 1 month before the prospective baseline phase could be continued throughout the study.</li> <li>• Patients with a history of nephrolithiasis</li> <li>• Patients who had participated in a topiramate study or had taken topiramate for more than 2 weeks.</li> <li>• Patients who had received an experimental drug or used an experimental device within 30 days of screening also were</li> </ul>																				
<p><b>Intervention</b></p>	<p>After evaluation for inclusion and exclusion criteria, eligible patients entered a washout period of up to 14 days, during which any migraine-preventive medications were tapered. This period was followed by a prospective baseline phase of 28 days, during which headache and medication record information completed by patients was reviewed.</p> <p>During the baseline phase, patients were permitted to take rescue medication. Patients who completed the prospective baseline phase and met all entry criteria were randomized to 1 of 4 treatment groups according to a computer-generated randomization schedule: placebo or topiramate at 50 mg/d, 100 mg/d, or 200 mg/d. Randomization was balanced by using permuted blocks of 4 and stratified by center. Patients and clinicians were blinded to study medication.</p> <p>Patients randomized to topiramate started at a dose of 25 mg/d; the daily dose was increased by 25 mg weekly (for a total of 8 weeks) until patients reached either their assigned dose or maximum tolerated dose, whichever was less. Patients then continued receiving that amount for 18 weeks in 2 divided doses (morning and evening). Patients who completed the 18-week maintenance period or who exited the double-blind phase for lack of efficacy were eligible to enter an open-label extension after a blinded transition period of 7 weeks. In the event of tolerability problems, patients were given the opportunity to reduce study medication by a maximum of 2 dose levels during the entire 26-week treatment phase.</p>																				
<p><b>Baseline characteristics</b></p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=114</th> <th>Topiramate 50 mg/d N=117</th> <th>Topiramate 100 mg/d N=120</th> <th>Topiramate 200 mg/d N=117</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>38.3</td> <td>39.0</td> <td>39.1</td> <td>39.1</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Woman</td> <td>94</td> <td>97</td> <td>109</td> <td>106</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=114	Topiramate 50 mg/d N=117	Topiramate 100 mg/d N=120	Topiramate 200 mg/d N=117	Age	38.3	39.0	39.1	39.1	Men	20	20	11	11	Woman	94	97	109	106
	Placebo N=114	Topiramate 50 mg/d N=117	Topiramate 100 mg/d N=120	Topiramate 200 mg/d N=117																	
Age	38.3	39.0	39.1	39.1																	
Men	20	20	11	11																	
Woman	94	97	109	106																	

	Monthly migraine frequency	5.6	5.4	5.8	5.1
	MMD, Monthly migraine days	6.7	6.4	6.9	6.1
	Monthly rescue medication use, d	5.8	5.7	6.2	5.8
	Migraine duration, days	2.6	2.3	2.6	2.1
	Monthly migraine severity	2.2	2.3	2.2	2.3
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy measure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline in mean monthly migraine frequency.</li> </ul> <p>Secondary efficacy measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder rate (proportion of patients with ≥50% reduction in monthly migraine frequency)</li> <li>• Reductions in mean number of monthly migraine days</li> <li>• Severity, duration, and days a month requiring rescue medication</li> <li>• Adverse events.</li> <li>• The month of onset of preventive treatment action was assessed.</li> </ul>				
Method of analysis	<p>Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population, which was defined as randomized patients who had at least 1 post baseline efficacy assessment. For patients discontinuing early, the mean monthly migraine frequency during the entire double-blind treatment phase and the cumulative monthly periods were computed according to the migraine periods observed before discontinuation. The primary and secondary continuous efficacy measure was assessed with a linear model, with treatment and analysis center as factors and the baseline value as a covariate. Estimates of treatment effects are based on the treatments' least squares means, which are the means adjusted for the variables in the statistical model. Analyses were done with SAS (version 6.12; SAS Institute Inc, Cary, NC) at a significance level of .05.</p>				
Subgroup analyses	N/A				

**TABEL 12 DIENER 2007**

Trial name	<b>Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of topiramate for the prevention of chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Diener HC et al., Cephalalgia 2007</b>
Study type and design	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center trial of topiramate for the prevention of headache in patients with chronic migraine with and without medication overuse.

	<p>A prospective, 4-week baseline phase was followed by a 16-week, double-blind treatment phase, which consisted of a 4-week titration and 12-week treatment period. The taper-down phase lasted up to 7 weeks. Computer randomization was used prior to study start. The study is completed.</p>		
Follow-up time	16 weeks (4 weeks titration og 12 weeks treatment)		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients 18–65 years of age</li> <li>• Diagnosis of chronic migraine that satisfied the second edition of The International Classification of Headache Disorders criteria of <math>\geq 15</math> migraine headache days per 4 weeks, at least during the last 3 months prior to trial entry</li> <li>• An established migraine history for at least 1 year</li> <li>• Patients could be included if they had <math>\geq 12</math> migraine days in the prospective baseline period</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients were excluded if they presented with another primary chronic headache or any secondary headache except medication overuse headache (MOH).</li> <li>• Patients who experienced onset of migraine after age 50</li> <li>• Patients who were severely depressed (Beck Depression Inventory (BDI) scale score <math>\geq 30</math>)</li> <li>• Patients taking antidepressants unless the antidepressant was used at a stable dose for at least 3 months prior to trial entry and the patient intended to continue the antidepressant throughout the trial.</li> <li>• Patients taking any migraine prophylactic drug 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.</li> <li>• Prior history of topiramate use</li> <li>• Use of other anticonvulsants within 30 days of trial entry</li> <li>• Use of a carbonic anhydrase inhibitor.</li> </ul>		
Intervention	<p>The total ITT population (n = 59) consisted of 32 patients receiving topiramate and 27 patients receiving placebo. Topiramate and placebo, identical tablets produced by the manufacturer, were titrated to the target dose of 100 mg/day (50 mg twice daily) at a rate of 25 mg/week. The dose of topiramate was required to remain stable during the last 4 weeks of the double-blind phase at the time when data for the primary end-point were collected. Randomization was stratified according to presence or absence of medication overuse in the baseline period.</p> <p>Patients were allowed to take acute rescue medications such as analgesics, non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), triptans, opioids and ergot derivatives during any phase in the trial as usual.</p>		
Baseline characteristics		Placebo N=27	Topiramate N=32
	Age, years	44.4	47.8
	Gender (F/M), %	74/26	75/25
	MMD (Mean number of migraine days/month)	16.4	15.5
	Patients with and without medication overuse	23/4	23/9
	Beck depression Inventory	13.4	9.0



Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in the mean number of monthly migraine days from baseline to the last 4 weeks of the double-blind phase. A migraine day was defined as a calendar day with symptoms of a migraine attack lasting at least 30 min.</li> </ul> <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in monthly migraine days from baseline to the entire double-blind phase</li> <li>The percentage of patients with <math>\geq 50\%</math> reduction in the mean number of monthly migraine days (categorical responder rates)</li> <li>Change from baseline in the mean number of days of acute medication intake</li> <li>Patient satisfaction ratings with the efficacy and tolerability of the treatment they received</li> <li>Mean changes from baseline on the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ, Version 2.1)</li> <li>Mean change from baseline on Headache Impact Test (HIT-6)</li> <li>Mean change from baseline on Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire scores.</li> </ul>
Method of analysis	Efficacy analyses were performed on the intent-to-treat (ITT) population, which consisted of all randomized patients who received at least one post baseline efficacy evaluation. Differences between treatment groups (topiramate vs. placebo) were compared using the Wilcoxon two-sample test for ordinal/continuous data, and interpreted at the 5% significance level (two-tailed comparison). Fisher's exact test was used to assess differences between nominal data. For patients who dropped out, data from the last visit available were carried forward only for the end-point visit. Data have not been corrected for multiple comparisons
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 13 DIENER 2004 (SE UNDER [PROPRANOLOL](#)).**

**TABEL 14 LIPTON 2011**

Trial name	<b>The topiramate INTREPID study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	Evaluate whether topiramate prevents development of chronic daily headache (CDH, $\geq 15$ headache days/month) in adults with high-frequency episodic migraine (HFEM, 9 - 14 migraine headache days /month). Secondary objective, to assess the efficacy of topiramate as preventive migraine treatment in this population.
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. Lipton RB et al. Cephalgia 2011</b>
Study type and design	Multicenter, RCT, double blind, placebo controlled study comparing topiramate 100 mg/day and placebo for 26 weeks.
Follow-up time	Primary analysis after 26 weeks double blind treatment.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adults, 18-65 years/age</li> <li>established history of migraine headache for 12 min. month before screening</li> </ul>

	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previously failed more than two adequate trials of medication from different migraine prophylactics.</li> <li>• Any migraine medication use six weeks before visit 2.</li> </ul>																					
Intervention	Patients were randomized to topiramate 100 mg/day (n=188) or placebo (n=197)																					
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Efficacy evaluable analysis set</th> <th>Topiramate N= 159</th> <th>Placebo N=171</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years (SD)</td> <td>39.6 (10.6)</td> <td>40.9 (11.2)</td> </tr> <tr> <td>Female, n (%)</td> <td>138 (86.8)</td> <td>156 (91.2)</td> </tr> <tr> <td>BMI, kg/m<sup>2</sup> (SD)</td> <td>30,2 (8.5)</td> <td>30,4 8.4)</td> </tr> <tr> <td>Headache days per 28 days, n (SD)</td> <td>13.0 (2.5)</td> <td>13.1 (2.6)</td> </tr> <tr> <td>Migraine days per 28 days, n (SD)</td> <td>11.6 (2.0)</td> <td>11.8 (2.2)</td> </tr> <tr> <td>Days of acute headache medication use per 28 days</td> <td>8.6 (3.2)</td> <td>8.6 (3.5)</td> </tr> </tbody> </table>	Efficacy evaluable analysis set	Topiramate N= 159	Placebo N=171	Age, years (SD)	39.6 (10.6)	40.9 (11.2)	Female, n (%)	138 (86.8)	156 (91.2)	BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,2 (8.5)	30,4 8.4)	Headache days per 28 days, n (SD)	13.0 (2.5)	13.1 (2.6)	Migraine days per 28 days, n (SD)	11.6 (2.0)	11.8 (2.2)	Days of acute headache medication use per 28 days	8.6 (3.2)	8.6 (3.5)
	Efficacy evaluable analysis set	Topiramate N= 159	Placebo N=171																			
	Age, years (SD)	39.6 (10.6)	40.9 (11.2)																			
	Female, n (%)	138 (86.8)	156 (91.2)																			
	BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,2 (8.5)	30,4 8.4)																			
	Headache days per 28 days, n (SD)	13.0 (2.5)	13.1 (2.6)																			
	Migraine days per 28 days, n (SD)	11.6 (2.0)	11.8 (2.2)																			
Days of acute headache medication use per 28 days	8.6 (3.2)	8.6 (3.5)																				
Primary and secondary endpoints	<p>Primary: Onset of new-onset of CDH at month 6.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of migraine days per 28 days</li> <li>• Number of headache days per 28 days</li> </ul>																					
Method of analysis	The analyses were based on the ITT analysis set which comprised randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and at least 1 post-dose efficacy assessment. Secondary efficacy variables were analyzed using an analysis of variance (ANCOVA) model with treatment, center and baseline value as explanatory variables.																					
Subgroup analyses	N/A																					

**TABEL 15 MEI 2004**

Trial name	<b>Topiramate in migraine prophylaxis: a Randomized double blind versus placebo study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate, given at the dose of 100 mg/day in the prophylactic treatment of migraine
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine prophylaxis: a Randomized double blind versus placebo study, Mei et al., Neurol Sci, 2004</b>
Study type and design	Randomized double blind versus placebo
Follow-up time	16 weeks double blind treatment
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosed Migraine with/without aura</li> <li>• Frequency of crises ranging from 2 to 6 in a month</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal pathologies</li> <li>• women taking oral contraceptives</li> <li>• potential fertile sexual active women not using contraceptives</li> <li>• those who presented episodes indistinguishable from migraine without aura in the intercritical period</li> <li>• those who had commenced any form of prophylactic therapy in the 2 months preceding trial.</li> </ul>

Intervention	Patients were randomized using a computer-generated random number scheme to topiramate (n=58) or placebo (n=57). TPM started at a dose of 25 mg/day, increased by 25 mg weekly until 100 mg (first 4 weeks). Patients continued on 100 mg for 12 weeks, then decreased by 25 mg weekly.		
Baseline characteristics	Patients completing the study	Topiramate N=35	Placebo N=37
	Age, years (SD)	39.,74 (12.02)	38.70 (11.04)
	<b>Gender</b>		
	Female, n	19	20
	Male, n	16	17
	Frequencies of crises, n (SD)	5.26 (1.29)	5.76 (0.98)
Primary and secondary endpoints	Primary efficacy measures: reduction of mean migraine headache frequency compared to baseline and proportion of subjects responding to treatment ( $\geq 50\%$ reduction in migraine headache frequency) Secondary: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effect of the quantity of symptomatic drugs taken during the period of therapy</li> <li>• Numbers of days of disability</li> </ul>		
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication		
Subgroup analyses	N/A		

**TABEL 16 SILBERSTEIN 2007**

Trial name	<b>Efficacy and safety of Topiramate for the treatment of Chronic Migraine: A randomized, Double blind, Placebo Controlled Trial</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate, given at the dose of 100 mg/day compared with placebo
Publications – title, author, journal, year	<b>Efficacy and safety of Topiramate for the treatment of Chronic Migraine: A randomized, Double blind, Placebo Controlled Trial, Silberstein, Headache, 2007</b>
Study type and design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial with topiramate versus placebo. The study consisted of a pretreatment phase lasting up to 56 days, a double-blind treatment phase lasting 16 weeks and a taper/exit period lasting up to 2 weeks
Follow-up time	Data from the 16 weeks double-blind treatment phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults with a diagnosis of CM according to Silberstein/Lipton criteria for transformed migraine</li> <li>• At least 15-headache days per 28 days</li> <li>• A MIDAS score of at least 11 at visit 1.</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previously failed more than 2 adequate migraine preventive medication (incl. topiramate)</li> <li>• History of cluster headache</li> <li>• Migraine onset after age 50</li> <li>• Overuse of acute medication</li> <li>• History of hepatic disorder, progressive neurologic disorder, pregnancy or nursing</li> </ul>

Intervention	Eligible patients were randomized and assigned sequentially 1:1 to either topiramate or placebo at the end of the prospective baseline period. 165 received topiramate and 163 received placebo		
Baseline characteristics	IIT population	Topiramate N=153	Placebo N=153
	Age, years. Mean (SD)	37.8 (12.38)	37.6 (11.80)
	<b>Gender</b>		
	Female	83.7 %	86.9%
	Race		
	Caucasian	82.4%	78.45%
	Black	12.4%	17.0%
	Weight, kg. Mean (SD)	80.0 (20.3)	76.8 (22.2)
	Monthly rate of migraine days	15.2 (6.4)	15.1 (5.8)
	Monthly rate of total headache days	20.4 (4.8)	20.8 (4.6)
Number of days per month of acute medication use	11.9 (7.0)	11.4 (6.6)	
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: Change in mean monthly migraine frequency pr. 28 days, during the entire double blind phase, compared with the prospective baseline period in the ITT population, which included all randomized subjects who received <math>\geq 1</math> dose of study drug and provided <math>\geq</math> post baseline efficacy evaluation.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median percent reduction in monthly migraine frequency</li> <li>• proportion of responders (those with <math>\geq 50</math>, <math>\geq 75</math>%, or 100% reduction in monthly migraine frequency).</li> </ul>		
Method of analysis	<p><b>Statistical Analysis</b></p> <p>Analyses of treatment effectiveness were performed on the intent-to-treat population (full analysis set), which consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of study medication and provided at least 1 post randomization efficacy evaluation. The mean monthly rate of migraine/migrainous headache days and migraine headache days were analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA) with treatment and center were qualitative design factors, and baseline rate as a covariate.</p>		
Subgroup analyses	N/A		

**TABEL 17 SILBERSTEIN 2006**

Trial name	<b>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</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	The paper evaluates the efficacy and safety data from a pilot study of TPM 200 mg/d as preventive therapy in adult subjects with a history of migraine with or without aura.
Publications – title, author, journal, year	<b>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”, Silberstein et al, Clinical Therapeutics 2006</b>
Study type and design	Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel-group, out patient trial. The trial consists of an up to 4 weeks screening/washout period, a 4 week prospective baseline period, and a 20 week double blind treatment phase, which included an 8 weeks titration phase and a 12 week maintenance phase.
Follow-up time	Data from the 20 week double blind treatment phase is presented.

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects between the ages of 18 and 65 years</li> <li>• a history of migraine with or without aura, as assessed by International Headache Society criteria, 1° for at least 12 months before screening.</li> <li>• Subjects must have experienced an average of 3 to 8 migraine episodes per month (defined as 28 days) for 3 months (84 days) before screening. For the purposes of this study, a migraine episode was defined as the period from the onset of painful symptoms to the resolution of pain or 24 hours after onset, whichever was sooner. Migraine pain that recurred within 24 hours was considered part of the same episode.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• previously failed to respond to topiramate therapy</li> <li>• had taken preventive medication within 2 weeks (14 days) of the start of the prospective baseline period</li> <li>• subjects who had &gt;15 headache days per month during the 3 months before screening, during screening, or during the prospective baseline period</li> <li>• subjects with a diagnosis of cluster headache; basilar, ophthalmoplegic, hemiplegic, or transformed migraine; or migraine aura exclusively (without headache)</li> <li>• subjects who had previously failed to respond to &gt;2 adequately dosed migraine preventive medications, had migraine onset after the age of 50 years, or overused acute migraine treatment (eg, triptan use on &gt;8 days per month)</li> <li>• receipt of injected corticosteroids, local anesthetics, or botulinum toxin within 60 days before screening</li> <li>• women of childbearing age were required to be using an approved method of birth control or to abstain from sexual intercourse</li> <li>• pregnant or lactating women were excluded</li> <li>• serum alanine and/or aspartate aminotransferase levels &gt;2 times the upper limit of the normal range were excluded, as were subjects with active liver disease.</li> </ul>																										
<p>Intervention</p>	<p>Subjects who met the eligibility criteria were randomized 2:1 to topiramate 200 mg/d or placebo. The double-blind treatment phase consisted of an 8-week titration period (25 mg/d for the first week, followed by weekly increases of 25 mg) and a 12-week maintenance period. In total 213 patients were randomized, 140 to topiramate and 73 to placebo.</p>																										
<p>Baseline characteristics</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th>IIT</th> <th>Topiramate: 200 mg N= 138</th> <th>Placebo: N=73</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years Mean (SD)</td> <td>39.9 (11.8)</td> <td>41.7 (9.4)</td> </tr> <tr> <td>Gender no.</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Female, n (%)</td> <td>118 (85.5)</td> <td>63 (86.3)</td> </tr> <tr> <td>Male, n (%)</td> <td>20 (14.5)</td> <td>10 (13.7)</td> </tr> <tr> <td>Weight, kg. Mean (SD)</td> <td>74.6 (17.5)</td> <td>80.7 (20.3)</td> </tr> <tr> <td>No. of migraine episodes per 28 days Mean (SD)</td> <td>4.8 (1.5)</td> <td>5.2 (1.7)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>2-8</td> <td>2-9</td> </tr> </tbody> </table>	IIT	Topiramate: 200 mg N= 138	Placebo: N=73	Age, years Mean (SD)	39.9 (11.8)	41.7 (9.4)	Gender no.			Female, n (%)	118 (85.5)	63 (86.3)	Male, n (%)	20 (14.5)	10 (13.7)	Weight, kg. Mean (SD)	74.6 (17.5)	80.7 (20.3)	No. of migraine episodes per 28 days Mean (SD)	4.8 (1.5)	5.2 (1.7)	Range	2-8	2-9		
IIT	Topiramate: 200 mg N= 138	Placebo: N=73																									
Age, years Mean (SD)	39.9 (11.8)	41.7 (9.4)																									
Gender no.																											
Female, n (%)	118 (85.5)	63 (86.3)																									
Male, n (%)	20 (14.5)	10 (13.7)																									
Weight, kg. Mean (SD)	74.6 (17.5)	80.7 (20.3)																									
No. of migraine episodes per 28 days Mean (SD)	4.8 (1.5)	5.2 (1.7)																									
Range	2-8	2-9																									
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p>Primary endpoint: change in mean monthly migraine frequency. Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median percent reduction in monthly migraine frequency</li> <li>• proportion of responders (≥50%, ≥75%, or 100% reduction in monthly migraine frequency)</li> </ul>																										

Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication.
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 18 SILBERSTEIN 2004**

Trial name	<b>Topiramate in migraine Prevention</b>				
NCT number	Not stated in publication				
Objective	To assess the efficacy and safety of Topiramate as a migraine-preventive therapy				
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial. Silberstein SD et al. Arch Neurol 2004</b>				
Study type and design	A 26 weeks, randomized, double blind, placebo-controlled study. The study consisted of a 28 day prospective baseline phase. The double-blind phase was divided into titration (8 weeks) and maintenance (18 weeks).				
Follow-up time	Data from the 26 weeks double-blind treatment phase are presented.				
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients age 12-65 years with 3-12 migraines during the prospective 28-day baseline phase.</li> <li>• Women needed to be post –menopausal, surgically incapable of childbearing or, or using contraceptives.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headaches other than migraine</li> <li>• failed previously 2 migraine preventive drugs</li> <li>• had migraine onset after age 50.</li> <li>• &gt;8 treatment days pr. month of ergots or triptans</li> <li>• used B-blockers, tricyclic anti-depressants, AED's. ACE inhibitors etc.</li> <li>• patients with renal impairments</li> <li>• patients who had participated in previous topimaratate study,</li> <li>• patients who had used topimaratate for 2 weeks or longer</li> <li>• patients who had used an experimental drug or device within 30 days prior screening</li> </ul>				
Intervention	469 patients composed the IIT population. Participants were randomized to placebo or topiramate, 50, 100 or 200 mg/WK to the assigned dose or as tolerated in 8 weeks; Maintenance therapy continued for 18 weeks.				
Baseline characteristics		Topiramate 50 mg N= 117	Topiramate 100 mg N=125	Topiramate 200 mg N=112	Placebo N=115
	Age, years (SD)	40.2 (11.5)	40.6 (11.0)	40.5 (11.4)	40.4 (11.5)
	Female; n	107	112	94	103
	Male; n	10	3	18	12
	MMD	6.4 (2.7)	6.4 (2.7)	6.6 (3.1)	6.4 (2.6)
	Weight	75.7 (18.9)	78.9 (19.3)	76.7 (20.1)	75.6 (18.5)
	Days of acute headache medication use pr. 28 days	5.8 (2.5)	6.4 (2.7)	6.1 (3.1)	6.1 (3.0)
	Data shown are mean (SD), unless otherwise indicated.				
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: Reduction in monthly migraine frequency across the 6 month treatment phase</p> <p>Secondary endpoints:</p>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• time to onset of action</li> <li>• the proportion of patients responding (<math>\geq 50\%</math> reduction in monthly migraine frequency)</li> <li>• Mean change in migraine days per month</li> <li>• mean change in days with rescue medication per month</li> </ul>
Method of analysis	The primary endpoint was analysed using a linear model with treatment and analysis center as factors and baseline value as covariate. The least square means, which are means adjusted for the variables in the statistical model, were used to compare treatment groups. Efficacy analyses were conducted on the intent to treat population, Which was defined as those randomized patients who had at least 1 post baseline efficacy assessment. For subjects discontinuing the study early, the average monthly migraine period rate was computed based on the migraine periods observed before discontinuation.
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 19 STOREY 2001**

Trial name	<b>Topiramate in migraine Prevention: A double blind placebo Controlled Study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy of Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine Prevention: A double blind placebo Controlled Study, Storey, Headache, 2001</b>
Study type and design	Single center double blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy and safety of topiramate for the preventive treatment of migraine. The study consisted of a 4-week baseline phase, an 8-week titration phase and an 8 week maintenance phase.
Follow-up time	16 weeks double blind treatment
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• men and women aged 18-65 years</li> <li>• diagnosed with migraine – with or without aura, based on IHD criteria</li> <li>• migraine throughout a period of 1 year, with a frequency of two or more/month</li> <li>• negative pregnancy test 72 hours prior study medication</li> <li>• two or more migraines per 28 days during the baseline phase</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients were excluded from the study if they required medication for the symptomatic relief of migraine within a 24 hours period, plus three times per week</li> <li>• If presented with a history of more than 12 tension type headaches pr. month and unable to distinguish between headache and migraine</li> <li>• If they met the DSM-IV, criteria for any substance related disorder within 12-month prior screening visit</li> <li>• Usage of any experimental drug 30 days prior study entry</li> <li>• History of renal calculi, Multiple Sclerosis, or a history of any medical condition, that would expose them to an increased risk of significant AE's to interfere with the assessment of efficacy and safety of the trial</li> </ul>
Intervention	At the end of the 4-week baseline phase, eligible patients were randomized 1:1 to topiramate (n=19) or placebo (n=20). Topiramate or matched placebo was given and

	titrated weekly in 25 mg increments over 8 weeks, to 200 mg. pr. day or to the maximum tolerated doses.		
Baseline characteristics		Topiramate N=19	Placebo N=21
	Age, years (range)	38.3 (19-62)	38.1 (24-56)
	Gender		
	Female	19	20
	Male		1
	Migraine frequency per 28 daysn, (SD)	5.14 (1.56)	4.37 (1.96)
	Weight, lb (SD)	170.8 (33,3)	181.0 (41.6)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: The mean reduction in the 28 days migraine rate during the entire double blind phase (week5-20). The 28 day migraine rate was determined by dividing the number of migraines in the in the period and multiplying by 28.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mean percent reduction in migraine rate</li> <li>• the percentage of responders in each group</li> </ul>		
Method of analysis	<p>Statistical Analysis: Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication</p>		
Subgroup analyses	N/A		

### TCA (amitriptylin/nortriptylin)

**TABEL 20 COUCH 2011**

Trial name	<b>Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache</b>
NCT number	Not stated
Objective	To compare amitriptyline with placebo in the treatment of intermittent migraine and chronic daily headache
Publications – title, author, journal, year	<b>Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache. Couch JR, et al. Headache 2011</b>
Study type and design	<p>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.</p> <p>Patients received placebo for 4 weeks (Period A – baseline period).</p> <p>After 4 weeks patients with at least 2 moderate or worse migraine headaches during Period A could be randomized into the double-blind period of 5-20 weeks (Periods B and C). Patients were randomized to either amitriptyline or placebo therapy on a 1:1 basis in blocks of 4 subjects.</p> <p>During Periods B and C the patient received pills that were identical to each other and identical to those dispensed in Period A, which contained either amitriptyline 25 mg or placebo.</p> <p>The first 4 weeks (Phase B) was a dose titration phase, and the following 12 weeks (Phase C) was a dose maintenance phase.</p>
Follow-up time	Data from the 20-week double-blind treatment phase is presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria Patients between 18 and 70 years of age with at least two moderate or worse migraine headaches per month</p> <p>Exclusion criteria</p>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• absence of migraine headache</li> <li>• secondary headache</li> <li>• pregnant females or nursing mother</li> <li>• known allergy to amitriptyline</li> <li>• urinary retention, glaucoma, any cardiac disease, sustained hypertension</li> <li>• subjects taking guanethidine or monoamine oxidase inhibitors</li> <li>• prostatic hypertrophy</li> <li>• thyroid disease or taking thyroid medication</li> <li>• seizure disorder</li> <li>• patients taking any known preventative antimigraine agent including methysergide, propranolol, cyproheptadine, antianxiety agents, or other tricyclic antidepressants.</li> </ul>												
Intervention	Placebo or amitriptyline in doses of 25-100 mg/day, depending on the tolerance of the patient. 194 patients received amitriptyline and 197 received placebo												
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=197</th> <th>Amitriptyline N=194</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>35,7</td> <td>34,1</td> </tr> <tr> <td>Male (n)</td> <td>34 (17%)</td> <td>40 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Female (n)</td> <td>163 (83%)</td> <td>154 (79%)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=197	Amitriptyline N=194	Age (years)	35,7	34,1	Male (n)	34 (17%)	40 (21%)	Female (n)	163 (83%)	154 (79%)
	Placebo N=197	Amitriptyline N=194											
Age (years)	35,7	34,1											
Male (n)	34 (17%)	40 (21%)											
Female (n)	163 (83%)	154 (79%)											
Primary and secondary endpoints	<p>The major efficacy measures for this study are the frequency, duration, and severity of headaches</p> <p>Headache frequency was measured as number of days per 4 weeks with a headache of any degree of severity.</p> <p>Duration was measured in hours.</p> <p>Headache severity was measured on a 5-point scale as follows: disabling (4) – a headache so severe the patient must lie down; severe (3) – a headache severe enough that usual activity is diminished by 50% or more; however, some activity is possible; moderate (2) – a headache that limits usual activity by less than 50%; mild (1) – a headache that is present but does not limit activity; no headache (0).</p>												
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication												
Subgroup analyses	None												

**TABEL 21 GONCALVES 2016**

Trial name	<b>Double Blind Randomized Study Controlled by Placebo and Amitriptylin to Evaluate the Efficacy of Melatonin in the Preventive Treatment of Migraine</b>
NCT number	NCT01357031
Objective	The purpose of this study was to determine the effectiveness of melatonin 3 mg compared to placebo and amitriptyline 25 mg in the preventive treatment of migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. Gonçalves AL, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016</b>
Study type and design	The study was a randomized, multicenter, parallel-group study. Melatonin 3 mg was compared with amitriptyline 25 mg and placebo. The study consisted of a 4-week period to established baseline measures followed by a 12-week treatment period. Randomization was performed centrally with the use of

	randomization lists with randomly permuted block lengths stratified according to center. Patients, treating clinicians and the outcome assessor were blinded.		
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind treatment period is presented.		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age of 18–65 years;</li> <li>• migraine with or without aura criteria according to the International Classification of Headache Disorders, third edition, <math>\beta</math>-version12 for at least 1 year</li> <li>• age of onset before 50 years,</li> <li>• at least three migraine headache attacks or four migraine headache days (defined as any occurrence of migraine headache pain of at least 30 min in duration with acute treatment) per month,</li> <li>• presents with migraine or non-migraine headache attacks &lt;15 days per month during each of the 3 months prior to the screening visit and the reference period.</li> <li>• Migraine diagnosis was performed by a trained neurologist headache specialist.</li> <li>• Women were eligible if they were unable to bear children or if they were not pregnant and using adequate contraception.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• history of psychiatric disorder (in the past or present);</li> <li>• ergotamine, triptan, opioid, or combination medication intake for &gt;10 days per month, or simple analgesic intake for &gt;15 days per month for &gt;3 months;</li> <li>• in use of preventive medications such as <math>\beta</math>-blockers, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, antiepileptic drugs, bupropion, serotonergic norepinephrine reuptake inhibitors; and were unable to discontinue the treatment</li> <li>• had previously taken melatonin, amitriptyline or agomelatine;</li> <li>• had uncontrolled hypertension (ie, sitting systolic blood pressure &gt;160 mm Hg or sitting diastolic blood pressure &gt;90 mm Hg) at the screening visit or at randomization.</li> </ul>		
Intervention	Patients were randomized 1:1:1 to amitriptyline 25 mg/day (n=59), melatonin 3 mg/day (n=60) and placebo (n=59)		
Baseline characteristics		Placebo N=59	Amitriptyline N=59
	Age (years)	36.6	37.2
	Female (n)	45 (76.3%)	44 (74.6%)
	BMI Kg/m <sup>2</sup>	24.6	411
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy outcome measure was frequency in number of migraine headache days per month comparing baseline with the past 4 weeks of treatment. Secondary end points included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduction in migraine intensity, attack duration,</li> <li>• number of analgesics used and</li> <li>• percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days.</li> </ul>		
Method of analysis	Efficacy data were analyzed for the intention-to-treat population, defined as randomized patients who received at least one dose of the study medication and provided at least one post-baseline efficacy assessment. Missing days as non-migraine headache days. An analysis of covariance (ANCOVA) model was used to test the null		

	hypothesis of no difference between placebo and the average of the values for the three groups. Results were summarized using the adjusted mean and SE for each treatment group, a 95% CI for the change from baseline for each treatment group, a model estimate of the difference between each active treatment group and placebo, a 95% CI for the difference, and an associated p value and adjusted p value for the difference. Analysis of the primary end point was carried out using a combination of a sequential method and a Hochberg procedure to maintain the experiment-wise $\alpha$ level of 0.05.
Subgroup analyses	None

## Valproat

**TABEL 22 FREITAG 2002**

Trial name	<b>A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and safety of extended-release divalproex sodium compared with placebo in prophylactic monotherapy treatment of migraine headache.
Publications – title, author, journal, year	<b>A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Freitag FG, et al. Neurology 2002.</b>
Study type and design	<p>This was a 17-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study consisting of three phases: a 4-week baseline phase; a 12-week double-blind experimental phase; and a 1-week double-blind termination phase. During the baseline phase, subjects maintained a headache diary in which headache activity was recorded. Subjects compliant in maintaining a headache diary and who had at least two migraine headache attacks (separated by a headache-free interval of at least 24 hours) during the 4-week baseline phase were eligible to be randomized. Following the 4-week baseline phase, eligible subjects were randomly assigned in a 1:1 ratio at each center to receive either extended-release divalproex sodium or identical gray ovaloid placebo tablets, and entered into the 12-week experimental phase. The experimental phase consisted of a 2-week dose titration/adjustment period followed by a 10-week fixed-dose treatment period.</p> <p>Headache diaries were used to collect information regarding the start and end times, characteristics, and symptomatic medication usage associated with each headache attack. Headache attacks separated by any headache-free interval were to be reported separately. Based on review of the diaries, the headache type of each attack was determined by the investigator per the IHS diagnostic criteria.</p> <p>The tolerability and safety of study medication were monitored through adverse event reporting and assessments of prior and concurrent medication, physical and brief neurologic examinations, routine laboratory evaluations, and serum pregnancy tests for women of childbearing potential.</p>
Follow-up time	Data from the 12-week double-blind experimental phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Men or woman more 12 years or older</li> <li>• More than two migraine headache attacks during a 4-week baseline period</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women who were lactating or pregnant</li> <li>• subjects who had headaches an average of <math>\geq 15</math> days per month; had ever experienced cluster headaches;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• had previously received an adequate course of treatment with valproate or divalproex sodium for migraine headaches</li> <li>• had a CNS neoplasm or infection, demyelinating disease, degenerative neurologic disease, or progressive CNS disease</li> <li>• had failed more than two adequate trials of prophylactic antimigraine regimens</li> <li>• or who had received prophylactic antimigraine medication within five half-lives of that medication before entering the baseline phase.</li> </ul>																		
Intervention	Subjects initiated treatment on 500 mg once daily for 1 week, and the dose was then increased to 1,000 mg once daily with an option, if intolerance occurred, to permanently decrease the dose to 500 mg during the second week. 122 patients was randomized to active treatment and 101 patients completed																		
Baseline characteristics	<table border="1" data-bbox="486 633 1054 875"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=115</th> <th>Treatment 1 N=122</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>41.3</td> <td>39.8</td> </tr> <tr> <td>Male (n)</td> <td>25 (22%)</td> <td>25 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Female (n)</td> <td>90 (78%)</td> <td>97 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>74.5</td> <td>74.39</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td>166.88</td> <td>166.88</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=115	Treatment 1 N=122	Age (years)	41.3	39.8	Male (n)	25 (22%)	25 (20%)	Female (n)	90 (78%)	97 (80%)	Weight (kg)	74.5	74.39	Height (cm)	166.88	166.88
	Placebo N=115	Treatment 1 N=122																	
Age (years)	41.3	39.8																	
Male (n)	25 (22%)	25 (20%)																	
Female (n)	90 (78%)	97 (80%)																	
Weight (kg)	74.5	74.39																	
Height (cm)	166.88	166.88																	
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy variable was the experimental phase reduction from baseline (i.e., the baseline phase) in 4-week migraine headache rate. The 4-week rates for the experimental and baseline phases were calculated for each subject as the number of migraine headaches during the study phase multiplied by the ratio of 28 days to the actual number of days in the phase.</p> <p>The principal secondary variables were the experimental phase percent reduction from baseline in 4-week migraine headache rate, assessing both actual percentages and the proportion of subjects achieving at least a 50% reduction, and the experimental phase reduction from baseline in the number of migraine headache days per 4 weeks.</p> <p>Other secondary variables included the experimental phase changes from baseline in the proportions of migraine headaches treated with particular classes of symptomatic medications (e.g., triptans).</p>																		
Method of analysis	<p>The primary and secondary efficacy variables chosen for the current study were specified in the protocol and were based on (or were slight modifications of) variables included in the IHS committee guidelines for controlled trials of drugs in migraine,<sup>14</sup> including the committee's recommended use of the 4-week migraine headache rate as the primary efficacy variable and the 24-hour headache free rule in calculating the migraine headache rates. Per this rule, migraine headache attacks separated by a 24-hour headache-free interval were combined and considered as a single migraine headache in calculations of 4-week migraine headache rates. 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.</p> <p>The primary efficacy variable was the experimental phase reduction from baseline (i.e., the baseline phase) in 4-week migraine headache rate. The 4-week rates for the experimental and baseline phases were calculated for each subject as the number of migraine headaches during the study phase multiplied by the ratio of 28 days to the actual number of days in the phase.</p> <p>The principal secondary variables were the experimental phase percent reduction from baseline in 4-week migraine headache rate, assessing both actual percentages</p>																		

	<p>and the proportion of subjects achieving at least a 50% reduction, and the experimental phase reduction from baseline in the number of migraine headache days per 4 weeks.</p> <p>The nonparametric van Elteren method of linearly combining Wilcoxon test results from individual investigators, using weights recommended by Lehmann, was the protocol-specified primary analysis method for the continuous variables. Ninety-five percent CI of weighted treatment differences in means for these variables were derived using the analogous protocol-specified alternative analysis method, an analysis of variance (ANOVA) model that weighted treatment differences at each investigator site inversely proportional to the variance of the estimated treatment group difference.</p>
Subgroup analyses	None

**TABEL 23 JENSEN 1994**

Trial name	<b>Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study</b>
NCT number	None
Objective	To evaluate if sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura.
Publications – title, author, journal, year	<b>Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study. Jensen R, et al. Neurology 1994</b>
Study type and design	A triple-blind, dose-controlled, crossover study in patients with migraine without aura. After a 4-week medication-free run-in period, patients eligible for inclusion were randomized to sodium valproate or placebo. After randomization, all patients were given three apparently identical tablets per day during the entire trial. The treatment periods were separated by a 4-week wash-out period with three placebo tablets per day. Thereafter, the patients were shifted to either placebo or sodium valproate in a similar 12-week treatment period.
Follow-up time	Data from the 12 week triple-blind treatment phases is presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a diagnosis of migraine without aura, a history of migraine for at least 1 year</li> <li>• 2 to 10 days with migraine per month</li> <li>• age between 18 and 70 years</li> <li>• women of childbearing potential had to use adequate contraceptive measures throughout the study.</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daily headache</li> <li>• more than six attacks per year of migraine with aura</li> <li>• cluster headache or trigeminal neuralgia</li> <li>• other neurologic, somatic, or psychiatric diseases</li> <li>• other migraine prophylaxis</li> <li>• any form of drug abuse or dependency, including daily ergotamine or large amounts of plain analgesics</li> <li>• previous participation in more than two migraine drug trials.</li> </ul>
Intervention	Randomization assigned 22 patients to the sodium valproate-placebo sequence (group A) and 21 patients to the placebo-sodium valproate sequence (group B). Doses of valproate was 1000-1500 mg based on serum valproate level.

Baseline characteristics		Group A Valproate- Placebo N=22	Group B Placebo- Valproate N=21
	Age		
	Mean (years)	45	47
	Range	28-58	27-62
	Male/Female	4/18	2/19
	Frequency of migraine/4 weeks		
	Mean	6.3	6.8
	Range	(3-10)	(4-10)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints: The mean number of days with migraine during sodium valproate as compared with the placebo period.</p> <p>Secondary endpoints: Frequency of tension-type headache, headache intensity, headache duration, and drug consumption.</p> <p>Responders defined as those patients for whom the frequency of migraine days was reduced to 50% or less when compared with the baseline period.</p>		
Method of analysis	<p>Patients who dropped out of the trial after randomization were excluded from the statistical analysis, but reasons for dropping out were recorded. The primary efficacy variable was the treatment effect, i.e., the mean number of days with migraine during sodium valproate as compared with the placebo period. Other variables were considered secondary. A nonparametric statistical test, Wilcoxon's rank sum test, was used to test the treatment effect. A 5% level of significance was used.</p>		
Subgroup analyses	None		

**TABEL 24 KLAPPER 1997**

Trial name	<b>Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study</b>
NCT number	None
Objective	To evaluate the efficacy and safety of divalproex sodium (DVPX) when used as prophylactic monotherapy in patients with migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. Klapper J et al. Cephalalgia 1997</b>
Study type and design	<p>Design: Multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group.</p> <p>During a 4-week (single-blind) baseline phase (BP), patients received placebo and completed a headache diary. Patients completing the BP who had experienced at least two migraine attacks during this period were randomized to one of four treatment groups (placebo, or either 500 mg, 1000 mg, or 1500 mg DVPX) in a 1 : 1 : 1 : 1 ratio within each study center.</p> <p>The experimental phase (EP) lasted 12 weeks, the first 4 weeks for dose escalation to randomized dose, and the remaining 8 weeks for maintenance at that dose.</p>
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind experimental phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <p>Patients 16 years or older were eligible to enroll in the study if they had suffered migraine attacks with or without aura (as defined by the International Headache Society criteria) for at least 6 months prior to the study and had averaged at least two migraine attacks per month during the previous 3 months.</p>

	<p>Patients previously untreated for migraine or patients who, in the opinion of the investigator, had previously failed no more than two adequate trials (e.g. at least 1 month of treatment at a full therapeutic dose) of prophylactic therapy were eligible. Patients already receiving prophylactic treatment were required to discontinue these medications and complete a washout period of a length equivalent to at least five half-lives of the medication prior to enrollment.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>Patients were excluded from the study if they experienced other headache types (i.e. interval headaches) on more than 15 days per month, had migraines which were always unassociated with headache, or had cluster headaches.</p> <p>Also excluded were pregnant women, women of child-bearing potential not practicing effective birth control, patients previously treated with valproate, and patients with a significant medical or psychiatric disorder, particularly one requiring medication that could have confounded data interpretation.</p> <p>Disallowed concomitant medications included beta-adrenergic blocking agents, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, monoamine oxidase inhibitors, methysergide maleate, lithium carbonate, phenobarbital, phenytoin, arbamazepine, warfarin, and any of the following used on a daily basis: ergotamine preparations, non-steroidal anti-inflammatory agents, analgesics, benzodiazepines, or cyproheptadine hydrochloride.</p> <p>Treatment with symptomatic medications was allowed on an as-needed basis for treatment of individual headaches during the study, but was to average less than 3 days per week.</p>				
Intervention	<p>Patients were randomized to receive a valproate daily dose of 500 (n=45), 1000 (n=43), or 1500 (n=44) mg, or to placebo (n=44).</p> <p>The EP began with a 4-week dose titration period and was followed by an 8-week dose maintenance period. The initial daily dose for DVPX-treated patients was 250 mg. The daily dose was then increased by 250 mg every 4 days (every 8 days for the 500 mg group) until the assigned randomized dose was achieved, at which time study medication was taken twice daily in equal, divided doses, morning and evening. The dose then remained fixed at the randomized dose throughout the remainder of the study.</p>				
Baseline characteristics		Placebo N=44	Divalproex sodium 500 mg N=45	Divalproex sodium 1000 mg N = 43	Divalproex sodium 1500 mg N = 44
	Age (years)				
	Mean	40.2	40.2	40.2	40.2
	Range	(19-67)	(19-67)	(19-67)	(19-67)
	Gender				
	Female	91%	93	88%	84%
	Race				
	Caucasian	89%	89%	89%	89%
	Black	7%	7%	7%	7%
	Other	5%	5%	5%	5%
	Weight				
	Mean (kg)	68.4	68.4	68.4	68.4
	Range	(37.2-109.5)	(37.2-109.5)	(37.2-109.5)	(37.2-109.5)
	Years with migraine	21.0	20.6	23.7	21.3
	Previously used other prophylactic antimigraine medications	55%	56%	56%	45%

Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy variable was the 4-week migraine attack frequency (i.e. the number of migraine attacks, with or without aura, during the EP' multiplied by the ratio of 28 days to the actual number of days the patient was treated).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The proportional reduction from baseline in migraine attack frequencies was also evaluated.</li> </ul> <p>Other headache characteristics evaluated included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>the duration and peak severity of migraine attacks that continued to occur</li> <li>the numbers of days per 4 weeks with migraine attacks that impair usual activities or necessitating symptomatic medication, and</li> <li>the 4-week attack frequencies of migraines with nausea, vomiting, photophobia and/or phonophobia and of all non-migraine headache types combined.</li> </ul>
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication
Subgroup analyses	None

**TABEL 25 MATHEW 1995**

Trial name	<b>Migraine Prophylaxis With Divalproex</b>
NCT number	None
Objective	To compare the effectiveness and safety of divalproex sodium (Depakote) and placebo in the prophylaxis of migraine headache.
Publications – title, author, journal, year	<b>Migraine prophylaxis with Divalproex. Mathew NT, et al. Arch Neurol. 1995</b>
Study type and design	The investigation was conducted as a randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group, multicenter study, designed to compare the efficacy and safety of divalproex with that of placebo in the prophylaxis of migraine headache. The study was divided into two phases: a baseline phase (4 weeks) and treatment phase (12 weeks with 4-week dose adjustment and 8-week maintenance). Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio of divalproex to placebo within each center. Total duration of the study was 16 weeks.
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind treatment phase is presented.
Study type and design	The investigation was conducted as a randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group, multicenter study, designed to compare the efficacy and safety of divalproex with that of placebo in the prophylaxis of migraine headache. The study was divided into two phases: a baseline phase (4 weeks) and treatment phase (12 weeks with 4-week dose adjustment and 8-week maintenance). Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio of divalproex to placebo within each center. Total duration of the study was 16 weeks.
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind treatment phase is presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16 to 75 years of age</li> <li>have suffered migraine episodes with or without aura per International Headache Society criteria for 6 or more months previously;</li> <li>migraine frequency was required to be two or more episodes per month for the previous 3 months</li> </ul>



	<ul style="list-style-type: none"> <li>the patient had not received prophylactic treatment previously or had failed no more than two adequate trials, in the investigator's opinion, of established prophylactic antimigraine regimens.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>only migraine episodes unassociated with headache</li> <li>chronic daily headaches or tension-type headaches occurring more than 15 days per month</li> <li>cluster headaches</li> <li>a history of any significant medical or psychiatric disorder (particularly one that would confound data interpretation or required medication whose known effects included antimigraine prophylaxis)</li> <li>a history of poor compliance with previous medication regimens</li> <li>a history of previous valproate use</li> <li>women of child bearing potential</li> </ul>															
Intervention	<p>Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio of divalproex (n=70) to placebo (n=37). Treatment with divalproex sodium was started at a dose of 250 mg/d; doses were then titrated upward at recommended increments of 250 mg every other day (or 250 mg every third day for patients weighing &lt;60 kg) with the goal of achieving a trough plasma valproate sodium concentration of approximately 70 to 120 mg/L. The dose of placebo was adjusted in a similar fashion to maintain the blind.</p>															
Baseline characteristics	<table border="1" data-bbox="485 963 1302 1196"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=37</th> <th>Valproate N=70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>43</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Female %</td> <td>73</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>Duration of migraine diagnosis</td> <td colspan="2">25</td> </tr> <tr> <td>Previous prophylactic treatments</td> <td colspan="2">1.3</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=37	Valproate N=70	Age (years)	43	47	Female %	73	80	Duration of migraine diagnosis	25		Previous prophylactic treatments	1.3	
	Placebo N=37	Valproate N=70														
Age (years)	43	47														
Female %	73	80														
Duration of migraine diagnosis	25															
Previous prophylactic treatments	1.3															
Primary and secondary endpoints	<p>The primary outcome measure was the 4-week migraine headache frequency (ie, the number of migraine headaches, with or without aura, per 4 weeks) during the treatment phase.</p> <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>proportion of patients with a reduction of 50% or more in 4-week migraine headache frequencies compared with the baseline phase</li> <li>the average duration of episodes</li> <li>the average severity of episodes at peak intensity (peak severity)</li> <li>the average severity related to functional ability (assessment of functional restriction)</li> <li>the average symptomatic medication usage (measuring usage days of each medication summed across medications) per episode</li> <li>the 4-week frequencies of migraine headaches with associated nausea, vomiting, aura, photophobia, and phonophobia</li> <li>the number of days per 4 weeks with migraine headaches</li> </ul>															
Method of analysis	<p>Analyses were performed using all data from randomized patients. The nonparametric Van Elteren method of linearly combining Wilcoxon test results from individual investigators, using weights recommended by Lehmann, was the method used to compare treatment groups with respect to the primary efficacy outcome measure. The Cochran-Mantel-Haenszel statistic was used to compare treatment groups with respect to the proportion of patients with a 50% or greater reduction in 4-week migraine headache frequencies. All hypothesis tests were two tailed, and values of .05 or less were considered significant.</p>															
Subgroup analyses	None															

**TABEL 26 SARCHIELLI 2014**

Trial name	<b>Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial</b>																						
NCT number	None																						
Objective	To assess the efficacy, safety and tolerability of sodium valproate (800mg/day) compared with placebo in medication overuse headache patients with a history of migraine without aura.																						
Publications – title, author, journal, year	<b>Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. Sarchielli P, et al. European Neuropsychopharmacology 2014</b>																						
Study type and design	A double-blind placebo-controlled study. Treatment included a 4-week baseline period, during which no study medication was given), followed by a 6-day in patient detoxification phase (in which abused drugs were promptly discontinued) and a 12-week double-blind treatment period, with valproate 800mg/day or placebo. After the detoxification phase, the patients were advised to discontinue the overused medication. Eligible patients who completed the prospective baseline period and detoxification phase were sequentially assigned in a 1:1 ratio to either VPA or placebo and received a random computer- generated medication code number, in compliance with a permuted block randomization design. Neither the patients nor the clinic staff were aware of the study medication assigned.																						
Follow-up time	Data from the 12-week double-blind treatment period are presented.																						
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Outpatients aged 18–65 year</li> <li>• Established past history of episodic migraine without aura, and a diagnosis of medication overuse headache according to the International Headache Society revised criteria (Silberstein et al., 2008) during the previous 3 months with all other causes of secondary headache ruled out</li> <li>• Patients had to be willing to comply with all appointments for clinic visits, tests, and with the procedures required by the protocol, and had to have returned the informed consent form.</li> <li>• Females were eligible only if of non-childbearing potential or using an adequate contraceptive method</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients taking a headache-prevention medication during the month preceding enrollment</li> <li>• Known allergic reactions to drugs</li> <li>• Assuming prohibited concomitant therapy (other antiepileptic drugs; tricyclic antidepressants; anticoagulants; neuroleptics; abused benzodiazepines)</li> <li>• History or suspicion of alcohol abuse or illicit drug use in the previous 2 years</li> <li>• Past or present history of a serious illness, or metabolic disorder</li> </ul>																						
Intervention	44 patients received valproate 800 mg and 44 patients received placebo.																						
Baseline characteristics		<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=44</th> <th>Amitriptyline N=44</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Female</td> <td>35 (79.5%)</td> <td>34 (77.3%)</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>9 (20.5%)</td> <td>10 (22.7%)</td> </tr> <tr> <td>Age 18-34</td> <td>5</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>Age 35-44</td> <td>20</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>Age 45-54</td> <td>13</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>Age 55-64</td> <td>6</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=44	Amitriptyline N=44	Female	35 (79.5%)	34 (77.3%)	Male	9 (20.5%)	10 (22.7%)	Age 18-34	5	8	Age 35-44	20	14	Age 45-54	13	17	Age 55-64	6	5
	Placebo N=44	Amitriptyline N=44																					
Female	35 (79.5%)	34 (77.3%)																					
Male	9 (20.5%)	10 (22.7%)																					
Age 18-34	5	8																					
Age 35-44	20	14																					
Age 45-54	13	17																					
Age 55-64	6	5																					

	BMI < 18	24	27
	BMI 18-24,9	14	9
	BMI 25-29,9	1	2
	BMI ≥ 30	5	5
	Headache duration < 10 years	6 (13.6%)	7 (15.9%)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: the proportion of patients with ≥ 50% reduction in headache days per month (responder rate) from the prospective 4-week baseline phase to the last 4 weeks of the 3-month treatment.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the number of days with headache</li> <li>• headache intensity</li> <li>• the monthly frequency, duration and severity of headache attacks</li> <li>• the number of days per month with acute medications</li> </ul>		
Method of analysis	<p>Descriptive statistics were reported as counts and percentages, mean and standard deviation (SD) or median and range. Categorical and continuous variables were compared between the two groups with the Fisher Exact test or the ChiSquare test as appropriate and the Wilcoxon–Mann–Whitney Test. Changes in headache frequency, number of days with acute medications, and number of rescue drugs were compared using Analysis of Variance for repeated measures. Correlations within patients were modeled using the “unstructured” correlation matrix. The results of ANOVA have been displayed as “treatment”, “time” and “treatment_time” effects. Wilcoxon–Mann–Whitney and the signed-rank tests were used to assess differences between and within each group. Multivariable logistic regression models were applied on the primary end point to adjust for possible confounders or imbalances in the two groups (age, sex, disease duration, chronicity duration, co-morbidities and antecedent surgeries). Results are reported as ORs (odds ratios) and 95% confidence intervals (95% CIs). The Poisson distribution for count data was used to assess incidence and 95% CI of adverse events in the two arms. Statistical analyses were performed in both the intent-to-treat (ITT) and completers populations. All efficacy outcomes in the ITT population were assessed using the last observation carried forward (LOCF) approach. Results reported in this work always refer to the ITT population</p>		
Subgroup analyses	None		

## Botox

**TABEL 27 AURORA 2010. PREEMPT 1.**

Trial name	<b>PREEMPT I</b>
NCT number	NCT00156910
Objective	This is the first of a pair of studies designed to assess efficacy, safety and tolerability of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) as headache prophylaxis in adults with chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT I trial, Aurora SK. et al. Cephalalgia, 2010.</b></p> <p>Pooled analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Aurora SK, et al. Headache 2011</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. Silberstein SD, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015</li> <li>• OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Dodick DW, et al. Headache. 2010</li> <li>• OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. Aurora SK et al. Acta Neurol Scand 2014</li> <li>• Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. Diener H et al. European Journal of Neurology 2014</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine, Lipton R.B. et al. Neurology, 2011</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program Lipton RB et al. Cephalalgia 2016</li> <li>• The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. Matharu M et al. The Journal of Headache and Pain 2017</li> </ul>
Study type and design	Phase III with a 24-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase followed by a 32-week, open-label phase. Enrolled patients were randomly assigned 1:1, Randomization was stratified based on the frequency of acute headache pain medication intake during the 28-day baseline as yes/no overuse of acute headache pain medications, where medication overuse–yes was defined as intake during baseline of simple analgesics on 15 days, or other medication types or combination of types for 10 days, with intake 2 days/week from the category of overuse. The randomization sequence was generated using SAS programming language (SAS Institute, Cary, NC, USA). Randomization programmers had access to the central server, where the randomization sequence was kept. The study is Completed.
Follow-up time	Primary analysis after 24 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent migraine (<math>\geq 15</math> headache days per month)</li> <li>• <math>\geq 4</math> distinct headache episodes lasting <math>\geq 4</math> hours</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> of baseline headache days migraine/probable migraine days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous use of botulinum toxin of any serotype or immunization to any botulinum toxin serotype</li> <li>• Any medical condition that puts the patient at increased risk with exposure to BOTOX</li> <li>• Diagnosis of complicated migraine, chronic tension-type headache, hypnic headache, hemicrania continua, new daily persistent headache</li> <li>• Use of prophylactic headache medication within 28 days prior to week -4</li> <li>• Unremitting headache lasting continuously throughout the 4-week baseline period</li> <li>• Known or suspected Temporomandibular Disorders (TMD)</li> <li>• Diagnosis of fibromyalgia</li> <li>• Beck depression inventory score <math>&gt;24</math> at week-4</li> <li>• Psychiatric problems that may have interfered with study participation</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biological: Botulinum Toxin Type A</li> </ul> <p>Two treatment sessions in the double-blind phase and three treatment sessions in the open-label extension phase. Total minimum dose is 155 U with 31 fixed-site,</p>

	<p>fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas with the total maximum dose of 195 U with 39 head/neck injections.</p> <p>Other Name: BOTOX®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other: Placebo (saline)</li> </ul> <p>Two treatment sessions in the double-blind phase. Total minimum dose in 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas and the total maximum dose is 195 U with 39 head/neck injections.</p>																					
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N= 338</th> <th>Botulinum Toxin Type A N= 341</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>42.1</td> <td>41.2</td> </tr> <tr> <td>Female, %</td> <td>85.8</td> <td>89.1</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine days</td> <td>19.1 (4.1)</td> <td>19.1 (4.0)</td> </tr> <tr> <td>% patients with 1 or more prophylaxis</td> <td>64.2</td> <td>59.5</td> </tr> <tr> <td>Mean BMI</td> <td>27.3</td> <td>26.7</td> </tr> <tr> <td>% patients with medication overuse</td> <td>69.8</td> <td>66.3</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N= 338	Botulinum Toxin Type A N= 341	Age	42.1	41.2	Female, %	85.8	89.1	Monthly migraine days	19.1 (4.1)	19.1 (4.0)	% patients with 1 or more prophylaxis	64.2	59.5	Mean BMI	27.3	26.7	% patients with medication overuse	69.8	66.3
	Placebo N= 338	Botulinum Toxin Type A N= 341																				
Age	42.1	41.2																				
Female, %	85.8	89.1																				
Monthly migraine days	19.1 (4.1)	19.1 (4.0)																				
% patients with 1 or more prophylaxis	64.2	59.5																				
Mean BMI	27.3	26.7																				
% patients with medication overuse	69.8	66.3																				
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint in PREEMPT 1 was mean change from baseline in frequency of headache episodes for the 28-day period ending with week 24.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of headache days (defined as a calendar day [00:00 to 23:59] when the patient reported 4 continuous hours of headache diary episode)</li> <li>• Migraine days (defined as a calendar day with 4 continuous hours of headache meeting ICHD-II criteria for migraine 1.1, 1.2, or 1.6)</li> <li>• Migraine episodes (defined as patient-reported headache with a start and stop time indicating that the pain lasted 4 continuous hours and met ICHD-II criteria for migraine 1.1, 1.2, or 1.6)</li> <li>• Overall acute headache pain medication use (all categories; referred to hereafter as acute pain medication intakes)</li> </ul>																					
Method of analysis	<p>All efficacy analyses used the intent-to-treat population, which included all randomized patients. Analysis of covariance (ANCOVA) of the change from baseline, with the same variable's baseline values as covariate, with main effects of treatment group and medication overuse strata.</p> <p>Scores for months with <math>\geq 20</math> days of diary data were prorated to 28-day equivalents. Scores for months with <math>&lt; 10</math> days of diary data were estimated using a modified last observation carried forward (mLOCF) methodology. This involved the substitution of the patient's previous 28-day period score multiplied by the ratio of the mean across all patients in the 28-day period of interest divided by the mean across all patients in the previous 28-day period. Scores for months with 10–19 days of diary data were estimated using an average of the prorated and mLOCF estimates. The mLOCF method of imputation of missing data was prespecified, but sensitivity analyses were also done (e.g., using observed data without imputation). For binomial variables, the between-group comparisons were done with Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests, except that logistic regression with the same variable's baseline as covariate was used for variables with baseline imbalance. A two-sided test with <math>p \leq .05</math> was considered to be statistically significant. No control of the type-1 error rate for multiple secondary endpoints was prespecified in PREEMPT 1. Therefore, a highly conservative Bonferroni adjustment was applied to compare the week 24 p values to a critical level of .01, which adjusted the prespecified type-1 error rate of .05 for the five variables that were prespecified as primary or secondary.</p>																					

Subgroup analyses	None
-------------------	------

**TABEL 28 DIENER 2010. PREEMPT 2.**

Trial name	<b>PREEMPT II</b>
NCT number	NCT00168428
Objective	This is the second of a pair of studies designed to assess efficacy and safety of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial, Diener H.C. et al. Cephalalgia, 2010</b></p> <p>Pooled analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Aurora SK, et al. Headache 2011</li> <li>• <u>Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT.</u> Silberstein SD, et al. <u>J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015</u></li> <li>• <u>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program.</u> Dodick DW, et al. <u>Headache. 2010</u></li> <li>• OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. Aurora SK et al. Acta Neurol Scand 2014</li> <li>• Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. Diener H et al. European Journal of Neurology 2014</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine, Lipton R.B. et al. Neurology, 2011</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program Lipton RB et al. Cephalalgia 2016</li> <li>• The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. Matharu M et al. The Journal of Headache and Pain 2017</li> </ul>
Study type and design	<p>Phase III with a 24-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase followed by a 32-week, open-label phase.</p> <p>Qualified subjects were randomized (1:1) in a double-blind fashion to onabotulinumtoxinA or placebo. Randomization was stratified based on the frequency of acute headache pain medication use during baseline (designated as “medication overuse–yes” or “medication overuse–no”), with treatments balanced in blocks of four within each medication-overuse stratum for each investigator site. The randomization sequence was generated using SAS programming language (SAS Institute, Cary, NC, USA) and was stored in a central server with access granted to the randomization programmers. The study is completed.</p>
Follow-up time	Primary analysis after 24 weeks

<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent migraine (<math>\geq 15</math> headache days per month)</li> <li>• <math>\geq 4</math> distinct headache episodes lasting <math>\geq 4</math> hours</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> of baseline headache days migraine/probable migraine days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous use of botulinum toxin of any serotype or immunization to any botulinum toxin serotype</li> <li>• Any medical condition that puts the patient at increased risk with exposure to BOTOX</li> <li>• Diagnosis of complicated migraine, chronic tension-type headache, hypnic headache, hemicrania continua, new daily persistent headache</li> <li>• Use of prophylactic headache medication within 28 days prior to week -4</li> <li>• Unremitting headache lasting continuously throughout the 4-week baseline period</li> <li>• Known or suspected TMD</li> <li>• Diagnosis of fibromyalgia</li> <li>• Beck depression inventory score <math>&gt;24</math> at week-4</li> <li>• Psychiatric problems that may have interfered with study participation</li> </ul>																					
<p>Intervention</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biological: Botulinum Toxin Type A Two treatment sessions in the double-blind phase and three treatment sessions in the open-label extension phase. Total minimum dose is 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas with the total maximum dose of 195 U with 39 head/neck injections.  Other Name: BOTOX®</li> <li>• Other: Placebo (saline) Two treatment sessions in the double-blind phase. Total minimum dose in 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas and the total maximum dose is 195 U with 39 head/neck injections.</li> </ul>																					
<p>Baseline characteristics</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N= 358</th> <th>Botulinum Toxin Type A N= 347</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>41.0</td> <td>40.9</td> </tr> <tr> <td>Female, %</td> <td>84.6</td> <td>86.2</td> </tr> <tr> <td>MMD (SD)</td> <td>18.7 (4.1)</td> <td>19.2 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>% patients with 1 or more prophylaxis</td> <td>66.2</td> <td>64.0</td> </tr> <tr> <td>Mean BMI</td> <td>27.1</td> <td>26.7</td> </tr> <tr> <td>% patients with medication overuse</td> <td>69.8</td> <td>66.3</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N= 358	Botulinum Toxin Type A N= 347	Age	41.0	40.9	Female, %	84.6	86.2	MMD (SD)	18.7 (4.1)	19.2 (3.9)	% patients with 1 or more prophylaxis	66.2	64.0	Mean BMI	27.1	26.7	% patients with medication overuse	69.8	66.3
	Placebo N= 358	Botulinum Toxin Type A N= 347																				
Age	41.0	40.9																				
Female, %	84.6	86.2																				
MMD (SD)	18.7 (4.1)	19.2 (3.9)																				
% patients with 1 or more prophylaxis	66.2	64.0																				
Mean BMI	27.1	26.7																				
% patients with medication overuse	69.8	66.3																				
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p>The primary efficacy endpoint was mean change from baseline in frequency of headache days for the 28-day period ending with week 24.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of migraine days (defined as a calendar day with <math>\geq 4</math> continuous hours of headache meeting ICHD-II criteria for migraine 1.1, 1.2 or 1.6)</li> <li>• Frequency of moderate/severe headache days (defined as a calendar day with 4 continuous hours of headache and a maximum severity of moderate or severe, per the patient diary among all headache episodes reported on that day regardless of duration)</li> <li>• Monthly cumulative headache hours on headache days</li> <li>• Proportion of patients with severe (<math>\geq 60</math>) Headache Impact Test (HIT)-6 score</li> </ul>																					

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Frequency of headache episodes (defined as patient-reported headache with a start and stop time indicating that the pain lasted <math>\geq 4</math> continuous hours).</li> </ul>
Method of analysis	<p>All efficacy analyses used the intent-to-treat population, which included all randomized patients. For each primary and secondary variable, prespecified comparisons between treatment groups were done by analysis of covariance of the change from baseline, with the same variable's baseline value as a covariate, with main effects of treatment group and medication overuse strata. The baseline covariate adjustment was prespecified as the primary analysis; sensitivity analyses (e.g., rank-sum test on changes from baseline without a baseline covariate) were also performed. Scores for months with at least 20 days of diary data were prorated to 28-day equivalents. Scores for months with less than 10 days of diary data were estimated using a modified last observation carried forward (mLOCF) methodology. This involved the substitution of the patient's previous 28-day period score multiplied by the ratio of the mean across all patients in the 28-day period of interest divided by the mean across all patients in the previous 28-day period. Scores for months with 10–19 days of diary data were estimated using an average of the prorated and the mLOCF estimates. The mLOCF method of imputation of missing data was prespecified, but sensitivity analyses were also done (e.g., using observed data, without imputation). For binomial variables, the between-group comparisons were done with Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests, except that logistic regression, with the same variable's baseline as covariate, was used for variables with baseline imbalance. A two-sided test with <math>p \leq .05</math> was considered statistically significant.</p> <p>To control the type 1 error rate for multiple secondary endpoints in the amended PREEMPT 2 protocol and analysis plan, a fixed-sequence gate-keeping approach was used for the five ranked secondary variables at the week 24 primary visit. If the p value of a secondary endpoint was not <math>\leq .05</math>, the tests of any lower-ranked secondary endpoints were not considered statistically significant, regardless of individual p value.</p>
Subgroup analyses	None

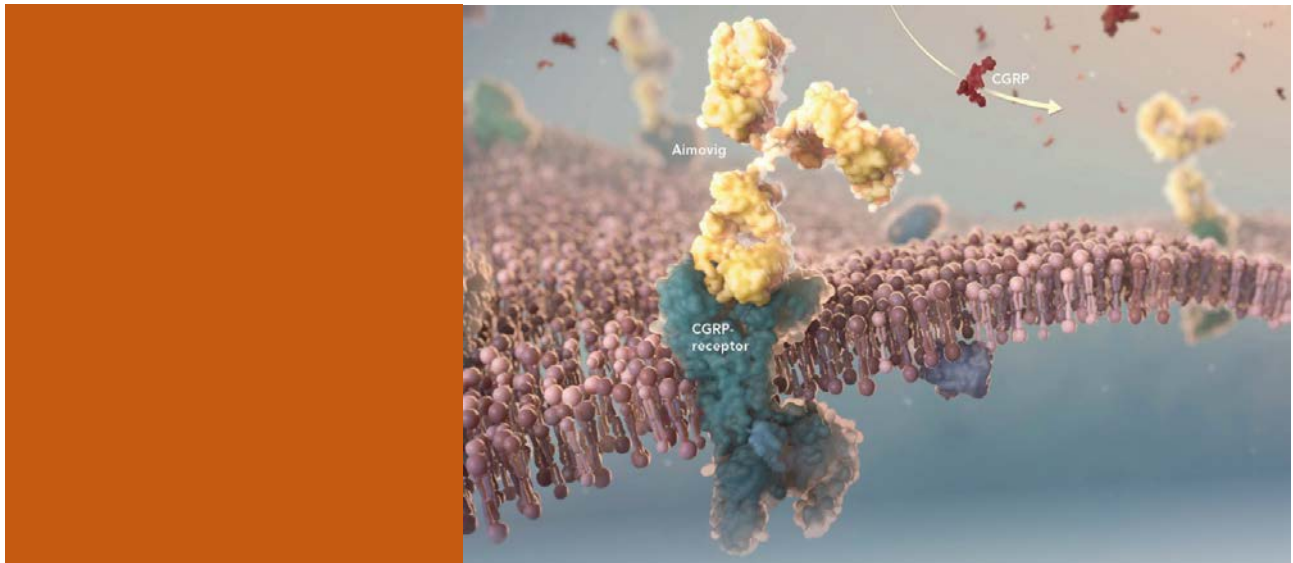
**TABEL 29 FREITAG 2008**

Trial name	<b>Botulinum Toxin Type A in the treatment of Chronic Migraine Without Medication Overuse</b>
NCT number	None.
Objective	The objective of this study was to assess the efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A compared with placebo in the treatments of chronic migraine not associated with medication overuse headache
Publications – title, author, journal, year	<b>Botulinum toxin type a in the treatment of chronic migraine without medication overuse, Freitag FG. et al. Headache, 2008</b>
Study type and design	This was a double-blind, parallel-group, placebo-controlled randomized study. 28 days screening phase, 16 week study. Patients were blind to their treatment allocation and randomized to active or placebo treatment using a list generated in Microsoft Excel (Redmond, WA, USA). The study medication BoNTA or placebo was prepared by a registered nurse in the research department familiar with the preparation of BoNTA following the preassigned randomization schedule. The research nurse responsible for the monitoring of the patient, review of diary logs, and completion of case report forms was different from the nurse preparing the study medication.
Follow-up time	Primay analysis after 16 weeks.



<p>Population (inclusion and exclusion criteria)</p>	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent migraine (<math>\geq 15</math> headache days per month)</li> <li>• <math>\geq 4</math> distinct headache episodes lasting <math>\geq 4</math> hours</li> <li>• 6 month chronic migraine history</li> <li>• Stable preventive medications for 60 days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous use of botulinum toxin of any serotype for any therapeutic reason.</li> <li>• Myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, Amyotrophic lateral sclerosis,</li> <li>• Other disorder of neuromuscular function, Use of aminoglycoside antibiotics</li> <li>• Curare-like agents, Other agents that might interfere with neuromuscular function</li> <li>• Patients with diagnoses of migraine beginning for the first time after age 50 years, cluster headaches or basilar, ophthalmoplegic, or hemiplegic migraine, exclusively having migraine aura without headache</li> <li>• Patients with a more painful condition than their migraine pain, progressive neurological disorders, or a structural disorder of the brain from birth, trauma, or past infection.</li> <li>• Patients who had received injections or oral corticosteroids within 30 days prior to the baseline diary initiation visit</li> <li>• Patients with a significant major psychiatric disorder (eg, major depression) or receiving antipsychotic medication, or who had a Beck Inventory of Depression Scores greater than 24</li> <li>• Patients who have received an investigational drug or used an investigational device within 30 days of study entry</li> </ul>																										
<p>Intervention</p>	<p>Biological: Botulinum Toxin Type A (BOTOX<sup>®</sup>, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) 100 U or placebo (sterile saline).</p>																										
<p>Baseline characteristics</p>	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo</th> <th>Botulinum Toxin Type A</th> </tr> <tr> <th></th> <th>N= 21</th> <th>N= 20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years (range)</td> <td>42.4 (22-55)</td> <td>42.2 (19-64)</td> </tr> <tr> <td>Female/male</td> <td>15/6</td> <td>15/5</td> </tr> <tr> <td>Caucasian/other</td> <td>20/1</td> <td>18/2</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine episodes, n</td> <td>14.6</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>Monthly headache days, n</td> <td>23</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Acute medication doses per month, n (range)</td> <td>21 (5-36)</td> <td>19 (5-46)</td> </tr> </tbody> </table>				Placebo	Botulinum Toxin Type A		N= 21	N= 20	Age, years (range)	42.4 (22-55)	42.2 (19-64)	Female/male	15/6	15/5	Caucasian/other	20/1	18/2	Monthly migraine episodes, n	14.6	13.8	Monthly headache days, n	23	23	Acute medication doses per month, n (range)	21 (5-36)	19 (5-46)
	Placebo	Botulinum Toxin Type A																									
	N= 21	N= 20																									
Age, years (range)	42.4 (22-55)	42.2 (19-64)																									
Female/male	15/6	15/5																									
Caucasian/other	20/1	18/2																									
Monthly migraine episodes, n	14.6	13.8																									
Monthly headache days, n	23	23																									
Acute medication doses per month, n (range)	21 (5-36)	19 (5-46)																									
<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p>The primary efficacy parameter was the change in monthly migraine episode frequency per 4-week assessment period compared with baseline. Secondary efficacy parameters also assessed change from the baseline by 4-week assessment periods for the BoNTA and placebo groups.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change in number of total headache days</li> <li>• The headache index (HAI) (the HAI being calculated by multiplying the maximal severity of a headache in a headache days times the duration of the headache in fraction of the 24-hour day the headache was experienced by the patient, summing the total of all the headaches for the evaluation period then dividing by the number of the days in the evaluation period).</li> <li>• The 50% responder rate (the percentage of patients who experience a 50% or greater reduction in their monthly migraine episode frequency)</li> <li>• Change in the amount of acute medication used</li> </ul>																										

	<ul style="list-style-type: none"><li>• Change in MIDAS, and change in the Headache Pain Specific Quality of Life measure. Safety and tolerability (AEs) in each treatment group.</li></ul>
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analyzed in the publication
Subgroup analyses	None



## Aimovig® (erenumab) til profylaktisk behandling af migræne hos voksne med mindst 4 migrænedage om måneden

Novartis Healthcare A/S

---

29. januar 2019

Kontakt: Pia Krogsgaard Villadsen  
Head Market Access  
[pia.villadsen@novartis.com](mailto:pia.villadsen@novartis.com)  
Mobil: 21463196



## Indhold

1	Basis information.....	8
2	Forkortelser .....	10
3	Forord .....	11
3.1	Resumé .....	12
3.1.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	12
3.1.2	Klinisk spørgsmål 2 og 3.....	12
3.1.3	Livskvalitet og tolerabilitet .....	13
3.1.4	Værd at bemærke.....	13
4	Litteratursøgning .....	15
4.1	Relevante studier.....	15
4.1.1	Studier med erenumab.....	15
4.1.2	Studier med komparatorer.....	17
	Betablokkere (metoprolol/propranolol) .....	17
	Lisinopril .....	17
	Candesartancilexetil .....	17
	Topiramate .....	18
	TCA (amitriptylin/nortriptylin).....	19
	Valproat .....	19
	Botox.....	20
4.2	Hovedkarakteristika for inkluderede studier .....	21
5	Kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol .....	21
5.1	Klinisk spørgsmål 1 (EM og CM, totalpopulation) .....	21
5.1.1	Præsentation af relevante studier.....	21
5.1.2	Resultater pr. studie .....	25
	Erenumab .....	26
	5.1.2.1 Studie 295 (pivotal, Tepper 2017) .....	26
	5.1.2.2 STRIVE (pivotal, Goadsby 2017) og (Buse 2018).....	27
	5.1.2.3 ARISE (Dodick, 2018).....	29
	5.1.2.4 LIBERTY (Reuter, 2018) .....	30
	5.1.2.5 Studie 178. Fase 2 studie med åben forlængelse (Sun, 2016) .....	31
	Betablokkere (propranolol) .....	32
	5.1.2.6 Diener 2004 .....	32

5.1.2.7	Diener 1996 .....	33
5.1.2.8	Stovner 2014.....	34
	Lisinopril .....	34
	Candesartancilexetil .....	34
5.1.2.9	Stovner 2014.....	35
5.1.2.10	Tronvik 2003 .....	35
	Topiramamat .....	37
5.1.2.11	Brandes 2004.....	37
5.1.2.12	Diener 2007 .....	37
5.1.2.13	Diener 2004 .....	38
5.1.2.14	Lipton 2011.....	39
5.1.2.15	Mei 2004.....	40
5.1.2.16	Silberstein 2007 .....	41
5.1.2.17	Silberstein 2006.....	42
5.1.2.18	Silberstein 2004 .....	42
5.1.2.19	Storey 2001.....	43
5.1.3	Komparative analyser klinisk spørgsmål 1.....	44
	Komparative analyser på effektmål.....	44
5.1.3.1	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage.....	45
5.1.3.2	Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	45
5.1.3.3	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned.....	46
5.1.3.4	Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.....	46
5.1.3.5	Korrektion for baseline forskelle mellem erenumab og topiramamat (MAIC) .....	47
	Narrativ beskrivelse af bivirkninger etc.....	49
5.1.3.6	Generelt om tolerabilitet og adhærens.....	49
5.1.3.6.1.1	Erenumab .....	49
5.1.3.6.1.2	Metoprolol, propranolol, candesartan, lisinopril og topiramamat.....	49
5.1.3.7	Sammenligning af indikationer, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler, forsigtighedsregler og graviditet .....	49
5.1.3.7.1.1	Indikationer .....	49
5.1.3.7.1.2	Bivirkninger.....	50
5.1.3.7.1.3	Kontraindikationer .....	51
5.1.3.7.1.4	Særlige advarsler og forsigtighedsregler .....	51
5.1.3.7.1.5	Interaktioner.....	52

5.1.3.7.1.6	Graviditet.....	52
5.2	Klinisk spørgsmål 2 (EM og CM, behandlingssvigt) .....	53
5.2.1	Præsentation af relevante studier.....	53
5.2.2	Resultater pr. studie .....	56
Erenumab .....		57
5.2.2.1	295 (pivotal, Ashina 2018).....	57
5.2.2.2	LIBERTY (Reuter, 2018).....	58
TCA (amitriptylin/nortriptylin).....		59
5.2.2.1	Couch (2011).....	59
5.2.2.2	Goncalves (2016) .....	60
Valproat .....		61
5.2.2.3	Freitag 2002 .....	61
5.2.2.4	Jensen (1994).....	62
5.2.2.5	Klapper (1997) .....	63
5.2.2.6	Mathew (1995) .....	64
5.2.2.7	Sarchielli (2014) .....	64
5.2.3	Komparative analyser klinisk spørgsmål 2.....	66
Komparative analyser på effektmål.....		67
5.2.3.1	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage.....	67
5.2.3.2	Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage 67	
5.2.3.3	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned.....	68
5.2.3.4	Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.....	68
Narrativ beskrivelse af bivirkninger etc.....		69
5.2.3.5	Generelt om tolerabilitet og adhærens.....	69
5.2.3.5.1.1	Erenumab .....	69
5.2.3.5.1.2	Amitriptylin, nortriptylin og valproat .....	69
5.2.3.6	Sammenligning af Indikation, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler, forsigtighedsregler og graviditet .....	69
5.2.3.6.1.1	Indikationer .....	69
5.2.3.6.1.2	Bivirkninger.....	70
5.2.3.6.1.3	Kontraindikationer .....	71
5.2.3.6.1.4	Særlige advarsler og forsigtighedsregler .....	71
5.2.3.6.1.5	Interaktioner.....	72
5.2.3.6.1.6	Graviditet.....	72

5.3	Klinisk spørgsmål 3 (CM) .....	73
5.3.1	Præsentation af relevante studier.....	73
5.3.2	Resultater pr. Studie.....	75
	Erenumab .....	76
5.3.2.1	295 (pivotal, Aishina 2018) .....	76
	Botulinum toxin type A.....	77
5.3.2.2	Aurora (2010).....	78
5.3.2.3	Diener (2010) .....	78
5.3.2.4	Freitag (2008) .....	79
5.3.3	Komparative analyser klinisk spørgsmål 3.....	80
	Komparative analyser på effektmål.....	80
5.3.3.1	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage.....	80
5.3.3.2	Andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50% reduktion af månedlige migrænedage 81	
5.3.3.3	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6 .....	81
5.3.3.4	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned.....	82
5.3.3.5	Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.....	82
5.3.3.6	Korrektion for baseline forskelle mellem erenumab og botulinum toxin type A (MAIC) 83	
	Narrativ beskrivelse af bivirkninger etc.....	84
5.3.3.7	Sammenligning af indikation, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler, forsigtighedsregler og graviditet .....	84
5.3.3.7.1.1	Indikationer .....	84
5.3.3.7.1.2	Bivirkninger.....	85
5.3.3.7.1.3	Kontraindikationer .....	86
5.3.3.7.1.4	Særlige advarsler og forsigtighedsregler .....	86
5.3.3.7.1.5	Interaktioner.....	87
5.3.3.7.1.6	Graviditet.....	87
6	Andre overvejelser .....	88
6.1	Patienter i behandling med erenumab globalt .....	88
6.2	Vurdering af erenumab i andre lande .....	88
6.3	Udviklingen af erenumab .....	88
6.4	Igangværende studier med erenumab.....	89
7	Referencer .....	90
8	Appendiks .....	95
8.1	Appendiks 1: Litteratursøgninger .....	95

8.1.1	Søgestrategi klinisk spørgsmål 1.....	95
8.1.2	Søgestrategi klinisk spørgsmål 2.....	100
8.1.3	Søgestrategi klinisk spørgsmål 3.....	104
8.2	Appendiks 2: Hovedkarakteristika for inkluderede studier.....	108
8.2.1	Studier med erenumab.....	108
8.2.2	Studier med komparatorer.....	123
	Betablokkere (metoprolol/propranolol) .....	123
	Lisinopril .....	128
	Candesartancilexetil .....	128
	Topiramamat .....	129
	TCA (amitriptylin/nortriptylin).....	140
	Valproat .....	143
	Botox.....	151
<b>8.3</b>	<b>Appendiks 3: Resultater per PICO (kliniske spørgsmål).....</b>	<b>159</b>
8.3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	159
8.3.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	166
8.3.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	171
8.4	Appendiks 4: Bivirkninger mm. Sammenligning mellem erenumab og komparatorer.....	173
8.4.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	173
8.4.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	208
8.4.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	236
<b>8.5</b>	<b>Appendiks 5: Komparative analyser pr. komparator.....</b>	<b>245</b>
8.5.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	245
	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage.....	245
	Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage.....	247
	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned .....	249
	Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.....	251
	<b>Antagede hændelsesrater</b> .....	<b>253</b>
8.5.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	255
	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage.....	255
	Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage.....	256
	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned .....	258
	Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.....	259
	<b>Antagede hændelsesrater</b> .....	<b>261</b>



8.5.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	262
	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage.....	262
	Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage.....	263
	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6.....	264
	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned .....	266
	Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.....	267
	Antagede hændelsesrater .....	269
8.6	Appendiks 6: Meta-analyser.....	270
8.6.1	Klinisk spørgsmål 1.....	270
	<i>Candesartan</i> .....	270
	<i>Propranolol</i> .....	271
	<i>Topiramate</i> .....	274
	<i>Erenumab 70 mg</i> .....	279
	<i>Erenumab 140 mg</i> .....	284
8.6.2	Klinisk spørgsmål 2.....	289
	<i>Amitriptylin</i> .....	289
	<i>Valproate</i> .....	290
	<i>Erenumab 70 mg</i> .....	291
	<i>Erenumab 140 mg</i> .....	293
8.6.3	Klinisk spørgsmål 3.....	295
	<i>Botulinum toxin type A (Botox)</i> .....	295
	<i>Erenumab 70 mg</i> .....	296
	<i>Erenumab 140 mg</i> .....	298
8.7	Appendiks 7: Liste over tabeller og figurer .....	300

## 1 Basis information

**TABEL 1 KONTAKTINFORMATION**

Name	Pia Krogsgaard Villadsen
Title	Head Market Access
Area of responsibility	Market Access, Economic, Negotiation
Phone	+45 21 46 31 96
E-mail	<a href="mailto:pia.villadsen@novartis.com">pia.villadsen@novartis.com</a>
Name	Alice B. Mørch
Title	Value and Access Manager, MD
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 28 43 18 25
E-mail	<a href="mailto:alice_brinch.moerch@novartis.com">alice_brinch.moerch@novartis.com</a>
Name	Uffe Ploug
Title	Health Economics & Outcomes Research Manager
Area of responsibility	Market Access
Phone	+45 28 94 35 47
E-mail	<a href="mailto:uffe.ploug@novartis.com">uffe.ploug@novartis.com</a>

**TABEL 2 OVERSIGT OVER LÆGEMIDLET[1]**

Proprietary name	Aimovig®
Generic name	Erenumab
Marketing authorization holder in Denmark	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Ireland.  <u>Lokal repræsentant:</u> Novartis Healthcare A/S Edvard Thomsens Vej 14, 3. 2300 København S
ATC code	N02CX07
Pharmacotherapeutic group	Analgetika, antimigræne præparater.
Active substance(s)	Erenumab.
Pharmaceutical form(s)	Opløsning til selvadministrerede subkutane injektioner i lår, abdomen eller overarme.
Mechanism of action	Erenumab er det første biologiske lægemiddel målrettet profylaktisk behandling af migræne.

	<p>Erenumab er et fuldt humant monoklonalt antistof A, som binder sig specifikt til receptoren for calcitonin gene-related peptide (CGRP), og dermed hæmmer CGRP-signalvejen, som er en væsentlig faktor i migrænepatofysiologien.</p> <p>Blokering af CGRP-receptorbinding har vist sig at lindre effektivt migræne samt forebygger nye anfald.</p>
Dosage regimen	<p>Den anbefalede dosis er 70 mg erenumab hver 4. uge.</p> <p>Nogle patienter kan få gavn af en dosis på 140 mg hver 4. uge.</p> <p>Hver 140 mg dosis gives som to subkutane injektioner på 70 mg.</p> <p>Erenumab leveres i en pen og kan selv-administreres efter korrekt træning.</p> <p><b>OBS!</b> Novartis forventer, at en 1 x 140 mg pen af Aimovig vil være tilgængelig i 2. halvår af 2019.</p>
Therapeutic indication relevant for assessment (as defined by the European Medicines Agency, EMA)	<p>Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned.</p>
Other approved therapeutic indications	<p>Nej.</p>
Will dispensing be restricted to hospitals?	<p>Ja.</p>
Combination therapy and/or co-medication	<p>Kombinationsbehandling: Nej.</p> <p>Co-medicinering: Erenumab vil typisk blive ordineret i tillæg til anfaldsmedicin som f.eks. lettere smertestillende lægemidler eller triptaner.</p>
Packaging – types, sizes/number of units, and concentrations	<p>70 mg x 1.</p> <p>70 mg x 3 (startpakning).</p>
Orphan drug designation	<p>Nej.</p>

## 2 Forkortelser

CI	Konfidensinterval (Confidence Interval)
CM	Kronisk migræne (Chronic Migraine): 15 eller flere månedlige migrænedage
DNS	Dansk Neurologisk Selskab
EMA	European Medicines Agency
EM	Episodisk migræne (Episodic Migraine): 14 eller færre månedlige migrænedage
CGRP	Calcitonin Gene-Related Peptide
HIT-6	6 item Headache Impact Test
IRF	Indsatser for Rationel Farmakoterapi, Sundhedsstyrelsen
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MHD	Månedlige hovedpinedage
MICD	Minimum Important Clinical Difference
MIDAS	Migraine Disability Assessment Test
MMA	Månedlige migræneanfald
MMD	Månedlige migrænedage
MR	Medicinrådet
NBV	National behandlingsvejledning
PRO	Patient-rapporterede effektmål (Patient Reported Outcomes)
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error

### 3 Forord

Migræne er den mest omkostningstunge neurologiske sygdom for samfundet i Europa[2, 3]. Migræne rammer i høj grad mennesker i den erhvervsaktive alder, og i Danmark har erhvervsaktive personer med migræne årligt 3,8 mio. flere sygedage end erhvervsaktive personer uden migræne. Dette udgør 13,5% af alle sygedage[4].

Behandling, der forebygger migræne, omfatter  $\beta$ -blokkere, angiotensin II-receptor antagonist (candesartan), ACE-hæmmere (lisinopril), anti-epileptika (topiramat og valproat), calciumkanalblokkere (flunarizin) og tricykliske antidepressiva. Ved kronisk migræne (CM) er der desuden dokumenteret effekt af botulinum toxin type A[5], men ikke i episodisk migræne (EM)[6].

Ingen af de lægemidler, der anvendes i dag, er udviklet specifikt til behandling af migræne, og visse, heriblandt candesartan, lisinopril, nortriptylin og valproat er ikke godkendt til behandling af sygdommen.

Behandlingsvejledningen på [promedicin.dk](http://promedicin.dk) blev revideret den 29.11.2018 af Lars Bendtsen (Forfatter) og Jakob Møller Hansen (Referent) fra Dansk Hovedpine Selskab samt Roar Maagaard (Referent) fra Dansk Selskab for Almen Medicin[7].

Den indeholder nu også erenumab som muligt behandlingsvalg efter beta-blokkere (1. valg) og angiotensin-II-antagonisten candesartan (2. valg), og på niveau i 3. linje med antiepileptika som topiramat og valproat.

Indsatser (tidl. Institut) for Rationel Farmakoterapi anbefaler antiepileptika med forbehold, da de har flere alvorlige bivirkninger og interaktioner[8].

Jf. protokollen fra Medicinrådet vil erenumab i det følgende blive sammenlignet med både 1., 2. og 3. valg blandt de eksisterende forebyggende lægemidler samt yderligere med lisinopril og anti-depressiva som amitriptylin og nortriptylin, som ikke er omfattet af anbefalingen nedenfor – se figur 1.

**FIGUR 1 PRÆPARATER TIL PROFYLAKTISK BEHANDLING AF MIGRÆNE (PROMEDICIN.DK)**

Indholdsstof	Daglig dosis i mg
<b>1. valgspræparater</b>	
<b><math>\beta</math>-blokkere</b>	
Propranolol	40-240
Metoprolol	50-200
<b>2. valgspræparat</b>	
<b>Angiotensin II-antagonister</b>	
Candesartancilexetil	16 (24-32)
<b>3. valgspræparater</b>	
<b>Antiepileptika</b>	
Topiramat	25-100 (200)
Valproat	500-1800
<b>CGRP antistoffer*</b>	
Erenumab	70-140 mg hver 4. uge
<b>Calciumantagonister</b>	
Flunarizin	5-10

## 3.1 Resumé

Erenumab fik marketing autorisation fra Den Europæiske Kommission d. 26. juli 2018, og blev markedsført den 22. oktober 2018 med en AIP pris under gennemsnittet af 9 vest-og nordeuropæiske lande. I skrivende stund er der ca. 165.000 patienter i behandling med erenumab.

Erenumab er det første målrettede biologiske lægemiddel til profylaktisk behandling af migræne hos voksne, som har  $\geq 4$  migrænedage om måneden. Udviklingen af erenumab er bl.a. sket på baggrund af et livslangt forskningsarbejde udført af Prof. Jes Olesen, stifter af Dansk Hovedpinecenter, Rigshospitalet.

Erenumab er det nyeste, men bedst undersøgte lægemiddel til forebyggende behandling af migræne udtrykt ved antallet af patienter inkluderet i de studier, som er relevante for denne ansøgning.

Alle tidligere anvendte lægemidler til forebyggende behandling af migræne er oprindeligt udviklet til andre sygdomme, og botulinum toxin type A (Botox) er kun godkendt til forebyggende behandling af kronisk migræne hos voksne patienter, som har udvist utilstrækkeligt respons eller intolerans over for migræneprofylaktiske lægemidler. Fire af de valgte komparatorer er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne, og datagrundlaget for disse er begrænset.

### 3.1.1 Klinisk spørgsmål 1

Klinisk spørgsmål 1 omhandler den brede patientpopulation af patienter, som ikke tidligere har været i forebyggende behandling eller som har svigtet på anden forebyggende behandling tidligere.

I **klinisk spørgsmål 1** ses overordnet positive resultater med erenumab på de valgte effektmål sammenlignet med alle komparatorer.

Nogle af forskellene er signifikante og når mindste klinisk relevante forskel defineret af Medicinrådet. Dette er tilfældet for erenumab 140 mg sammenlignet med propranolol og topiramate på den procentvise reduktion i dage med akutmedicin, og for erenumab 140 mg sammenlignet med topiramate på behandlingsophør som følge af bivirkninger.

Erenumab vurderes således at være mindst ligeså effektivt som komparatorer med fordele vedrørende tolerabilitet og sikkerhed. Sidstnævnte understøttes af den narrative beskrivelse af bivirkninger og sikkerhed for de forskellige produkter.

### 3.1.2 Klinisk spørgsmål 2 og 3

Klinisk spørgsmål 2 og 3 beskriver overvejende effekten af erenumab hos migræne-patienter, hvor anden forebyggende behandling tidligere har svigtet. Novartis finder, at den relevante patientpopulation for erenumab være de ca. 1.500-2.000 migræne-patienter (med  $> 4$  migrænedage om måneden), som har oplevet behandlingssvigt på  $\geq 2$  forebyggende lægemidler anbefalet til migræne, eller hvor behandling med disse er kontraindiceret.

I **klinisk spørgsmål 2** ses et lidt blandet billede, når erenumab sammenlignes med komparatorer på de valgte effektmål.

Sammenlignes erenumab med valproat, falder det kritiske effekt-endepunkt (procentuel reduktion af MMD) ud til valproats fordel sammenlignet med erenumab 70 mg. Der er ikke signifikant forskel i forhold til erenumab 140 mg. Det bemærkes, at valproat ikke er godkendt til forebyggende behandling af migræne, datagrundlaget er relativt begrænset, og sikkerhedsprofilen langt mindre favorabel sammenlignet med erenumab (jf. det narrative afsnit om bivirkninger).

I sammenligningen mellem erenumab og amitriptylin er der få data (ingen for nortriptylin). Her ses en positiv tendens for erenumab, hvad angår  $\geq 50\%$  respons samt behandlingsophør på grund af bivirkninger, men forskellene når ikke statistisk signifikans. Den positive tendens for erenumab understøttes af den narrative beskrivelse af tolerabilitet og sikkerhed sammenlignet med antidepressiva.

Sammenlignet med botulinum toxin type A (Botox) i **klinisk spørgsmål 3** er erenumab signifikant bedre på flere endepunkter, og nogle når kriteriet for mindste klinisk relevante forskel (procentuel reduktion af MMD,  $\geq 50\%$  respons og procentuel reduktion af dage med akutmedicin). Dette gælder specielt for erenumab 140 mg. Der er ingen endepunkter, hvor Botox er signifikant bedre end eller viser positive tendenser sammenlignet med erenumab.

### 3.1.3 Livskvalitet og tolerabilitet

Der er meget få studier med komparatorer, som indeholder HIT-6 effektmålet (gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6). Undtaget herfra er Botox studierne indeholdt i klinisk spørgsmål 3. HIT-6 effektmålet viser en positiv tendens for erenumab, men forskellen når ikke statistisk signifikans.

Erenumab skiller sig meget positivt ud fra komparatorerne, hvad tolerabilitet og sikkerhed angår – jf. de af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresuméer for de enkelte lægemidler.

Betragter man beskrivelsen af bivirkninger i de selekterede studier samt bivirkningsafsnittene i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer for de eksisterende forebyggende lægemidler og erenumab, har erenumab en meget favorabel profil. Dette gælder, uanset om der er tale om forekomsten af bivirkninger, kontraindikationer, forsigtighedsregler og særlige advarsler, interaktioner og graviditet. På alle punkter er der langt færre faktorer at tage hensyn til for erenumab.

Erenumabs fordelagtige tolerabilitet afspejles til dels i den komparative analyse, hvad angår effektmålet for andelen af patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør.

Effektmålet for behandlingsophør som følge af bivirkninger viser positive tendenser for erenumab sammenlignet med alle komparatorer. Erenumab 140 mg medfører signifikant færre behandlingsophør vs. topiramat, og opfylder i dette tilfælde kriteriet for mindste klinisk relevante forskel.

### 3.1.4 Værd at bemærke

Hvad angår de 5 erenumab studier med ca. 2.700 patienter er der god konsistens i resultaterne på tværs af alle studier til episodisk og kronisk migræne, uanset om der er tale om nye patienter eller patienter, som

tidligere har fejlet på forebyggende behandling. Der ses signifikant effekt, hvad angår reduktionen af MMD, > 50% responders, diskontinuering på grund af bivirkninger etc. Der findes p.t. langtidsdata for erenumab op til 64 uger.

Det, som imidlertid adskiller erenumab studier fra komparator-studier, er, at de inkluderede patienter i erenumab studierne generelt er dårligere – udtrykt ved væsentligt højere MMD og større antal behandlingssvigt af anden behandling ved baseline. Dette bør man være opmærksom på ved tolkning af de indirekte sammenligninger mellem erenumab og komparatorer, da det kan være problematisk at sammenligne sværere patienter i erenumab studierne med mere moderate patienter i komparator-studierne.



## 4 Litteratursøgning

Søgestrategi og den systematiske gennemgang af litteraturen er udført efter protokollens anvisning. Medicinrådets informationsspecialist er konsulteret inden udførelse af søgningerne, og søgestrengene er lavet som anbefalet herfra. Detaljer om søgestrategi, søgestreng, søgeresultater samt selektion af artikler er nærmere beskrevet i Appendiks 1.

### 4.1 Relevante studier

#### 4.1.1 Studier med erenumab

Der er i alt identificeret fem studier med erenumab i patienter med episodisk eller kronisk migræne.

To studier er pivotale, Study 295 i kronisk migræne og STRIVE i episodisk migræne. Derudover er der tre supporterende studier, ARISE, LIBERTY og et fase 2 studie, alle i episodisk migræne.

Det samlede antal patienter i ovenstående studier er næsten 3.000.

I alt 9 peer-reviewed publikationer er identificeret. Derudover er 6 abstracts fra kongresser inkluderet i denne ansøgning (kan ses via link i nedenstående oversigt).

**TABEL 3 INKLUDEREDE FASE 2 OG 3 STUDIER MED ERENUMAB I PATIENTER MED EPISODISK OG KRONISK MIGRÆNE**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <a href="#">Tepper S</a> , et al. <i>Lancet Neurol.</i> 2017[9]	Studie 295	<a href="#">NCT02066415</a>	Start: 5.3.2014 Slut: 28.4.2016	1,2,3
Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <a href="#">Ashina M</a> , et al. <i>Cephalgia</i> 2018[10]				
Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. <a href="#">Schwedt T</a> , et al. <i>Journal of Headache and Pain</i> 2018[11]				
<i>Efficacy of erenumab in patients with chronic migraine achieving <math>\geq 50\%</math> Response: Subgroup analysis of a double-blind, randomized study.</i> <a href="#">Dolezil D</a> , et al. <i>Cephalgia</i> 2018[12] <i>Abstract <a href="#">MTIS2018-110</a> fra 17<sup>th</sup> biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018.</i>				
<i>Patient-reported outcomes in chronic migraine patients with prior prophylactic treatment failure receiving placebo or erenumab: Subgroup analysis of a pivotal randomized study.</i> <a href="#">Lanteri-Minet M</a> , et al. <i>Cephalgia</i> 2018[13] <i>Abstract <a href="#">MTIS2018-066</a> fra 17<sup>th</sup> biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018.</i>				

<i>Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. Tepper SJ, et al. Cephalgia 2017[14]</i> <i>Abstract <a href="#">EO-01-013</a> fra 18th International Headache Congress, Vancouver, Canada, 07-10 Sep. 2017.</i>				
A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. <a href="#">Goadsby PJ</a> , et al. N Engl J Med. 2017[15]	STRIVE	<a href="#">NCT02456740</a>	Start: 17.7.2015 Slut: 19.6.2017	1
Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. <a href="#">Buse DC</a> , et al. Cephalgia 2018[16]				
Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. <a href="#">Schwedt T</a> , et al. J Headache Pain 2018[11]				
<i>Efficacy of erenumab in subjects with episodic migraine with prior preventive treatment failure(s). Goadsby PJ, et al. Cephalgia 2017[17]</i> <i>Abstract <a href="#">OC-MC-002</a> fra 18<sup>th</sup> International Headache Congress, Vancouver, Canada, 07-10 Sep. 2017.</i>				
<i>Efficacy Outcomes in Responder and Non-responder Patients With Episodic Migraine Treated Preventively With Erenumab in the STRIVE Study. Brössner G, et al. Cephalgia 2018[18]</i> <i>Abstract <a href="#">MTIS2018-074</a> fra 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018</i>				
ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. <a href="#">Dodick DW</a> , et al. Cephalgia 2018[19]	ARISE	<a href="#">NCT02483585</a>	Start: 20.7.2015 Slut: 20.3.2017	1
Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. <a href="#">Reuter U</a> et al. Lancet 2018[20]	LIBERTY	<a href="#">NCT03096834</a>	Start: 20.3.2017 Slut (primære analyse): 18.1.2018 Slut (estimeret): 19.1.2021	1,2
<i>Effect of erenumab on patient-reported outcomes in patients with episodic migraine with 2-4 prior preventive treatment failures: Results from the LIBERTY study. Goadsby P, et al. Cephalgia 2018[21]</i> <i>Abstract <a href="#">MTIS2018-078</a> fra 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018</i>				
Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <a href="#">Sun H</a> , et al. Lancet Neurol. 2016[22]	Studie 178	<a href="#">NCT01952574</a>	Start: 25.9.2014 Slut (estimeret): 11.11.2019	1
Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. <a href="#">Ashina M</a> , et al. Neurology 2017[23]				

#### 4.1.2 Studier med komparatorer

##### Betablokkere (metoprolol/propranolol)

Der er ikke identificeret relevante studier med metoprolol.

Der er identificeret tre relevante studier med propranolol.

**TABEL 4 INKLUDEREDE STUDIER MED PROPRANOLOL**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
Topiramate in migraine prophylaxis. Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. <a href="#">Diener HC</a> , et al. J Neurol 2004[24]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. <a href="#">Diener HC</a> , et al. Cephalgia 1996[25]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Start: Nov. 1991 Slut: Apr. 1994	1
A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomized, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. <a href="#">Stovner LJ</a> , et al. Cephalgia 2014[26]	Som titel	<a href="#">NCT00884663</a>	Start: Apr. 2009 Slut: Mar. 2012	1

##### Lisinopril

Lisinopril er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne.

Der er ikke identificeret relevante studier med lisinopril.

Der findes et enkelt randomiseret, placebo-kontrolleret, crossover study med 60 patienter[27], hvor data vedrørende MMD kunne udtrækkes, men wash-out perioden mellem de to dobbelt-blinde behandlingsperioder er kun på 2 uger, hvilket er årsagen til, at studiet ikke medtages i analysen – jf. dialog med Medicinrådet på protokol-møde.

##### Candesartancilexetil

Candesartancilexetil er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne.

Der er identificeret to relevante studier med candesartancilexetil.

**TABEL 5 INKLUDEREDE STUDIER MED CANDESARTANCILEXETIL**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomized, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. <a href="#">Stovner LJ</a> , et al. Cephalgia 2014[26]	Som titel	<a href="#">NCT00884663</a>	Start: Apr. 2009 Slut: Mar. 2012	1

Prophylactic treatment of migraine with an angiotensin II receptor blocker. A randomized controlled trial. <a href="#">Tronvik E</a> , et al. JAMA 2003[28]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Start: Jan. 2001 Slut: Feb. 2002	1
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	-------------------------	-------------------------------------------	---

## Topiramater

Der er identificeret ni relevante studier med topimarater. En artikel med sikkerheds- og tolerabilitetsdata fra tre publicerede studier er inkluderet i nedenstående.

**TABEL 6 INKLUDEREDE STUDIER MED TOPIRAMATER**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
Topiramater for Migraine Prevention A Randomized Controlled Trial. <a href="#">Brandes JL</a> , et al. JAMA 2004[29]	MIGR-002	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Analysis of Safety and Tolerability Data Obtained from Over 1,500 Patients Receiving Topiramater for Migraine Prevention in Controlled Trials. <a href="#">Adelman J</a> , et al. Pain Medicine 2008[30]				
Topiramater reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <a href="#">Diener HC</a> , et al. Cephalgia 2007[31]	TOPMAT-MIG-201	Ikke angivet i artiklen	Start (inklusion): 10.11.2003 Slut (inklusion): 17.7.2005	1
Topiramater in migraine prophylaxis. Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control. <a href="#">Diener HC</a> , et al. J Neurol 2004[24]	MIGR-003	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Analysis of Safety and Tolerability Data Obtained from Over 1,500 Patients Receiving Topiramater for Migraine Prevention in Controlled Trials. <a href="#">Adelman J</a> , et al. Pain Medicine 2008[30]				
Topiramater intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramater INTREPID study. <a href="#">Lipton RB</a> , et al. Cephalgia 2011[32]	INTREPID	<a href="#">NCT00212810</a>	Start: Sep. 2005 Slut: Aug. 2007	1
Topiramater in migraine prophylaxis: a randomised double-blind versus placebo study. <a href="#">Mei D</a> , et al. Neurol Sci. 2004[33]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Efficacy and Safety of Topiramater for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <a href="#">Silberstein SD</a> , et al. Headache 2007[34]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Topiramater treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. <a href="#">Silberstein SD</a> et al. Headache. 2009[35]				

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. <a href="#">Silberstein SD</a> , et al. Clin Ther. 2006[36]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Topiramate in Migraine Prevention. Results of a Large Controlled Trial. <a href="#">Silberstein SD</a> , et al. Arch Neurol. 2004[37]	MIGR-001	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1
Analysis of Safety and Tolerability Data Obtained from Over 1,500 Patients Receiving Topiramate for Migraine Prevention in Controlled Trials. <a href="#">Adelman J</a> , et al. Pain Medicine 2008[30]				
Topiramate in Migraine Prevention: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <a href="#">Storey JR</a> , et al. Headache 2001[38]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	1

### TCA (amitriptylin/nortriptylin)

Nortriptylin er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne, og der er ikke identificeret relevante studier med nortriptylin.

Der er identificeret to relevante studier med amitriptylin.

**TABEL 7 INKLUDEREDE STUDIER MED AMITRIPTYLIN**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache. <a href="#">Couch JR</a> , et al. Headache 2011[39]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Start: 1976 Slut: 1979	2
Randomized clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. <a href="#">Gonçalves AL</a> , et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016[40]	Som titel	<a href="#">NCT01357031</a>	Start: Maj 2010 Slut (primær analyse): Dec. 2011 Slut: Dec. 2012	2

### Valproat

Valproat er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne.

Der er identificeret fem relevante studier med valproat eller divalproex.

**TABEL 8 INKLUDEREDE STUDIER MED VALPROAT**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
----------------------------------------------	------------	------------	------------------------------------------------	--------------------------------

A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. <a href="#">Freitag FG</a> , et al. Neurology 2002[41]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	2
Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study. <a href="#">Jensen R</a> , et al. Neurology 1994[42]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	2
Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled Study. <a href="#">Klapper J</a> , et al. Cephalgia 1997[43]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	2
Migraine Prophylaxis With Divalproex. <a href="#">Mathew NT</a> , et al. Arch Neurol. 1995[44]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Start (inklusion): Jul. 1991 Slut (inklusion): Mar. 1992	2
Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. <a href="#">Sarchielli P</a> , et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2014[45]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Start (screening): Apr. 2009 Slut (screening): Jun. 2011	2

## Botox

Der er identificeret tre relevante studier med Botox. En artikel med poolede effekt data fra to af studierne er inkluderet i nedenstående.

**TABEL 9 INKLUDEREDE STUDIER MED BOTULINUM TOXIN TYPE A**

Reference (titel, forfatter, tidsskrift, år)	Studienavn	NCT nummer	Dato for studie (start og forventet slut dato)	Relevant for klinisk spørgsmål
Onabotulinum toxin type A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo controlled-phase of the PREEMPT 1 trial. <a href="#">Aurora SK</a> , et al. Cephalgia 2010[46]	PREEMPT 1	<a href="#">NCT00156910</a>	Start: Feb. 2006 Slut (primær analyse): Nov. 2007 Slut: Jul. 2008	3
Onabotulinum toxin type A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. <a href="#">Aurora SK</a> , et al. Headache 2011[47]				
Onabotulinum toxin type A for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. <a href="#">Diener HC</a> , et al. Cephalgia 2010[48][48]	PREEMPT 2	<a href="#">NCT00168428</a>	Start: Mar. 2006 Slut (primær analyse): Dec. 2007 Slut: Aug. 2008	3
Onabotulinum toxin type A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Analyses of the 56-Week PREEMPT Clinical Program. <a href="#">Aurora SK</a> , et al. Headache 2011[47]				

Botulinum toxin type A in the Treatment of Chronic Migraine Without Medication Overuse. <a href="#">Freitag FG</a> , et al. Headache 2008[49]	Som titel	Ikke angivet i artiklen	Ikke angivet i artiklen	3
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------	-------------------------	-------------------------	---

## 4.2 Hovedkarakteristika for inkluderede studier

Patientantallet i det udvalgte studier fordeler sig som følger på erenumb og komparatorer: erenumab (n=2.707), propranolol (n=541), metoprolol (n=0), topiramate (n=2.423), amitriptylin (n=509) og botulinum toxin type A (n=1.425).

For de lægemidler, som ikke er godkendt til forebyggende behandling af migræne, er datagrundlaget relevant for denne ansøgning relativt begrænset - candesartan (n=237), lisinopril (n=0), nortriptylin (n=0) og valproat (n=679).

Karakteristika for de enkelte studier er beskrevet i Appendix 2. Oplysningerne er hovedsageligt kopieret fra [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) samt publikationerne og er således på engelsk.

## 5 Kliniske spørgsmål i Medicinrådets protokol

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1 (EM og CM, totalpopulation)

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

#### 5.1.1 Præsentation af relevante studier

Der er i alt inkluderet 17 kliniske studier i patienter med migræne, som har mindst fire migrænedage pr. måned: 5 studier med erenumab, 3 studier med propranolol, 2 studier med candesartan og 9 studier med topiramate. I to af studierne indgik to komparatorer.

For Studie 178[22] er armene med 7 mg og 21 mg erenumab ikke medtaget, og det samme er tilfældet for cyclandelat-armen i studiet publiceret af Diener 1997[25].

Der er ikke fundet studier med metoprolol og lisinopril, som opfylder inklusionskriterierne. Studier med disse komparatorer er blandt andet ekskluderet, fordi der ikke indgik en placebo-arm, eller fordi behandlingsperioden var for kort.

Ti af de 12 studier, hvor komparatorerne indgår, er publiceret for mere end 10 år siden, hvilket kan have betydning for kvaliteten af af rapporteringen af resultater. Således lever Mei 2004[33] ikke op til kravet om, at analyser skal laves på IIT populationen, og i flere studier[29, 31, 37] er observationer ved sidste besøg for patienter, der er udgået før tid, blevet anvendt i de endelige analyser, hvilket ikke er i overensstemmelse med de metoder til håndtering af manglende data, som idag kræves anvendt af myndighederne ved godkendelse af nye lægemidler[50].

To af de inkluderede komparator studier er cross-over studier[26, 28]. I begge studier har der været en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på minimum fire uger, for at sikre, at der ikke er nogen carry-over effekt.

De inkluderede studier er opsummeret i nedenstående tabel. Som det fremgår, er der væsentlige forskelle i inklusionskriterium og baselineværdier, hvad angår antallet af månedlige migrænedage (eller migræneanfald for studier, hvor månedlige migrænedage ikke indgik som effektparameter).

For erenumab var inklusionskriteriet, at patienten skulle have mindst 4 MMD ved episodisk migræne og mindst 15 månedlige hovedpinedage, heraf mindst 8 MMD ved kronisk migræne. Ved episodisk migræne lå baseline mellem 8,1 og 9,3 MMD, ved kronisk var baseline omkring 18 MMD.

For propranolol indgik tre studier, som inkluderede patienter med ned til 2-3 migræneanfald pr. måned. Baseline for månedlige migrænedage var fra 5,1 til 6,1 og antallet af månedlige migræneanfald var fra 4 til 6,1.

For candesartan indgik to studier, som inkluderede patienter med ned til 2 migræneanfald pr. måned. Baseline for månedlige migrænedage og månedlige migræneanfald var hhv. 5,7 og 4,8.

For topimarat var to af de ni studier i patienter med kronisk migræne[14, 34]. Patienter, som indgik i disse to studier havde 15,1 og 16,2 månedlige migrænedage ved baseline, hvilket er færre end i erenumabstudiet[14]. Ét af studierne var i patienter med høj-frekvens episodisk migræne[32], hvor baseline MMD var 11,6 og 11,8. I de øvrige seks studier med topiramate indgik patienter med ned til 2 migræneanfald pr. måned, og baseline for hhv. MMD og månedlige migræneanfald var fra 5,1 til 6,9 og fra 4,37 til 5,8.

Samlet set skal resultaterne fra erenumab versus komparator ses i lyset af, at komparator-studierne statistisk set er mindre konservative i nogle tilfælde, samt at patienterne i erenumab studierne har en større sygdomsbyrde end patienterne i komparator-studierne.



**TABEL 10 STUDIEOVERSICHT FOR KLINISK SPØRGSMAÅL 1**

Studie	Behandling, n	Population	Antal månedlige migrænedage/migræneanfald/hovedpinedage (MMD/MMA/MHD) jf. inklusionskriterier	Gennemsnit for MMD/MMA/MHD Ved baseline	Antal behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling jf. inklusionskriterier	Andel med behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling ved baseline	Dobbelt-blindet behandlingstid
<b>Erenumab</b>							
295 (pivotal)[9]	Placebo: n=281 Erenumab 70 mg/md: n=191 Erenumab 140 mg/md: n=190	CM	≥15 MHD, heraf ≥8 MMD	MMD: 18,2 MMD: 17,9 MMD: 17,8	0-3	≥1 70% ≥2 50% 67% 49% 66% 48%	12 uger
STRIVE (pivotal)[15]	Placebo: n=319 Erenumab 70 mg/md: n=317 Erenumab 140 mg/md: n=319	EM	4-14 MMD	MMD: 8,2 MMD: 8,3 MMD: 8,3	0-2	≥1 39,8% 40,1% 36,4%	24 uger
ARISE[19]	Placebo: n=291 Erenumab 70 mg/md: n=286	EM	4-14 MMD	MMD: 8,4 MMD: 8,1	0-2	≥1 87,1% 87,3%	12 uger
LIBERTY[20]	Placebo: n=125 Erenumab 140 mg/md: n=121	EM	4-14 MMD	MMD: 9,3 MMD: 9,2	2-4	<b>2 3 4</b> 42% 39% 18% 36% 36% 27%	12 uger
178 (fase 2)[22] med åben forlængelse (OLE, 70mg/md)[23]	Placebo: n=160 Erenumab 70 mg/md: n=107 OLE, erenumab 70 mg/md: n=383	EM	4-14 MMD	MMD: 8,8 MMD: 8,6	0-2	≥1 38% 32%	12 uger  64 uger
<b>Betablokkere (metoprolol/propranolol)</b>							
Diener 2004[24]	Placebo: n=143 Propranolol 160 mg/d: n=143	EM	3-12 MMA, og < 15 MHD (incl. MMD)	MMA/MMD:5,2/5,1 MMA/MMD:6,1/6,1	0-2	-	26 uger
Diener 1996[25]	Placebo: n=55 Propranolol 160 mg/d: n=78	-	2-10 MMA	MMA: 4 MMA: 4	-	-	14 uger
Stovner 2014[26]	Placebo: n=61 Propranolol 160 mg/d: n=61	EM og CM	≥ 2 MMA	Cross-over studie MMA: 4.8	0-2	-	12 uger
<b>Candesartan</b>							
Stovner 2014[26]	Placebo: n=61 Candesartan 16 mg/d: n=59	EM og CM	≥ 2 MMA	Cross-over studie MMA: 4.8	0-2	-	12 uger
Tronvik 2003[28]	Placebo: n=58 Candesartan 16 mg/d: n=59	-	2-6 MMA	Cross-over studie MHD: 8,4 MMD: 5,7	0-1	-	12 uger
<b>Lisinopril</b> – ingen relevante studier							

Studie	Behandling, n	Population	Antal månedlige migrænedage/migræneanfald/hovedpinedage (MMD/MMA/MHD) jf. inklusionskriterier	Gennemsnit for MMD/MMA/MHD Ved baseline	Antal behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling jf. inklusionskriterier	Andel med behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling ved baseline	Dobbelt-blindet behandlingstid
<b>Topimarat</b>							
Brandes 2004[29]	Placebo: n=114 Topiramate 50 mg/d: n=117 Topiramate 100 mg/d: n=120 Topiramate 200 mg/d: n=117	EM	3-12 MMA og < 15 MHD	MMA/MMD:5,6/6,7 MMA/MMD:5,4/6,4 MMA/MMD:5,8/6,9 MMA/MMD:5,1/6,1	0-2	-	26 uger
Diener 2007[31]	Placebo: n=27 Topiramate 100 mg/d: n=32	CM	≥ 12 MMD	MMD: 16,4 MMD: 15,5	-	-	16 uger
Diener 2004[24]	Placebo: n=143 Topiramate 100 mg/d: n=139 Topiramate 200 mg/d: n=143	EM	3-12 MMA, og < 15 MHD (inkl. MMD)	MMA/MMD:5,2/5,1 MMA/MMD:4,9/5,8 MMA/MMD:5,3/6,2	0-2	-	26 uger
Lipton 2011[32]	Placebo: n=171 Topiramate 100 mg/d: n=159	EM	9-14 MMD	MMD: 11,8 MMD: 11,6	0-2	-	26 uger
Mei 2004[33]*	Placebo: n=57 (37)* Topiramate 100 mg/d: n=58 (35)*	-	2-6 MMA	MMA: 5,76 MMA:5,26	-	-	16 uger
Silberstein 2007[34]**	Placebo: n=153 Topiramate 100 mg/d: n=153	CM	≥15 MHD, heraf ≥8 MMD	MMD: 15,1 MMD: 15,2	0-2	-	16 uger
Silberstein 2006[36]**	Placebo: n=73 Topiramate 200 mg/d: n=138	-	3-8 MMA	MMA: 5,2 MMA: 4,8	0-2	-	20 uger
Silberstein 2004[37]**	Placebo: n= 115 Topiramate 50 mg/d: n=117 Topiramate 100 mg/d: n=125 Topiramate 200 mg/d: n=112	EM	3-12 MMA, og ≤ 15 MHD	MMA/MMD:5,6/6,4 MMA/MMD:5,4/6,4 MMA/MMD:5,4/6,4 MMA/MMD:5,6/6,6	0-2	-	26 uger
Storey 2001[38]	Placebo: n=21 Topiramate 200 mg/d n=19	EM	≥ 2 MMA	MMA: 4,37 MMA: 5,14	-	-	16 uger

- ikke defineret/angivet i artiklen

\* Baseline data er kun præsenteret for patienter, der fuldførte studiet (n i parentes)

\*\* Baseline data er præsenteret for IIT population

### 5.1.2 Resultater pr. studie

Nedenfor er resultaterne præsenteret pr. studie, som de findes i publikationerne, med følgende begrænsninger:

Det kritiske effektmål "Procentuel reduktion af månedlige migrænedage" har ikke været anvendt som endepunkt i erenumab studierne og kun i et enkelt[28] af komparator-studierne. Dette endepunkt er derfor generelt fremkommet ved beregning på basis af gennemsnitsværdier af MMD ved baseline og slutningen af behandlingen. I nedenstående tabeller med resultaterne for de enkelte studier er MMD ved baseline og ved slutningen af den dobbelt-blindede behandlingsfase derfor angivet.

Fleere af de identificerede komparator-studier bidrager kun med informationer til effektmålet "Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør". Dette er for eksempel tilfældet, hvis de effektparametre, som indgår i studierne, er "migræneanfald" og/eller "hovedpinedage". Her er der tale om effektparametre, som ikke er identiske med effektparameteren "migrænedage".

HIT-6 er et valideret spørgeskema, der vurderer i hvilken grad personer med får påvirket deres dagligdag grundet hovedpine (Forkortelsen står for "Head Impact Test" - 6 spørgsmål). De 6 spørgsmål måler frekvensen af svær hovedpine, hovedpine som begrænser den daglige aktivitet, ønske om at lægge sig ned under hovedpineepisoden, træthed relateret til hovedpine, irritabilitet pga. hovedpine samt koncentrationsbesvær pga. hovedpine. Scoringssystemet er fra 36-78; højere scoring indikerer sværere symptomer. HIT-6 er Oprindeligt udviklet til hovedpiner i generel forstand men er valideret i migrænepopulationer ved at måle korrelation op imod andre, etablerede spørgeskemaer på migræneområdet (såsom MIDAS) samt intensiteten af hovedpine, fordelt på tre grupper: ikke migræne, episodisk migræne og kronisk migræne[51].

For effektmålet "Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6" er der kun publicerede data for erenumab studier, hvor data fra LIBERTY studiet er fra et abstract[21]. (En artikel er under udarbejdelse og forventes indsendt i februar 2019). Disse data præsenteres, men indgår ikke i en komparativ analyse.

Fleere af de ønskede effektmål i Medicinrådets protokol har været af en art, der ikke naturligt bliver rapporteret med beregnede differencer og tilhørende konfidensintervaller. Af den årsag er en del af data i analyserne blevet til ved at beregne disse på baggrund af eksisterende data. Nedenfor gennemgås de antagelser der er gjort. og derudover vil de beregnede data blive vedlagt i tabel-form. Hvis der fra et studie indgår flere studie-arme (doser) for samme produkt beregnes en værdi for den samlede komparator til brug i meta-analysen.

**Reduktion i migrænedage** opgøres ikke traditionelt i procentuel form. Blandt alle artikler har tallet kun være at finde i ét studie. Derfor har det været nødvendigt at omregne på baggrund af månedlige migrænedage ved baseline samt ændringen i dage over tid. Den ene observation der blev fundet i en artikel blev overskrevet, da beregningen antageligt ikke fulgte samme rationale som det, der må benyttes, når man har med tal på kohorte-niveau at gøre.

Dette skyldes, at at gennemsnittet af den procentuelle ændring pr. patient ikke er lig med gennemsnittet af ændringer divideret med gennemsnittet ved baseline, som vi må benytte i dette tilfælde. Dette ses, hvis man antager at have to patienter med ændring fra baseline i MMD  $c_1$  og MMD ved baseline  $b_1$ . Der finder vi:

$$\frac{\frac{c_1}{b_1} + \frac{c_2}{b_2}}{2} \neq \frac{\frac{c_1 + c_2}{2}}{\frac{b_1 + b_2}{2}}$$

Efter ansøgningens indsendelse er vi blevet bekendt med, at Medicinrådet på baggrund af et sprogligt tvivlsspørgsmål i protokollen overvejer at lave en egen analyse på baggrund af ændring i månedlige migrænedage.

**Andel af patientpopulationen, som opnår  $\geq 50\%$  reduktion af månedlige migrænedage** er blevet beregnet for alle studier, da litteraturen i flere tilfælde alene har rapporteret rå tal eller signifikansen af forskellen, uden at levere selve differencen. Odds Ratio er derfor blevet beregnet internt i R ved brug af Metabin()-funktionen på baggrund af N og n for placebo og komparator. I de tilfælde, hvor der alene var et N og en rate er n blevet beregnet.

I de tilfælde, hvor der ikke er nogen observationer i en given studie-arm, har man benyttet en kontinuitetsregel, hvor 0,5 hændelse blev lagt til både N og n i den givne arm. Det har i nogle tilfælde givet meget store odds ratios, men har været at foretrække fremfor at miste evnen til at foretage en sammenligning, fordi OR ville blive 0. Samme metodik er blevet benyttet for andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, da data relateret til bivirkninger sjældent er grundlag for komparativ statistik i litteraturen.

I de nedenstående beskrivelser af studierne er der først en kort beskrivelse af studie-design, studiepopulation, studie-varighed og det primære endepunkt. Dernæst følger en beskrivelse af de endepunkter, som er anført i Medicinrådets protokol, og som kan beskrives ud fra relevante data i publikationerne.

## Erenumab

### 5.1.2.1 Studie 295 (pivotal, Tepper 2017)

Multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindt fase II studie med 667 patienter, hvor erenumab (70 mg) og (140 mg) undersøgte hos patienter med kronisk migræne. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var reduktionen i MMD. Den gennemsnitlige migrænehypighed ved baseline var ca. 18 migrænedage pr. måned, og erenumab reducerede disse med 6,6 dage for begge doser versus 4,2 dage i placebo gruppen; 95 % CI  $-3,5$  til  $-1,4$ ,  $p < 0,0001$ [9].

I de aktive behandlingsarme havde godt 66% af patienterne haft behandlingssvigt af et forebyggende lægemiddel ved baseline. I den præspecificerede patientpopulation af patienter på erenumab 140 mg med  $\geq 2$  behandlingssvigt, sås en reduktion i månedlige migræne-dage på 6,96 dage vs placebo 2,68 dage[10].

Blandt de patienter, som fik erenumab 140 mg og som responderede ( $\geq 50\%$  reduktion i MMD), sås en absolut reduktion af MMD på 12,5 dage pr. måned (abstract)[12].

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendiks 2](#).

**TABEL 11 RESULTATER (TEPPER 2017, NCT02066415)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	281								Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2
	Erenumab 70mg	188		-0,14	(-0,14; -0,13)					
	Erenumab 140mg	187		-0,14	(-0,14; -0,14)					
MMD ved baseline	Placebo	281	18,2 (4,7)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Erenumab 70mg	188	17,9 (4,4)							
	Erenumab 140mg	187	17,8 (4,7)							
Ændring i MMD	Placebo	281	-4,2 (0,4)							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt MMD ved baseline som forklarende variable
	Erenumab 70mg	188	-6,6 (0,4)	-2,5	(-3,5 til -1,4)	<0,0001				
	Erenumab 140mg	187	-6,6 (0,4)	-2,5	(-3,5 til -1,4)	<0,0001				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	281	0,23				2,16	(1,45; 3,23)		Sammenligning af behandlingerne og estimation af OR ved brug af stratified Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-responds
	Erenumab 70mg	188	0,40				2,2	(1,5 til 3,3)	0,0001	
	Erenumab 140mg	187	0,41				2,28	(1,53; 3,41)	<0,0001	
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	281	-1,6 (0,2)							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable
	Erenumab 70mg	188	-3,5 (0,3)	-1,9	(-2,65; 1,15)	<0,0001				
	Erenumab 140mg	187	-4,1 (0,3)	-2,6	(-3,35-1,85)	<0,001				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	282	0,01							
	Erenumab 70mg	190	0,00				0,29	(0,01; 6,17)		
	Erenumab 140mg	188	0,01				1,51	(0,21; 10,78)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumab behandling (70 og 140 mg) og placebo. Der synes ikke at være forskel på 70 og 140 mg. De mest almindelige bivirkninger rapporteret for erenumab ( $\geq 2\%$ ) var smerte på injektionsstedet, infektion i øvre luftveje, kvalme, nasopharyngitis, forstoppelse, muskelspasmer og migræne. Ingen bivirkning blev i erenumab grupperne rapporteret af  $> 5\%$  af patienterne mod  $6\%$  i placebo-gruppen. Ingen patienter oplevede en alvorlig bivirkning, som førte til behandlingsophør.

Der sås ingen sammenhæng mellem forekomst af antistof og bivirkninger, og der observeres ingen neutraliserende antistoffer på noget tidspunkt i studiet.

#### 5.1.2.2 STRIVE (pivotal, Goadsby 2017) og (Buse 2018)

Multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, parallel-gruppe, placebo-kontrolleret studie med totalt 955 patienter med episodisk migræne. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 24 uger.

Det primære endepunkt var reduktionen af MMD. Baseline MMD var 8,2 i placebo-armen og 8,3 i de to erenumab-arme. Patienterne på 70 mg fik en reduktion på 3,2 migræne dage, gruppen på 140 mg en reduktion på 3,7 dage, mens placebo fik en reduktion på 1,8 dage.

Ved baseline havde  $17\%$  af patienterne oplevet behandlingssvigt på to eller flere forebyggende migrænelægemidler. I denne subgruppe var odds ratio for at opnå et respons ( $\geq 50\%$  reduktion i MMD) hhv. 2,9 for 70 mg armen og 4,5 for 140 mg armen versus placebo (abstract)[17].

Blandt de patienter, som responderede ( $\geq 50\%$  reduktion i MMD), sås en absolut reduktion af MMD på hhv. 6,1 og 6,0 dage pr. måned med hhv. 70 mg og 140 mg (abstract)[18].

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendiks 2](#).

**TABEL 12 RESULTATER (STRIVE, GOADSBY 2017 OG BUSE 2018, NCT02456740)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	316							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Erenumab 70mg	312		-0,17	(-0,17; -0,16)					
	Erenumab 140mg	318		-0,23	(-0,23; -0,22)					
MMD ved baseline	Placebo	316	8,2 (2,5)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Erenumab 70mg	312	8,3 (2,5)							
	Erenumab 140mg	318	8,3 (2,5)							
Ændring i MMD	Placebo	316	-1,8 (0,2)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, preventive migraine medication status samt MMD ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	312	-3,2 (0,2)	-1,4	(-1,9 til -0,9)					
	Erenumab 140mg	318	-3,7 (0,2)	-1,9	(-2,3 til -1,4)					
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	316	0,27				2,11	(1,51; 2,95)	Sammenligning af behandlingerne og estimation af OR ved brug af stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-repsons	
	Erenumab 70mg	312	0,43				2,13	(1,52 til 2,98)		
	Erenumab 140mg	318	0,50				2,76	(1,98; 3,85)		
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	Placebo	316	-4,60 (0,4)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, preventive migraine medication status samt HIT-6 ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	312	-6,70 (0,3)	-2,1	(-3,05; -1,15)	<0,001				
	Erenumab 140mg	318	-6,90 (0,3)	-2,3	(-3,25; -1,35)	<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	316	-0,2 (0,1)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, preventive migraine medication status samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	312	-1,1 (0,1)	-0,9	(-1,2; -0,6)					
	Erenumab 140mg	318	-1,6 (0,1)	-1,4	(-1,7; -1,1)					
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	319	0,03							
	Erenumab 70mg	314	0,02				0,89	(0,32; 2,47)		
	Erenumab 140mg	319	0,02				0,87	(0,31; 2,43)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Overordnet var erenumab veltolereret. Andelen af patienter, som oplevede en alvorlig bivirkning (1,9%-2,2% i alle tre behandlingsarme), eller som udgik på grund af en bivirkning (2,2%-2,5% i alle tre behandlingsarme) var lav og på samme niveau.

De mest almindelige bivirkninger rapporteret for erenumab og placebo fremgår af oversigten nedenfor.

Givet at CGPR har en kardilaterende effekt, kunne det tænkes, at behandlingen resulterede i øget frekvens af kardielt relaterede bivirkninger inkl. forhøjet blodtryk, men dette sås ikke i studiet.

**TABEL 13 : BIVIRKNINGER RAPPORTERET I STRIVE STUDIET UNDER DEN DOBBELT-BLINDE BEHANDLINGSFASE**

Bivirkninger	Placebo (N=319), n (%)	Aimovig 70 mg (N=314), n (%)	Aimovig 140 mg (N=319), n (%)
Alle bivirkninger	201 (63.0)	180 (57.3)	177 (55.5)
Alvorlige bivirkninger	7 (2.2)	8 (2.5)	6 (1.9)
Førende til behandlings stop	8 (2.5)	7 (2.2)	7 (2.2)
Bivirkninger som er rapporteret i $\geq 2\%$ i nogen af dosis grupperne (70 og 140 mg)			
Nasopharyngitis	32 (10.0)	31 (9.9)	35 (11.0)
Øvre luftvejs infektion	18 (5.6)	21 (6.7)	15 (4.7)
Sinusitis	7 (2.2)	7 (2.2)	11 (3.4)
Forstoppelse	4 (1.3)	5 (1.6)	11 (3.4)
Arthralgia	6 (1.9)	7 (2.2)	7 (2.2)
Træthed	8 (2.5)	6 (1.9)	7 (2.2)
Kvalme	6 (1.9)	7 (2.2)	6 (1.9)
Influenza	6 (1.9)	4 (1.3)	8 (2.5)
Urinvejsinfektion	7 (2.2)	5 (1.6)	7 (2.2)
Smerte ved injektionssted	1 (0.3)	10 (3.2)	1 (0.3)

### 5.1.2.3 ARISE (Dodick, 2018)

Multicenter, dobbelt-blindt, parallel-gruppe, placebo-kontrolleret studie med 577 patienter med episodisk migræne, som blev randomiseret til erenumab 70 mg eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var den månedlige reduktion af MMD. Den gennemsnitlige migrænehypighed ved baseline var 8,4 og 8,1 i hhv. placebo og erenumab-armen, og erenumab reducerede MMD med 2,9 migrænedage pr. måned versus 1,8 for placebo. Ved baseline havde 43% af patienterne oplevet behandlingssvigt på mindst ét forebyggende migræne-lægemiddel.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendiks 2](#).

**TABEL 14 RESULTATER (ARISE, DODICK 2018, NCT02483585)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	288							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultat afsnittet 5.1.2	
	Erenumab 70mg	282		-0,14	(-0,15; -0,14)					
MMD ved baseline	Placebo	288	8,4 (2,6)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Erenumab 70mg	282	8,1 (2,7)							
Ændring i MMD	Placebo	288	-1,8 (0,2)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, preventive migraine medication status samt MMD ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	282	-2,9 (0,2)	-1,0	(-1,6 til -0,5)	<0,001				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	288	0,30						Sammenligning af behandlingerne og estimation af OR ved brug af stratified Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-repsons	
	Erenumab 70mg	282	0,40				1,57 1,59	(1,11; 2,23) (1,12 til 2,27)		0,01
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	Placebo	288	-2,60 (0,4)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, preventive migraine medication status samt HIT-6 ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	282	-4,90 (0,4)	-2,3 -2,3	(-3,3; -1,3) (-3,3 til -1,3)	<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	288	-0,6 (0,1)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, preventive migraine medication status samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	282	-1,2 (0,1)	-0,6 -0,6	(-1; -0,2) (-1 til -0,2)	0,002				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	289	0,00							
	Erenumab 70mg	283	0,02				5,18	(0,6; 44,62)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Andelen af patienter, som rapporterede bivirkninger på erenumab og placebo var ikke forskellig. De mest almindelige bivirkninger ( $\geq 2\%$ ) rapporteret i begge grupper var infektion i øvre luftveje, smerte på injektionsstedet, influenza, træthed, kvalme, migræne, sinusitis, nasopharyngitis og forstoppelse. I erenumab gruppen oplevede 1,1% alvorlige bivirkninger mod 1,7% i placebo-gruppen. Der var ingen forskel på typen af alvorlige bivirkninger i de to grupper. Der sås ingen klinisk signifikante ændringer i serum værdier, hæmatologiske laboratorie værdier, ECG eller andre vitale tegn.

#### 5.1.2.4 LIBERTY (Reuter, 2018)

Multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 246 patienter med episodisk migræne, som alle havde oplevet 2-4 behandlingssvigt på eksisterende forebyggende behandlinger. Patienterne blev randomiseret til erenumab 140 mg eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt er procentandelen af patienter, som opnåede mindst en halvering af de månedlige migræne-dage. 30,3% af patienterne i erenumab gruppen opnåede minimum en halvering af deres månedlige migræne-dage mod 13,7% i placebo-gruppen.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).



**TABEL 15 RESULTATER (LIBERTY, REUTER 2018, NCT03096834)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	125								Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatopsnittet 5.1.2 og 5.2.2
	Erenumab 140mg	121		-0,17	(-0,18; -0,17)					
MMD ved baseline	Placebo	125	9,3 (2,7)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Erenumab 140mg	121	9,2 (2,6)							
Ændring i MMD	Placebo	124	-0,2 (0,4)							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, månedlig hyppighed af migræne hovedpine ved baseline samt MMD ved baseline som forklarende variable
	Erenumab 140mg	119	-1,8 (0,4)	-1,6	(-2,7 til -0,5)	0,004				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	124	0,14							Sammenligning af behandlingerne og estimation af OR ved brug af stratified Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-repsons
	Erenumab 140mg	119	0,30				2,73 2,7	(1,43; 5,2) (1,4 til 5,2)	0,002	
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6*	Placebo	119	-2,39 (0,52)							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, månedlig hyppighed af migræne hovedpine ved baseline samt HIT-6 ved baseline som forklarende variable
	Erenumab 140mg	124	-5,34 (0,62)	-2,95	(-4,54; -1,36)	<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	124	0,5 (0,3)							lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, månedlig hyppighed af migræne hovedpine ved baseline samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable
	Erenumab 140mg	119	-1,3 (0,2)	-1,7 -1,7	(-2,4; -1) (-2,4 til -1)	<0,001				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	124	0,01							
	Erenumab 140mg	119	0,00				0,34	(0,01; 8,54)		

\*HIT-6 data for LIBERTY studiet er fra et kongresabstract. En manuskript er under udarbejdelse og forventes indsendt til et tidsskrift i februar 2019. Data indgår ikke i en komparativ analyse.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Generelt var erenumab veltolereret, og der sås ingen forskel på andelen af patienter, som rapporterede bivirkninger – ej heller alvorlige bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var nasopharyngitis, smerte på injektionsstedet og rygsmærter. Ingen af de 119 patienter, som fik erenumab og som afleverede testprøver, udviklede neutraliserende antistoffer.

#### 5.1.2.5 Studie 178. Fase 2 studie med åben forlængelse (Sun, 2016)

Multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 483 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med henholdsvis erenumab 7, 21 eller 70 mg og placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger, men patienterne blev fulgt i et open-label extension studie (OLE) i 64 uger. Kun data fra placebo-armen og 70 mg armen er medtaget her.

Det primære endepunkt var reduktionen af MMD. Baseline MMD var 8,8 og 8,6 i hhv. placebo og 70 mg armen, og i erenumab 70 mg gruppen sås en reduktion på 3,4 dage mod 2,3 dage i placebo-gruppen.

Efter 12 uger havde patienterne mulighed for at fortsætte i et open label extension studie (OLE), hvor alle patienterne blev behandlet med erenumab 70 mg. Efter 64 uger havde 65% af patienterne opnået mindst en halvering af MMD, og 26% af patienterne var 100% migrænefri[23].

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 16 RESULTATER (STUDIE 178, SUN 2016, [NCT01952574](#))**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	153							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Erenumab 70mg	104		-0,13	(-0,14; -0,13)					
MMD ved baseline	Placebo	160	8,8 (2,7)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Erenumab 70mg	107	8,6 (2,5)							
Ændring i MMD	Placebo	153	-2,3 (0,3)						Lineær mixed model for repeated measures	
	Erenumab 70mg	104	-3,4 (0,4)	-1,1	(-2,1 til -0,2)	0,021				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	144	0,30						Sammenligning af behandlingerne og estimation af OR ved brug generaliseret lineær mixed model for repeated measures med behandlingsgruppe, region og månedlige migrænedage som forklarende variable	
	Erenumab 70mg	99	0,46				2,04 2,0	(1,2; 3,47) (1,2 til 3,4)		0,011
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	Placebo	151							Lineær mixed model for repeated measures	
	Erenumab 70mg	104		-1 -1,0	(-2,55; 0,55) (-2,5 til 0,6)	0,22				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	153	-1,4 (0,3)						Lineær mixed model for repeated measures	
	Erenumab 70mg	104	-2,5 (0,3)	-1,2 -1,2	(-2,05; -0,35) (-2 til -0,3)	0,006				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	153	0,01							
	Erenumab 70mg	106	0,03				2,2	(0,36; 13,39)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

I Studie 178 var bivirkningsprofilen for erenumab mage til den, som er beskrevet i de øvrige 12 ugers randomiserede, dobbelt-blindede studier. I OLE studiet havde erenumab en lignende bivirkningsprofil. 3,8% af patienterne i OLE studiet oplevede en alvorlig bivirkning over en periode på 64 uger, og 2,5% ophørte behandlingen på grund af bivirkninger.

### Betablokkere (propranolol)

Der findes ingen metoprolol studier med relevante endepunkter (jf. protokollen) af 12 ugers varighed, hvorfor der i det følgende udelukkende beskrives relevante studier med propranolol.

#### 5.1.2.6 Diener 2004

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret multicenter studie med propranolol, topiramal og placebo til behandling af 575 patienter med episodisk migræne. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 26 uger.

Det primære endepunkt var ændring i månedlig migrænefrekvens ("mean monthly migraine frequency") vs baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 17 RESULTATER (DIENER 2004, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	143								Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2
	Propranolol 160mg	143		2,26	(1,15; 4,43)					
MMD ved baseline	Placebo	143	6,1 (2,6)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Propranolol 160mg	143	6,1 (2,7)							
Ændring i MMD	Placebo	143	-1,1 (0,24)							Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og MMD ved baseline
	Propranolol 160mg	143	-1,9 (0,25)							
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	143	-0,8 (0,2)							Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og brug af anfaldsbehandling ved baseline
	Propranolol 160mg	143	-1,6 (0,21)	-0,8	(-1,37; -0,23)					
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	146	0,10							Beregnet på baggrund af data i artiklen
	Propranolol 160mg	141	0,20					2,26	(1,15; 4,43)	

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

De hyppigst rapporterede bivirkninger i studiet på propranol var træthed (22%), kvalme (13%), søvnløshed (13%) og paræstesi (12%).

#### 5.1.2.7 Diener 1996

Randomiseret, parallel-gruppe, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med cyclandelat, propranolol og placebo hos 214 patienter med migræne. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 14 uger. Data for cyclandelat er udeladt.

Det primære endepunkt var  $\geq 50\%$  reduktion af migræneanfald. Der sås i studiet ingen signifikant forskel på det primære endepunkt mellem propranolol og placebo.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 18 RESULTATER (DIENER 1996, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	55	0,0%							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2
	Propranolol 120mg	78	5,1%				6,7	(0,35; 127,12)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

24,4% af patienterne i propranolol gruppen rapporterede bivirkninger mod 9,1% af patienterne i placebo gruppen. I propranolol gruppen blev hjertefrekvensen i gennemsnit reduceret med 5 slag/minut.

### 5.1.2.8 Stovner 2014

Randomiseret, triple-blindt, placebo-kontrolleret dobbelt cross-over studie med 72 patienter med EM og CM, som fik enten placebo, candesartan eller propranolol. Varigheden af hver dobbelt-blindet behandlingsfase var 12 uger, med 4 uger mellem cross-over af behandlingen.

Studiet er et cross-over studie. I studiet var der en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over effekt.

Det primære endepunkt var reduktionen af MMD.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 19 RESULTATER (STOVNER 2014, [NCT00884663](#))**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	60							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Propranolol 160mg	60		-0,13	(-0,23; -0,03)					
MMD ved baseline	Placebo	60	4,82 (3,4)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Propranolol 160mg	60	4,82 (3,4)							
Ændring i MMD	Placebo	60	-1,29						Forskellen mellem Candesartan og placebo er testet med et Wilcoxon's paired signed rank test. Testet er anvendt på MMD post-baseline, dvs. ikke på ændring i MMD	
	Propranolol 160mg	60	-1,91			0,02				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	60	0,23						Response raterne per behandlingsgruppe er sammenlignet med tests for forskelle i andele, hvor en normalfordelingsantagelse er anvendt	
	Propranolol 160mg	60	0,40				2,19	(0,99; 4,83)		<0,050

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Patienterne rapporterede generelt mere ubehag relateret til bivirkninger i candesartan og propranolol grupperne end i placebo gruppen. I propranolol gruppen rapporterede 67 patienter 143 bivirkninger og i placebo gruppen rapporterede 64 patienter 90 bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var luftvejinfektioner (oplevet af 39% under propranolol behandling vs. 42% under behandling med placebo), kropssmerte (34% vs. 17%), svimmelhed (19% vs. 9%), søvnproblemer (15% vs. 14%) og træthed (16% vs. 2%).

### *Lisinopril*

Lisinopril er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne.

Der findes ingen relevante studier af rette studievarighed med lisinopril, som opfylder kriterierne beskrevet i protokollen.

### *Candesartancilexetil*

Candesartan er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne

### 5.1.2.9 Stovner 2014

Randomiseret, triple-blindt, placebo-kontrolleret dobbelt cross-over studie med 72 patienter med EM og CM, som fik enten placebo, candesartan eller propranolol. Varigheden af hver dobbelt-blindet behandlingsfase var 12 uger, med 4 uger mellem cross-over af behandlingen.

Det primære endepunkt var reduktionen af MMD.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 20 RESULTATER (STOVNER 2014, NCT00884663)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	60							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Candesartan 16mg	56		-0,12	(-0,22; -0,02)					
MMD ved baseline	Placebo	60	4,82 (3,4)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Candesartan 16mg	56	4,82 (3,4)							
Ændring i MMD	Placebo	60	-1,29						Forskellen mellem Candesartan og placebo er testet med et Wilcoxon's paired signed rank test. Testet er anvendt på MMD post-baseline, dvs. ikke på ændring i MMD	
	Candesartan 16mg	56	-1,87			0,02				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	60	0,23						Response raterne per behandlingsgruppe er sammenlignet med tests for forskelle i andele, hvor en normalfordelingsantagelse er anvendt	
	Candesartan 16mg	56	0,43				2,46	(1,11; 5,48)		0,025

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Patienterne rapporterede generelt mere ubehag relateret til bivirkninger i candesartan og propranolol grupperne end i placebo gruppen. I propranolol gruppen rapporterede 67 patienter 143 bivirkninger og i placebo gruppen rapporterede 64 patienter 90 bivirkninger. De hyppigste bivirkninger var luftvejinfektioner (oplevet af 36% under candesartan behandling vs. 42% under behandling med placebo), kropssmerte (20% vs. 17%), svimmelhed (36% vs. 9%), søvnproblemer (17% vs. 14%) og træthed (17% vs. 2%).

### 5.1.2.10 Tronvik 2003

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret, cross-over studie med 60 patienter, som blev behandlet med candesartan eller placebo. Varigheden af hver dobbelt-blindet behandlingsfase var 12 uger, med 4 uger mellem cross-over af behandlingen.

Studiet er et cross-over studie. I studiet var der en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over effekt.

Det primære endepunkt var reduktion af dage med hovedpine.

I dette cross-over studie var en responder (≥ 50% reduktion i MMD) defineret i forhold til effekten i placebo-perioden, og ikke i forhold til baseline. Dette adskiller sig fra de øvrige inkluderede studier, inklusiv andre cross-over studier, og endepunktet "andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50% reduktion af månedlige migrænedage" er derfor ikke medtaget for dette studie.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 21 RESULTATER (TRONVIK 2013, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
<i>Procentuel reduktion af månedlige migrænedage</i>	Placebo	29	27%							<i>Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2 Den procentuelle reduktion er baseret på gennemsnitlige antal migrænedage i de forskellige perioder</i>
	Candesartan 16 mg	28	47%	-0,21	(-0,47; 0,05)					
<i>MMD ved baseline</i>	Placebo	29	5,70 (2,9)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Candesartan 16 mg	28	5,70 (2,9)							
<i>Ændring i MMD</i>	Placebo	29	-1,50							Forskellen mellem Candesartan og placebo er testet med et Wilcoxon's paired signed rank test. Testet er anvendt på MMD post-baseline, dvs. ikke på ændring i MMD
	Candesartan 16mg	28	-2,70	-1,2						
<i>Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør</i>	Placebo	30	0,03							Beregnet på baggrund af data i artiklen
	Candesartan 16mg	30	0,10				3,22	(0,32; 32,89)		

## Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der var ingen forskel på forekomsten af bivirkninger i de to grupper. Blandt de fire patienter, som ophørte med behandlingen på grund af svimmelhed, fik de tre candesartan og den ene placebo.

### Topiramate

#### 5.1.2.11 Brandes 2004

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 483 patienter med EM, som fik enten placebo eller topiramate i tre forskellige doser (50, 100 og 200 mg). Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 26 uger.

Det primære endepunkt var ændringen fra baseline i månedlig migrænefrekvens.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 22 RESULTATER (BRANDES 2004, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	114							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultat afsnittet 5.1.2	
	Topiramate 50mg	116		NA						
	Topiramate 100mg	120		-0,18	(-0,19; -0,18)					
	Topiramate 200mg	117		-0,28	(-0,29; -0,27)					
	Topiramate, alle doser	237		-0,23	(-0,24; -0,22)					
MMD ved baseline	Placebo	114	6,7 (2,84)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Topiramate 50mg	117	6,4 (2,88)							
	Topiramate 100mg	120	6,9 (3)							
	Topiramate 200mg	117	6,1 (2,54)							
Ændring i MMD	Placebo	114	-1,3 (0,32)						Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og MMD ved baseline	
	Topiramate 50mg	116								
	Topiramate 100mg	120	-2,6 (0,31)			0,003				
	Topiramate 200mg	117	-2,9 (0,32)			<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	114	-1,0 (0,29)						Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og brug af anfaldsbehandling ved baseline	
	Topiramate 50mg	117								
	Topiramate 100mg	120	-2,1 (0,29)			0,01				
	Topiramate 200mg	117	-2,2 (0,29)			0,05				
	Topiramate, alle doser	237								
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	113	0,04						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Topiramate 50mg	117	0,15			4,63	(1,51; 14,23)			
	Topiramate 100mg	119	0,45			21,88	(7,57; 63,24)			
	Topiramate 200mg	117	0,17			5,62	(1,86; 17,01)			
	Topiramate, alle doser	353				9,33	(3,34; 26,02)			

## Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger, som blev oplevet af  $\geq 10\%$  af patienterne i topiramate 100 mg gruppen var paræstesi (50%), træthed (14%), anoreksi (13%), diarre (11%), vægttab (11%), hypæstesi (11%), hukommelsesbesvær (10%) og kvalme (10%). Der sås signifikant større vægttab i topiramate-gruppen vs placebo.

#### 5.1.2.12 Diener 2007

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 59 patienter med kronisk migræne, som fik enten placebo eller topiramate. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 16 uger.

Det primære endepunkt var ændringen i MMD vs baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 23 RESULTATER (DIENER 2007, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	27							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatopsnittet 5.1.2	
	Topiramate 100mg	32		-0,24	(-0,42; -0,06)					
MMD ved baseline	Placebo	27	16,40 (4,4)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Topiramate 100mg	32	15,50 (4,6)							
Ændring i MMD	Placebo	27	0,20 (4,7)						Forskellen mellem Topiramate og placebo er testet med et Wilcoxon two-sample test	
	Topiramate 100mg	32	-3,50 (6,3)			0,02				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	27	0,00						Forskellen mellem Topiramate og placebo er testet med et Fisher's exact test	
	Topiramate 100mg	32	0,22				16,18	(0,88; 297,83)		0,012
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	27	-0,70 (6,2)						Forskellen mellem Topiramate og placebo er testet med et Wilcoxon two-sample test	
	Topiramate 100mg	32	-3,00 (5,9)			-2,3	(-5,41; 0,81)	0,11		
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	27	0,11						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Topiramate 100mg	32	0,19				1,85	(0,41; 8,21)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

75% af patienterne i topiramat gruppen rapporterede bivirkninger mod 37% i placebo gruppen. Paræstesi var den almindeligste bivirkning rapporteret i studiet (53% af patienterne). Der sås signifikant større vægttab i topiramat-gruppen vs placebo.

#### 5.1.2.13 Diener 2004

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret multicenter studie med 575 patienter med episodisk migræne, som fik enten topiramat i to doser (100 og 200 mg), propranolol eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 26 uger.

Det primære endepunkt var ændringen i migrænefrekvens pr. måned ("mean monthly migraine frequency") vs baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer [Appendix 2](#).



**TABEL 24 RESULTATER (DIENER 2004, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
<i>Procentuel reduktion af månedlige migrænedage</i>	Placebo	143							<i>Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2</i>	
	Topiramate 100mg	139	-0,13	(-0,13; -0,13)						
	Topiramate 200mg	143	-0,03	(-0,03; -0,02)						
	Topiramate, alle doser	282	-0,08	(-0,09; -0,07)						
<i>MMD ved baseline</i>	Placebo	143	6,1 (2,6)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Topiramate 100mg	139	5,8 (2,21)							
	Topiramate 200mg	143	6,2 (2,76)							
<i>Ændring i MMD</i>	Placebo	143	-1,1 (0,24)						Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og MMD ved baseline	
	Topiramate 100mg	139	-1,8 (0,25)			0,026				
	Topiramate 200mg	143	-1,3 (0,25)			0,515				
<i>Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned</i>	Placebo	143	-0,8 (0,2)						Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og brug af anfaldsbehandling ved baseline	
	Topiramate 100mg	139	-1,5 (0,21)	-0,7	(-1,27; -0,13)	0,029				
	Topiramate 200mg	143	-0,9 (0,21)	-0,1	(-0,67; 0,47)	0,823				
	Topiramate, alle doser	282		-0,40	(-1,20; 0,40)					
<i>Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør</i>	Placebo	146	0,10						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Topiramate 100mg	141	0,26				3,11	(1,62; 5,97)		
	Topiramate 200mg	144	0,44				6,79	(3,63; 12,72)		
	Topiramate, alle doser	285					4,72	(2,62; 8,49)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

De mest almindelige bivirkninger i topiramat grupperne var relateret til det centrale og perifere nervesystem, eller var psykiatiske i karakter. 28-44% af patienterne i topiramat grupperne (hhv. på 100 og 200 mg) oplevede bivirkninger mod 10% i placebo gruppen. De bivirkninger, som førte til ophør med behandlingen i topiramat-grupperne (100 og 200 mg) var paræstesi (11-15%), koncentrationsbesvær (4-12%), kvalme (5-11%), træthed (4-10%), søvnløshed (3-7%) og anoreksi (4-6%). Nyresten blev rapporteret hos 3 patienter behandlet med topiramat.

#### *5.1.2.14 Lipton 2011*

Multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 385 patienter med "high frequency" episodisk migræne, som blev behandlet med enten topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 26 uger.

Det primære endepunkt var ny-opstået kronisk daglig hovedpine (CDH) vs baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 25 RESULTATER (INTREPID, LIPTON 2011, NCT00212810)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	170							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Topiramate 100mg	159		-0,12	(-0,19; -0,05)					
MMD ved baseline	Placebo	170	11,8 (2,2)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Topiramate 100mg	159	11,6 (2)							
Ændring i MMD	Placebo	170	-5,3 (3,5)						Baseret på en lineær model (ANCOVA) hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og MMD ved baseline	
	Topiramate 100mg	159	-6,6 (3,6)			0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	170	-3,8 (3,5)						Baseret på en lineær model (ANCOVA) hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og antal dage med anfaldsbehandling ved baseline	
	Topiramate 100mg	159	-4,8 (3,7)	-1	(-1,72; -0,28)					
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	197	0,09						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Topiramate 100mg	188	0,11				1,25	(0,64; 2,43)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger forekom hos 82,4% af patienterne behandlet med topiramate mod 73,5% af patienterne i placebo-gruppen. De mest almindelige bivirkninger i studiet rapporteret hos flere patienter i topiramate-gruppen i forhold til placebo-gruppen var paræstesi (32,4%), træthed (14,8%), svimmelhed (11,4%), kvalme (10,8%), virusinfektion (9,7%) og smagsforstyrrelser (9,7%). Der var ingen forskel på forekomsten af alvorlige bivirkninger. Én patient i topiramate-gruppen blev hospitaliseret og diagnosticeret med bipolar sygdom og suicidale tanker. 14 patienter i topiramate-gruppen og ingen i placebo-gruppen rapporterede unormale laboratorieværdier i form af lave bikarbonat værdier.

#### 5.1.2.15 Mei 2004

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 115 patienter med migræne, som blev behandlet med enten topiramate eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 16 uger.

Det primære endepunkt var ændring i frekvens af migræne-kriser vs baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer [Appendix 2](#).

**TABEL 26 RESULTATER (MEI 2004, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Comments
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	57	0,04						Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Topiramate 100mg	58	0,29				11,4	(2,49; 52,13)		

## Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

29% af patienterne i topiramat gruppen ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger. Årsagerne til ophør i topiramat-gruppen var kognitivt besvær (41% blandt de patienter, som stoppede), paræstesi (29%), vægttab (12%), døsigthed (12%) og smagsændring (6%). I placebo-gruppen stoppede 1 patient på grund af træthed og 1 på grund af døsigthed. I de patienter, som fuldførte behandlingen, sås hos de topiramat-behandlede patienter paræstesi (23%), kognitivt besvær (8%), vægttab (23%), smagsændring (6%), træthed (11%) og døsigthed (6%).

### 5.1.2.16 Silberstein 2007

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 306 patienter med kronisk migræne, som blev behandlet med topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 16 uger.

Det primære endepunkt var ændringen fra baseline i MMD.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 27 RESULTATER (SILBERSTEIN 2007, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	153							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Topiramate 100mg	153		-0,1	(-0,19; -0,01)					
MMD ved baseline	Placebo	153	15,1 (5,8)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Topiramate 100mg	153	15,2 (6,4)							
Ændring i MMD	Placebo	153	-4,1 (6,1)						Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og MMD ved baseline	
	Topiramate 100mg	153	-5,6 (6)			0,032				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	153	0,29						Response raterne per behandlingsgruppe er sammenlignet med et Cochran-Mantel-Haenszel test med center som stratificeringsvariabel	
	Topiramate 100mg	153	0,37				1,47	(0,91; 2,38)		0,93
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	153	-3,4 (5,3)						Least squares mean baseret på en lineær model (ANCOVA) hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og dage med akut medicin/ anfaldsbehandling ved baseline	
	Topiramate 100mg	153	-4,4 (5,8)	-1	(-2,24; 0,24)	0,127				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	165	0,11				0,53	(0,24; 1,19)	Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Topiramate 100mg	163	0,06							

## Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

82,5% af patienterne i topiramat gruppen mod 70,2% af patienterne i placebo gruppen oplevede bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger i topiramat gruppen var paræstesi (28,8% vs placebo 7,5%), træthed (10,6% vs placebo 9,3%), hypæstesi (9,4% vs 0%), koncentrationsbesvær (9,4% vs 2,5%), mundtørhed (8,1% vs placebo 2,5%) og kvalme (8,1% vs placebo 5,6%). I topiramat gruppen oplevede 16,3% af patienterne svære bivirkninger mod 11,2% i placebo gruppen.

### 5.1.2.17 Silberstein 2006

Randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindt pilotstudie i 211 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med topiramate eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 20 uger (inkl. en titreringsperiode på 8 uger).

Det primære endepunkt var ændringen vs. baseline i månedlig migrænefrekvens ("mean monthly migraine frequency"). Der sås ikke signifikant forskel på det primære endepunkt mellem topiramate og placebo grupperne.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 28 RESULTATER (SILBERSTEIN 2006, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	73	0,05						Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2	
	Topiramate 200mg	138	0,15				3,1	(1,02; 9,39)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

90% af de topiramate behandlede patienter rapporterede mindst én bivirkning mod 69,9% i placebo gruppen. Svære bivirkninger blev rapporteret hos 28,6% af topiramate patienterne mod 15,7% i placebo gruppen. Behandlingsrelaterede bivirkninger, som forekom i  $\geq 10\%$  af patienterne i topiramate gruppen, var paræstesi (45%), svimmelhed (16%), træthed (16%), kvalme (14%) og vægttab (14%).

### 5.1.2.18 Silberstein 2004

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 487 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med topiramate i 3 doser (50, 100 eller 200 mg) og placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 26 uger.

Det primære endepunkt var reduktion i månedlig migrænefrekvens ("mean monthly migraine frequency") vs. baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 29 RESULTATER (SILBERSTEIN 2004, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	115								Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2
	Topiramate 50mg	117		-0,08	(-0,18; -0,03)					
	Topiramate 100mg	125		-0,25	(-0,35; -0,15)					
	Topiramate 200mg	112		-0,24	(-0,35; -0,12)					
	Topiramate, alle doser	354		-0,19	(-0,28; -0,10)					
MMD ved baseline	Placebo	115	6,4 (2,6)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Topiramate 50mg	117	6,4 (2,7)							
	Topiramate 100mg	125	6,4 (2,7)							
	Topiramate 200mg	112	6,6 (2,7)							
Ændring i MMD	Placebo	115	-1,1							Least squares mean baseret på en lineær model hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for center og MMD ved baseline
	Topiramate 50mg	117	-1,6			0,13				
	Topiramate 100mg	125	-2,7			p<0,001				
	Topiramate 200mg	112	-2,7			p<0,001				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	115	0,10							Beregnet på baggrund af data i artiklen
	Topiramate 50mg	117	0,18				2,07	(0,95; 4,51)		
	Topiramate 100mg	125	0,19				2,25	(1,05; 4,82)		
	Topiramate 200mg	112	0,34				4,86	(2,33; 10,12)		
	Topiramate, alle doser	354					2,90	(1,48; 5,65)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Paræstesi blev rapporteret hos 36,4-46,9% af patienterne i topiramat grupperne (dosis-afhængig forekomst) mod 6,9% i placebo-gruppen, smagsforstyrrelser hos 10,3-19,5% på topiramat mod 1,7% på placebo, anoreksi hos 11-14,2% på topiramat mod 4,3% på placebo, træthed hos 9,3-17,7% på topiramat mod 10,3% på placebo og koncentrationsbesvær hos 2,5-9,7% på topiramat mod 0,9% på placebo.

#### 5.1.2.19 Storey 2001

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 40 patienter med episodisk migræne, som behandles med topiramat eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 16 uger indeholdende 8 ugers titrering og 8 ugers vedligeholdelsesfase.

Det primære endepunkt er reduktion af migrænefrekvensen ("mean migraine rate") vs. baseline.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 30 RESULTATER (STOREY 2001, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	21	0,00							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.1.2
	Topiramate 125mg	19	0,11				6,14	(0,28; 136,56)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger, som forekom oftere i topiramat gruppen vs. placebo, var paræstesi, vægttab, smagsforstyrrelser, anoreksi, svækkelse af hukommelse, dysartri, unormalt syn, følelsesmæssig labilitet, bekymring og hyppighed af vandladning. 53% af patientene i topiramat gruppen oplevede vægttab mod 29% i placebo gruppen.

### 5.1.3 Komparative analyser klinisk spørgsmål 1

#### **Overordnet konklusion**

Til den brede patientpopulation i klinisk spørgsmål 1 ses overordnet positive resultater med erenumab på de valgte effektmål sammenlignet med alle komparatorer.

Nogle af forskellene er signifikante og når mindste klinisk relevante forskel defineret af Medicinrådet. Dette er tilfældet for erenumab 140 mg sammenlignet med propranolol og topiramet på den procentvise reduktion i dage med akutmedicin, og for erenumab 140 mg sammenlignet med topiramet på behandlingsophør som følge af bivirkninger.

Erenumab vurderes således at være mindst ligeså effektivt som komparatorer med fordele vedrørende tolerabilitet og sikkerhed. Sidstnævnte understøttes af den narrative beskrivelse af bivirkninger og sikkerhed for de forskellige produkter.

På baggrund af Medicinrådets protokol er data udtrukket fra publicerede artikler efter en litteratursøgning, hvor studier med placebo er udtrukket. Ifølge protokollen er studier med under 12 ugers data ikke inkluderet. Der er fundet adskillige studier med behandlingsvarighed på mellem 12 og 26 uger. I Appendix 5 findes diverse analyser, hvor der er adskilt mellem 3-månedersstudier (12-17 uger) og 6-månedersstudier (18+ uger), men det blev besluttet at foretage hovedanalysen på baggrund af alle data, da der for nogle produkter og effektmål ikke er data i begge varighedsgrupperinger. Eventuelle variationer i resultater kan ses i føromtalte appendiks. Der er ligeledes foretaget beregninger for random effects- og fixed effects-modeller, men givet at data stammer fra randomiserede forsøg, er hovedanalysen baseret på random effects-modellen. Det bemærkes, at fixed effects-modellerne viser statistisk signifikante resultater i flere tilfælde.

Meta-analyse (Appendiks 6) på tværs af doser for komparatorerne blev udført inden indirekte sammenligning. Der kan argumenteres for, at der kan være dosis-respons også for komparatorer, men efter dialog med Medicinrådet blev det besluttet at se på komparatorerne på tværs af doser, da forskelle i højere grad var studie- end dosis-specifikke.

En oversigt over studier inkluderet i besvarelse af klinisk spørgsmål 1 kan ses i [Tabel 10](#).

Endelig skal det nævnes, at den kvalitative gennemgang af bivirkninger i sagens natur gennemgås kvalitativt i kapitlet efter dette.

#### *Komparative analyser på effektmål*

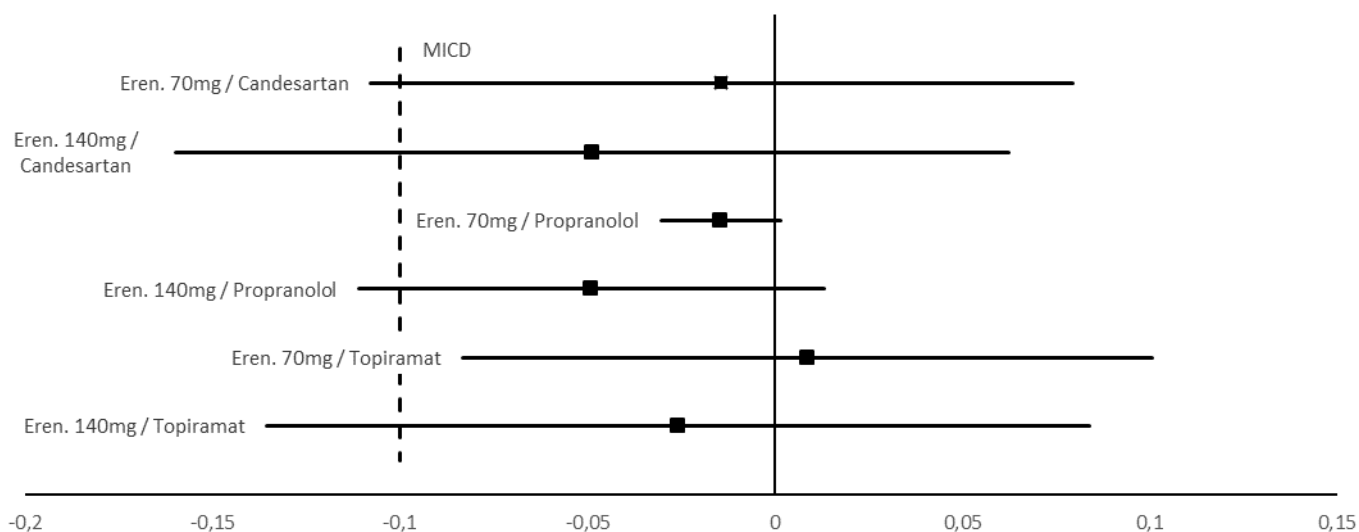
I det følgende er først præsenteret resultatet af en indirekte, kvalitativ sammenligning for fire effektmål baseret på data fra litteratursøgningen (der var ikke data til at lave en komparativ analyse af HIT-6 i klinisk

spørgsmål 1). Dernæst er tilføjet resultaterne for en Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC), hvori der er foretaget yderligere beregninger på data på individ-niveau på data for erenumab for at matche topiramet.

#### 5.1.3.1 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage

Af analysen fremgår det, at der i fem ud af de seks sammenligninger er en absolut forskel mellem erenumab og komparatorerne (undtagelsen er erenumab 70 mg versus topiramet). Ingen af sammenligningerne er statistisk signifikante, og ingen af estimaterne overgår MICD (10%-point).

**FIGUR 2 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE (KLIN. SPG. 1)**

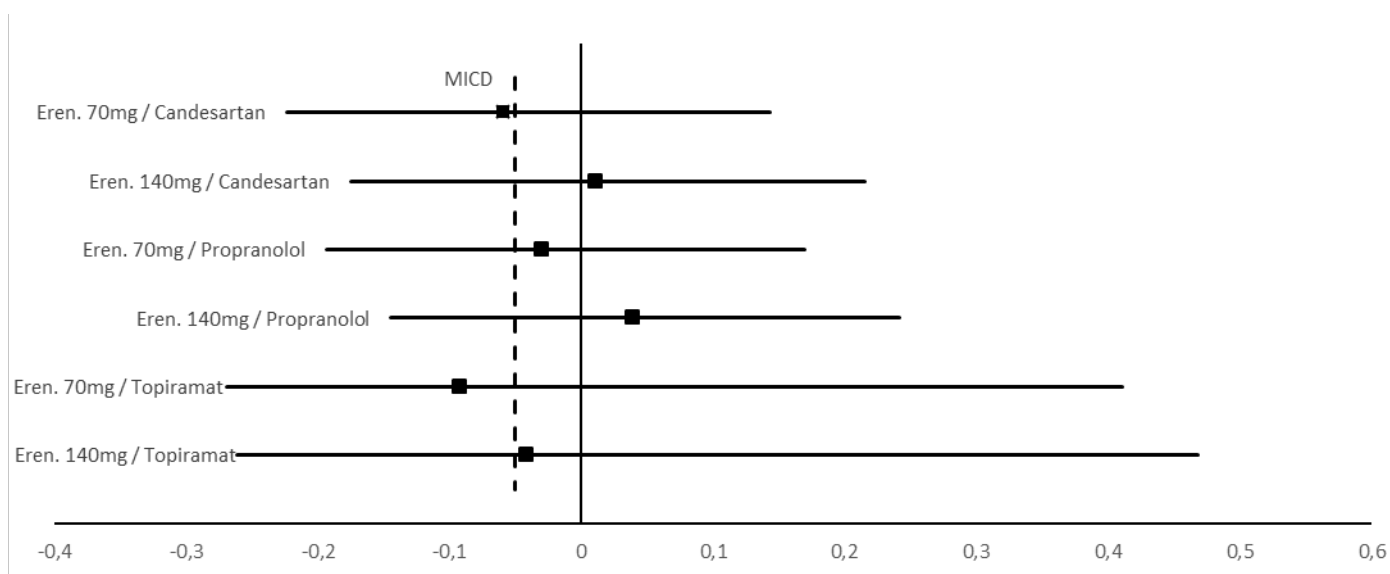


Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.1.3.2 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage

Af analysen fremgår det, at der er en lavere andel, der opnår en 50% reduktion i månedlige migrænedage med erenumab sammenlignet med topiramet. Det samme er tilfældet for candesartan og propranolol versus erenumab 70mg. Omvendt var der en højere andel på erenumab 140mg, der opnåede en 50% reduktion i MMD sammenlignet med candesartan og propranolol. Ingen af sammenligningerne er statistisk signifikante.

**FIGUR 3 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE (KLIN. SPG. 1)**

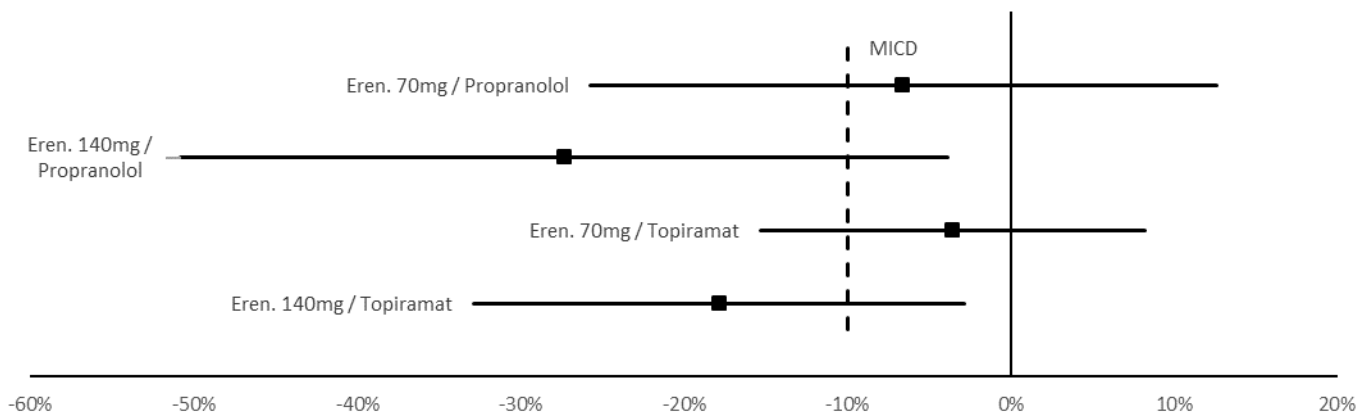


Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en mindre sandsynlighed for at opnå 50% i MMD-reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.1.3.3 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned

For dette effektmål er der kun data versus propranolol og topiramat. Af analysen fremgår det, at der for erenumab 140mg er en statistisk signifikant større reduktion i dage med anfaldsbehandling versus komparatorerne. For 140 mg erenumab overgår punkt-estimerne MICD (10%-point).

**FIGUR 4 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED (KLIN. SPG. 1)**



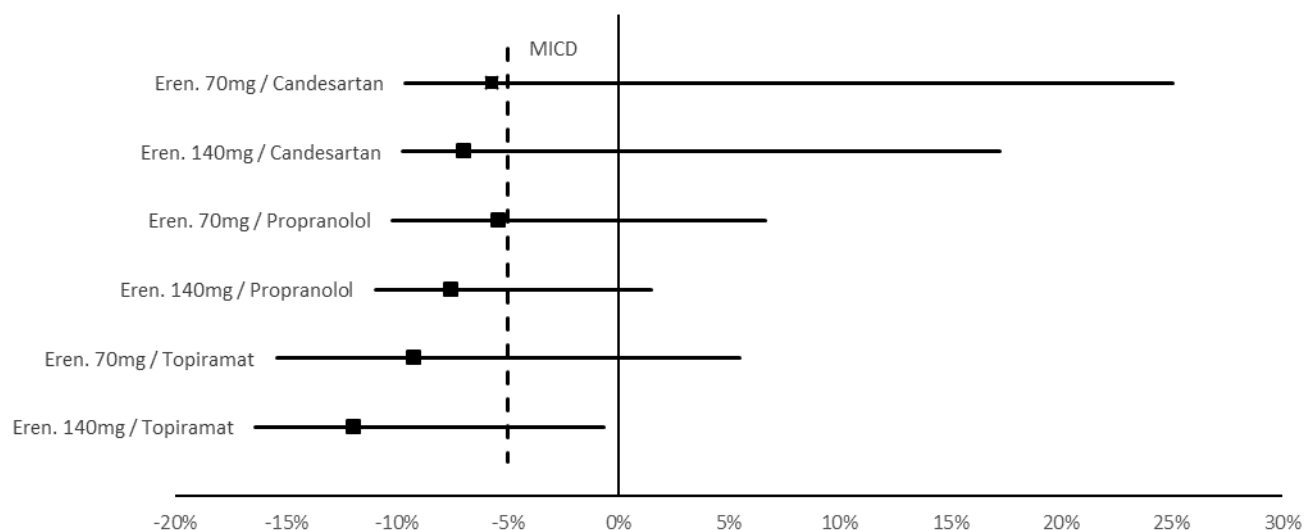
Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.1.3.4 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør

Af analysen fremgår det, at der for erenumab er en mindre andel af patienter, der ophører med behandling som følge af bivirkninger, og for erenumab 140 mg versus topiramat er effekten statistisk signifikant. Alle punkt-estimerne viser en reduktion på mere end MICD (5%-point).



**FIGUR 5 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR (KLIN. SPG. 1)**



Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.1.3.5 Korrektion for baseline forskelle mellem erenumab og topiramate (MAIC)

Da der sås relevante forskelle i baseline karakteristika i STRIVE studiet med erenumab i patienter med episodisk migræne[17] sammenlignet med baseline karakteristika i 4 publicerede studier (Brandes 2004, Diener 2004, Silberstein 2004 og Lipton 2011[24, 29, 32, 37]) med topiramate 100 mg, udførte Novartis en Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC), hvor der blev korrigeret for forskellene i baseline karakteristika. Den publicerede poolede[52] analyse af de 3 topiramate studier af Brandes 2004, Diener 2004 og Silberstein 2004 blev anvendt med tillæg af data fra Lipton 2011.

MAIC analysen (data on file[53]) anvender individuelle patient data fra STRIVE studiet med erenumab 140 mg til at matche baseline karakteristika rapporteret i relevante komparator-studier – i dette tilfælde de 4 studier med topiramate 100 mg. Efter matching er baseline karakteristika mellem de matchede patientpopulationer identiske, og behandlingseffekt kan bedre sammenlignes på tværs af balancerede studiepopulationer. Metoden forudsætter tilgængelighed af individuelle patient data, hvilket er tilfældet for erenumab-studiet.

Følgende topiramate studier, som indgår i denne ansøgning, blev ekskluderet fra MAIC analysen: Mei 2004 blev ekskluderet på grund af manglende relevante effektdata for topiramate. Diener 2007 og Silberstein 2007 blev ekskluderet, da det var studier i patienter med kronisk migræne, og Silberstein 2006 og Storey 2001 blev udelukket, da de kun indeholdt 200 mg på topiramate. Sidstnævnte dosis er ikke almindeligt anvendt i den forebyggende migræne-behandling – jf. Patientinformation for topiramate fra Dansk Hovedpinecenter, Rigshospitalet – Glostrup[54].

De matchede variabler var alder, køn, BMI, baseline MMDs og baseline månedlig anvendelse af akutmedicin.

Vi valgte at vise forskellene mellem erenumab 140 mg og topiramate 100 mg, da disse doseringer begge ligger i den høje ende af produkternes dosis-regime.

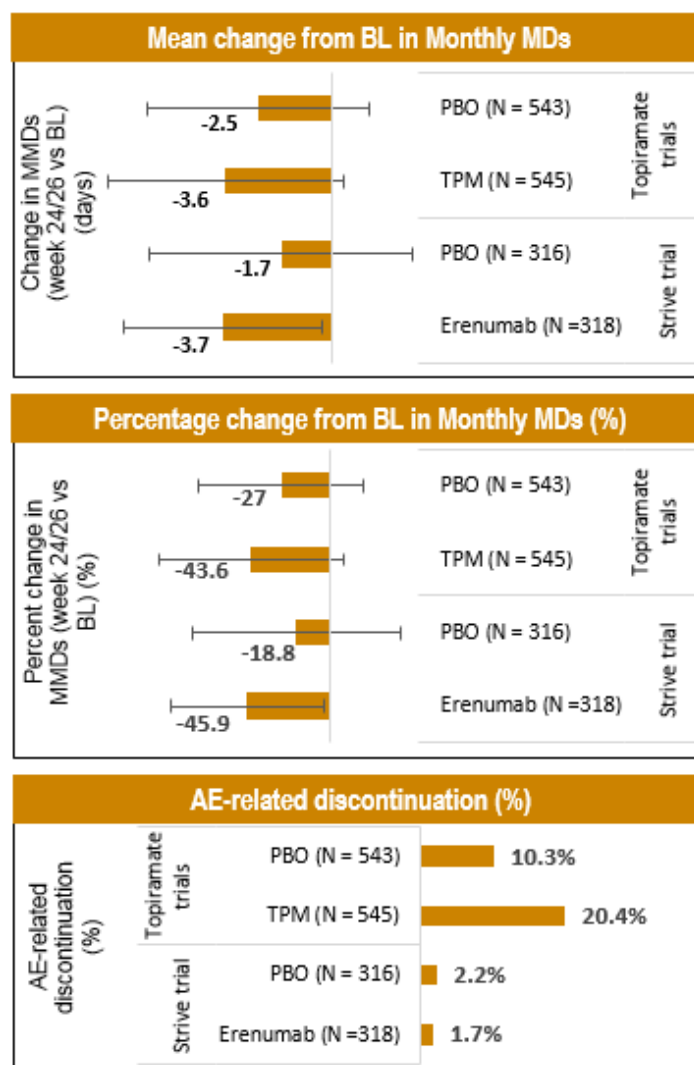
Følgende resultater blev inkluderet i sammenligningen:

- Gennemsnitlig ændring fra baseline i MMDs ved uge 24/26
- Procentvis ændring fra baseline i MMDs ved uge 24/26
- Behandlingsophør på grund af bivirkninger

### Resultater af MAIC analysen

- Ved uge 24/26 var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i MMDs signifikant større for erenumab vs topiramate [gennemsnitlig (95% CI) relativ forskel (RD) = -0,9 (-1,6,-0,1); p = 0,028].
- Ved uge 24/26 var den procentvise reduktion fra baseline signifikant større for erenumab vs topiramate [gennemsnitlig (95% CI) RD = -10,5 (-20,6,-0,4); p = 0,041].
- Erenumab mindre behandlingsophør på grund af bivirkninger sammenlignet med topiramate. Den gennemsnitlige (95% CI) RD var [-10,6% (-15,4%, -5,8%); p < 0,001].

FIGUR 6 RESULTATER VEDRØRENDE EFFEKT OG TOLERABILITET I MAIC ANALYSEN MED ERENUMAB OG TOPIRAMAT 100 MG



## *Narrativ beskrivelse af bivirkninger etc.*

### *5.1.3.6 Generelt om tolerabilitet og adhærens*

#### *5.1.3.6.1.1 Erenumab*

Flere end 2.500 patienter (mere end 2.600 patientbehandlings år) er blevet behandlet med erenumab i de kliniske registreringsstudier. Af disse blev flere end 1.300 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumab behandling som placebo. Der synes ikke at være forskel på 70 og 140 mg.

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad.

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

Mindre end 2% af forsøgspersonerne udgik af studierne på grund af bivirkninger.

Siden godkendelsen af erenumab i USA i maj 2018 og i Europa i august 2018 er ca. 165.000 patienter i skrivende stund i behandling med erenumab. Den først PSUR er først tilgængelig ved udgangen af januar 2019, hvorfor den ikke inkluderes i denne ansøgning.

#### *5.1.3.6.1.2 Metoprolol, propranolol, candesartan, lisinopril og topiramet*

Eksisterende forebyggende behandlinger er ofte forbundet med variabel virkning og mange bivirkninger, hvilket fører til høj grad af diskontinuering af behandlingen både i kliniske studier og klinisk praksis[55–57].

I en retrospektiv register-undersøgelse med 4.634 migrænepatienter, der initierede migræneprofylakse med antidepressiva, antiepileptika og beta-blokkere i klinisk praksis, var henholdsvis 73,4%, 70,2% og 67,6% ophørt med behandlingen efter 6 måneder[58]. I et andet retrospektivt register-studie hos 8.707 kroniske migrænepatienter havde ca. tre fjerdedele af dem afbrudt behandlingen efter 6 måneder uanset lægemiddelklassen, mens yderligere 10% af patienterne var ophørt med behandlingen ved måned 12. Kun 13-16% var således stadig på behandlingen efter 1 år[57].

### *5.1.3.7 Sammenligning af indikationer, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler, forsigtighedsregler og graviditet*

Nedenstående oplysninger er hentet fra de af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresuméer for erenumab[1], metoprolol[59], propranolol[60], candesartan[61], lisinopril[62] og topiramet[63], med mindre andet er anført. For komparatorerne findes ingen relevante European Public Assessment Reports (EPAR), da lægemidlerne enten blev godkendt til forebyggende behandling af migræne, før EPAR blev introduceret i 2004, eller ikke er godkendt til indikationen. Der findes en EPAR for erenumab[64], hvis indhold stemmer godt overens med Lægemiddelstyrelsens produktresumé.

#### *5.1.3.7.1.1 Indikationer*

I modsætning til erenumabs indikation ("Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned") indeholder topiramats indikation et forbehold med hensyn til andre behandlingsmuligheder ("Topiramet er indiceret til forebyggelse af migræne hos voksne efter omhyggelig evaluering af alternative behandlingsmuligheder").

Hverken candesartan eller lisinopril er godkendt til forebyggende behandling af migræne (off-label).

#### 5.1.3.7.1.2 Bivirkninger

Der er ingen "Meget almindelige bivirkninger" på erenumab i modsætning til metoprolol og topiramet.

Der er kun registreret meget få "Almindelige bivirkninger" og ingen "Ikke almindelige bivirkninger" for erenumab sammenlignet med væsentligt flere bivirkninger for beta-blokkerne og i særdeleshed topiramet. For de specifikke oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens produktresuméer vedrørende bivirkninger henvises til Appendix 4. De bivirkninger, der sås i de inkluderede studier var i overensstemmelse med de bivirkninger, som er beskrevet i de relevante produktresuméer.

#### Erenumab

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad.

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

#### Metoprolol/propranolol

I behandling med beta-blokkerne metoprolol og propranolol vil mellem 10 og 20% af de behandlede patienter opleve bivirkninger. Udtalt fald i blodtryk og ortostatisk hypotension (meget sjældent med synkope) og træthed er meget almindelige bivirkninger for metoprolol. For propranolols vedkommende er de mest almindelige bivirkninger træthed, diarré, kvalme, opkastning, dyspepsi og bradykardi. Muskeltræthed og kolde ekstremiteter er de mest generende bivirkninger.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[65] fremhæves følgende bivirkninger på metoprolol, som af Hovedpinecenteret generelt vurderes at være ligeværdigt med propranolol:

- Træthed, svimmelhed, blodtryksfald ved stillingsskifte, kvalme, mavesmerter, diarre, forstoppelse, kolde hænder og fødder, langsom puls, hjertebanken og vejrtrækningsbesvær.
- Metoprolol bør ikke bruges ved visse former for hjertelidelse, f.eks. ved overledningsforstyrrelser, og bør bruges med forsigtighed eller slet ikke, hvis man lider af sukkersyge, astma og visse hjertelidelser.

Det oplyses, at specielt træthed og hypotension opleves som generende for patienten.

#### Candesartan

I kontrollerede kliniske undersøgelser med candesartan var bivirkningerne milde og forbigående.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[66] fremhæves følgende bivirkninger på candesartan, som af Hovedpinecenteret generelt vurderes at være veltolereret.

- Svimmelhed (hvis lavt blodtryk). Sjældent udslæt, forhøjet kalium, nyre- eller leverpåvirkning.

Det oplyses, at man bør være specielt opmærksom på behandlingsinitiering af candesartan hos unge kvinder med lavt blodtryk som udgangspunkt.

### Lisinopril

Almindelige bivirkninger ved lisinopril behandling ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ) er svimmelhed, hovedpine, ortostatiske manifestationer (herunder hypotension), hoste, diarré, opkast og renal dysfunktion.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[67] fremhæves følgende bivirkninger på lisonopril, som af Hovedpinecenteret generelt vurderes at være veltolereret.

- Svimmelhed (hvis lavt blodtryk), tør hoste, opkastning, diarre og nyrepåvirkning.

Det oplyses, at specielt tør hoste opleves som generende hos ca. 20% af patienterne.

### Topiramate

I en poollet analyse af de tre pivotale registreringsstudier for topiramate med 1.580 migrænepatienter blev sikkerhed og tolerabilitet vurderet. Paræstesi var den mest almindelige topiramate-associerede bivirkning (35%, 51% og 49% af patienterne behandlet med topiramate 50-200 mg dagligt mod 6% i placebo grupperne. Bivirkningerne var generelt milde eller moderate og forekom i højere grad i optitreringsfasen end i vedligeholdelsesfasen. Bivirkninger, som førte til diskontinuering af behandlingen var paræstesi (8%), træthed (5%), kvalme (2%) og koncentrationsbesvær (2%)[30].

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[54] fremhæves følgende bivirkninger på topiramate:

- Prikken og stikken i hænderne, kvalme og let væggtab. Desuden kan der forekomme træthed, svimmelhed, nedsat koncentrationsevne, vanskeligheder med at finde ord og depression. I sjældne tilfælde kan nyrestem forekomme. Ved høje doser kan sikkerheden af p-piller nedsættes.

Det oplyses, at specielt kognitive bivirkninger og tendensen til depression opleves som generende for patienten.

#### *5.1.3.7.1.3 Kontraindikationer*

Eneste kontraindikation for erenumab er overfølsomhed over for indholdsstof.

Specielt beta-blokkerne har relativt mange kontraindikationer (> 10).

#### *5.1.3.7.1.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler*

Der er kun beskrevet to patientgrupper i erenumab produktresuméet, som man skal være specielt opmærksom på:

- Patienter med visse kardiovaskulære sygdomme, da disse blev ekskluderet fra de kliniske studier
- Personer, der er overfølsomme over for latex.

For orale profylaktiske migræne lægemidler er adskillige advarsler og forsigtighedsregler beskrevet over flere sider i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.

## Metoprolol

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[65] fremhæves følgende forsigtighedsregler på metoprolol, som af Hovedpinecenteret generelt vurderes at være ligeværdigt med propranolol:

- Metoprolol bør ikke bruges ved visse former for hjertelidelse, f.eks. ved overledningsforstyrrelser, og bør bruges med forsigtighed eller slet ikke, hvis man lider af sukkersyge, astma og visse hjertelidelser.

## Topiramate

Af særlig klinisk interesse blandt de mange forsigtighedsregler beskrevet i produktresuméet kan nævnes rapporteringen af selvmordstanker og suicidal opførsel i flere tilfælde hos patienter i behandling med antiepileptisk medicin.

### *5.1.3.7.1.5 Interaktioner*

Der er p.t. ingen interaktioner beskrevet for erenumab.

For alle komparatorer er adskillige interaktioner beskrevet. Færre interaktioner for candesartan, og flere for betablokkerne, lisinopril og topiramate.

For beta-blokkerne er der adskillige klinisk relevante interaktioner med kardiovaskulære lægemidler som f.eks. anti-arytmika og øvrige antihypertensiva. Insulin og perorale antidiabetikas blodsukkerreducerende effekt kan blive forstærket af betablokkere, især af ikke-selektive betablokkere (som f.eks. propranolol) med maskering af hypoglykæmi (specielt takykardi og rystelser) til følge. Det er derfor vigtigt med regelmæssige blodsuktermålinger, og den anti-diabetiske behandling skal justeres derefter.

NSAID'er kan nedsætte den antihypertensive effekt af en ACE-hæmmer som f.eks. lisinopril. Non-steroid anti-inflammatoriske stoffer og ACE-hæmmere udøver en additiv effekt på stigningen af serum kalium, hvilket kan føre til en forværring af nyrefunktionen.

### *5.1.3.7.1.6 Graviditet*

Dyreforsøg med erenumab indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er imidlertid utilstrækkelige data for erenumab, hvorfor erenumab bør undgås under graviditeten.

For alle komparatorer er der en række forhold at tage hensyn til, specielt hvad angår beta-blokkerne og topiramate.

Behovet for behandling med antiepileptika skal tages op til fornyet overvejelse, når en kvinde planlægger at blive gravid. Kvinder i den fertile alder skal rådgives af en specialist. Topiramate kan forårsage fosterskader og væksthæmning hos fostre, hvis det administreres til en gravid kvinde. Data fra North American Antiepileptic Drug-graviditetsregistret for topiramate monoterapi viste en omkring 3 gange så høj forekomst af alvorlige medfødte misdannelser (4,3 %) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik antiepileptika (1,4 %).

Metoprolol og propranolol bør kun bruges under graviditet på tvingende indikation og efter grundig afvejning af forventede fordele og risici. Generelt reducerer  $\beta$ -blokkere perfusionen i placenta, hvilket har været forbundet med nedsættelse af fosterets vækst, fosterdød, abort og for tidlig fødsel. Det foreslås, at passende maternofetal overvågning udføres på gravide kvinder behandlet med metoprolol.

## 5.2 Klinisk spørgsmål 2 (EM og CM, behandlingssvigt)

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

### 5.2.1 Præsentation af relevante studier

Der er i alt inkluderet 9 kliniske studier i patienter med migræne, som har mindst fire migrænedage pr. måned

For erenumab foreligger der en publiceret subgruppeanalyse fra Studie 295 på patienter med kronisk migræne med behandlingssvigt på to eller flere tidligere profylaktiske behandlinger, samt et studie, LIBERTY, der som inklusionskriterium havde, at patienterne skulle have behandlingssvigt på 2-4 tidligere profylaktiske behandlinger. Data fra subpopulationen i Studie 295[10] og LIBERTY studiet[18] er inkluderet i besvarelsen af klinisk spørgsmål 2.

Ingen af de identificerede studier med komparatorer specificerede, at patienterne skulle have behandlingssvigt på to eller flere tidligere profylaktiske behandlinger. I tre af studierne med valproat måtte patienterne have mellem 0 og 2 behandlingssvigt på tidligere profylaktiske behandlinger, og i de øvrige studier med amitriptylin eller valproat var behandlingssvigt på tidligere profylaktiske behandlinger ikke specificeret. Da patienter med 2 behandlingssvigt kunne indgå i studierne, er studierne inkluderet i besvarelsen af klinisk spørgsmål 2. Amitriptylin indgik i to studier, og valproat indgik i fem studier. Der er ikke fundet studier med nortriptylin, som opfylder inklusionskriterierne.

For studiet med amitriptylin, publiceret af Goncalces i 2016[40], er melatonin-armen ikke medtaget i ansøgningen.

Ét af de to studier med amitriptylin er publiceret i 2011, men studiet blev gennemført fra 1976 til 1979[39]. Fire af de fem studier, hvor valproat indgår, er publiceret for mere end 10 år siden. Dette kan have betydning for kvaliteten af afrapporteringen af resultater. Således er analyserne i ét af de fem studier med valproat ikke lavet på IIT populationen, men på patienter, som fuldførte studiet[42], og i et andet studie med valproat er observationer ved sidste besøg for patienter, der er udgået før tid, blevet anvendt i de endelige analyser[45], hvilket ikke er i overensstemmelse med de metoder til håndtering af manglende data, som i dag kræves anvendt af myndighederne ved godkendelse af nye lægemidler[50].

Ét af studierne med valproat er et cross-over studie[42]. I studiet var der en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på minimum fire uger for at sikre, at der ikke er nogen carry-over effekt. En efterprøvning af dette bekræftede, at der ikke var nogen carry-over effekt i studiet.

De inkluderede studier er opsummeret i nedenstående tabel.

Som det fremgår, er der væsentlige forskelle i inklusionskriterium og baselineværdier, hvad angår antallet af månedlige migrænedage (eller migræneanfald for studier, hvor månedlige migrænedage ikke indgik som effektparameter).

For erenumab var inklusionskriteriet, at patienten skulle have mindst 4 MMD ved episodisk migræne og mindst 15 månedlige hovedpinedage, heraf mindst 8 MMD ved kronisk migræne. Derudover skulle de have behandlingssvigt ved mindst 2 tidligere forebyggende behandlinger. Ved episodisk migræne lå baseline MMD på 9,2 til 9,3, og ved kronisk migræne var baseline omkring 18 MMD.

For amitriptylin kunne patienter med 2-3 migræneanfald pr. måned indgå, og baseline MMD var 7,2 til 7,3.

For valproat kunne patienter med 2 migræneanfald pr. måned eller 2 MMD indgå, og baseline MMD var fra 4,7 til 7,2 MMD. Sarchielli- studiet[45] inkluderede patienter med migræne og "medication overuse headache". Her var baseline for månedlige hovedpinedage 21-21,8.

Som tidligere anført havde alle patienter i erenumab-studierne behandlingssvigt på mindst to tidligere forebyggende behandlinger, mens en væsentlig andel af patienterne behandlet med amitriptylin eller valproat må antages at have haft færre end to behandlingssvigt på tidligere profylaktisk behandling.

Samlet set skal resultaterne for erenumab versus komparatorer ses i lyset af, at komparator-studierne statistisk set er mindre konservative i nogle tilfælde, samt at patienterne i erenumab studierne har en større sygdomsbyrde, både i form af højere MMD ved baseline og behandlingssvigt på flere tidligere forebyggende behandlinger end patienterne i komparator-studierne.



**TABEL 31 STUDIEOVERSICHT FOR KLINISK SPØRGSMÅL 2**

Studie	Behandling, n	Population	Antal månedlige migrænedage/ migræne-anfald/hovedpinedage (MMD/MMA/MHD) jf. inklusionskriterier	Gennemsnit for MMD/MMA/MHD ved baseline	Antal behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling jf. inklusionskriterier	Andel med behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling ved baseline	Dobbelt- blindet behandlings tid
<b>Erenumab</b>							
295 (pivotal) Subgruppe: Patienter med ≥2 tidligere behandlingssvigt[10]	Placebo: n=141 Erenumab 70 mg/md: n=92 Erenumab 140 mg/md: n=92	CM	≥15 MHD, heraf ≥8 MMD	MMD: 18,3 MMD: 18,0 MMD: 18,8	2-3	≥2 100% 100% 100%	12 uger
LIBERTY[20]	Placebo: n=125 Erenumab 140 mg/md: n=121	EM	4-14 MMD	MMD: 9,3 MMD: 9,2	2-4	<b>2 3 4</b> 42% 39% 18% 36% 36% 27%	12 uger
<b>TCA (amitriptylin og nortriptylin)</b>							
Couch 2011[39]*	Placebo: n=197 Amitriptylin 100 mg/d: n=194	-	≥ 2 MMA	-	-	-	16 uger
Goncalves 2016[40]	Placebo: n=59 Amitriptylin 25 mg/d: n=59	EM	≥ 3 MMA eller ≥ 4 MMD, men < 15 MHD	MMD: 7,3 MMD: 7,2	-	-	12 uger
<b>Valproat</b>							
Freitag 2002[41]	Placebo: n=115 Divalproex 1000 mg/d: n=122	EM	≥ 2 MMA	MMA:4,2 MMD:5,8 MMA:4,4 MMD:6,3	0-2	-	12 uger
Jensen 1994[42]**	Placebo: n=34 Valproat 1500 mg/d: n=34	Migræne uden aura	2-10 MMD	Cross-over studie MMD: 6,1	-	-	12 uger
Klapper 1997[43]	Placebo: n=44 Divalproex 500 mg/d: n=45 Divalproex 1000 mg/d: n=43 Divalproex 1500 mg/d: n=44	-	≥ 2 MMA	MMA: 6,1 MMA: 4,5 MMA: 4,7 MMA: 4,7	0-2	-	12 uger
Mathew 1995[44]	Placebo: n=37 Divalproex ca 1000 mg/d: n=70 Titreret efter plasma niveau	-	≥ 2 MMA	MMD: 7,2 MMD: 6,9	0-2	Gns. 1,3 tidligere profylaktisk behandling	12 uger
Sarchielli 2014[45]	Placebo: n=44 Valproat 800 mg/d: n=44	EM uden aura, MOH	-	MHD: 21,8 MHD: 21,0	-	-	12 uger

- ikke defineret/angivet i artiklen

\* Studiet blev gennemført imellem 1976 og 1979

\*\* studiet er cross-over, n angiver patienter som gennemførte de to behandlingsfaser.

MOH: medication overuse headache

## 5.2.2 Resultater pr. studie

Nedenfor er resultaterne præsenteret pr. studie, som de findes i publikationerne, med følgende begrænsninger:

Det kritiske effektmål "Procentuel reduktion af månedlige migrænedage" har ikke været anvendt som endepunkt i erenumabstudierne og kun i et enkelt[28] af komparator-studierne. Dette endepunkt er derfor generelt fremkommet ved beregning på basis af gennemsnitsværdier af MMD ved baseline og slutningen af behandlingen. I nedenstående tabeller med resultaterne for de enkelte studier er MMD ved baseline og ved slutningen af den dobbelt-blindede behandlingsfase derfor angivet.

Flere af de identificerede komparator-studier bidrager kun med informationer til effektmålet "Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør". Dette er for eksempel tilfældet, hvis de effektparametre, som indgår i studierne, er "migræneanfald" og/eller "hovedpinedage". Her er der tale om effektparametre, som ikke er identiske med effektparameteren "migrænedage".

HIT-6 er et valideret spørgeskema, der vurderer i hvilken grad personer med får påvirket deres dagligdag grundet hovedpine (Forkortelsen står for "Head Impact Test" - 6 spørgsmål). De 6 spørgsmål måler frekvensen af svær hovedpine, hovedpine som begrænser den daglige aktivitet, ønske om at lægge sig ned under hovedpineepisoden, træthed relateret til hovedpine, irritabilitet pga. hovedpine samt koncentrationsbesvær pga. hovedpine. Scoringssystemet er fra 36-78; højere scoring indikerer sværere symptomer. HIT-6 er Oprindeligt udviklet til hovedpiner i generel forstand men er valideret i migrænepopulationer ved at måle korrelation op imod andre, etablerede spørgeskemaer på migræneområdet (såsom MIDAS) samt intensiteten af hovedpine, fordelt på tre grupper: ikke migræne, episodisk migræne og kronisk migræne[51].

For effektmålet "Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6" er der kun ganske få publicerede data. Således er der data for Studie 295 for analysen for subgrupper baseret på behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling samt for LIBERTY studiet. For begge studiers vedkommende er der tale om data fra abstracts[13, 21]. En artikel for LIBERTY data er under udarbejdelse, og forventes indsendt i februar 2019). Disse præsenteres, men indgår ikke i en komparativ analyse. Der er ikke fundet data for komparatorerne.

Flere af de ønskede effektmål i Medicinrådets protokol har været af en art, der ikke naturligt bliver rapporteret med beregnede differencer og tilhørende konfidensintervaller. Af den årsag er en del af data i analyserne blevet til ved at beregne disse på baggrund af eksisterende data. Nedenfor gennemgås de antagelser der er gjort, og derudover vil de beregnede data blive vedlagt i tabel-form.

**Reduktion i migrænedage** opgøres ikke traditionelt i procentuel form. Blandt alle artikler har tallet kun være at finde i ét studie. Derfor har det været nødvendigt at omregne på baggrund af månedlige migrænedage ved baseline samt ændringen i dage over tid. Den ene observation der blev fundet i en artikel blev overskrevet, da beregningen antageligt ikke fulgte samme rationale som det, der må benyttes, når man har med tal på kohorte-niveau at gøre.

Dette skyldes, at at gennemsnittet af den procentuelle ændring pr. patient ikke er lig med gennemsnittet af ændringer divideret med gennemsnittet ved baseline, som vi må benytte i dette tilfælde. Dette ses, hvis man antager at have to patienter med ændring fra baseline i MMD  $c_i$  og MMD ved baseline  $b_i$ . Der finder vi:

$$\frac{\frac{c_1}{b_1} + \frac{c_2}{b_2}}{2} \neq \frac{\frac{c_1 + c_2}{2}}{\frac{b_1 + b_2}{2}}$$

Efter ansøgningens indsendelse er vi blevet bekendt med, at Medicinrådet på baggrund af et sprogligt tvivlsspørgsmål i protokollen overvejer at lave en egen analyse på baggrund af ændring i månedlige migrænedage.

**Andel af patientpopulationen, som opnår  $\geq 50\%$  reduktion af månedlige migrænedage** er blevet beregnet for alle studier, da litteraturen i flere tilfælde alene har rapporteret rå tal eller signifikansen af forskellen, uden at levere selve differencen. Odds Ratio er derfor blevet beregnet internt i R ved brug af Metabin()-funktionen på baggrund af N og n for placebo og komparator. I de tilfælde, hvor der alene var et N og en rate er n blevet beregnet.

I de tilfælde, hvor der ikke er nogen observationer i en given studie-arm, har man benyttet en kontinuitetsregel, hvor 0,5 hændelse blev lagt til både N og n i den givne arm. Det har i nogle tilfælde givet meget store odds ratios, men har været at foretrække fremfor at miste evnen til at foretage en sammenligning, fordi OR ville blive 0. Samme metodik er blevet benyttet for andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, da data relateret til bivirkninger sjældent er grundlag for komparativ statistik i litteraturen.

I de nedenstående beskrivelser af studierne er der først en kort beskrivelse af studie-design, studiepopulation, studie-varighed og det primære endepunkt. Dernæst følger en kort beskrivelse af de endepunkter, som er anført i Medicinrådets protokol, og som kan beskrives ud fra relevante data i publikationerne

## Erenumab

### 5.2.2.1 295 (pivotal, Ashina 2018)

Multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindt studie med 667 patienter, hvor erenumab (70 mg) og (140 mg) undersøges hos patienter med kronisk migræne. Heraf havde 327 patienter haft behandlingssvigt på  $\geq 2$  forebyggende behandlinger. Varigheden af den dobbelt-blinde behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var reduktionen i MMD. For subgruppen med behandlingssvigt på  $\geq 2$  forebyggende behandlinger var MMD ved baseline 18,0 og 18,8 for hhv. 70 mg og 140 mg erenumab grupperne og 18,3 for placebo gruppen. Erenumab reducerede antallet af månedlige migrænedage med hhv. 5,4 og 7,0 dage i 70 mg og 140 mg grupperne versus 2,7 dage i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). [10]

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer [Appendix 2](#).

**TABEL 32 RESULTATER (STUDIE 295, ASHINA 2018, NCT02066415)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	141							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.2.2 og 5.3.2	
	Erenumab 70mg	92		-0,15	(-0,22; -0,09)					
	Erenumab 140mg	92		-0,22	(-0,29; -0,16)					
MMD ved baseline	Placebo	141	18,3 (4,5)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Erenumab 70mg	92	18, (4,4)							
	Erenumab 140mg	92	18,8 (4,5)							
Ændring i MMD	Placebo	141	-2,7						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt MMD ved baseline som forklarende variable. En first-order autoregressive covariance struktur er anvendt i modellen	
	Erenumab 70mg	92	-5,4	-2,7	(-4,2 til -1,2)	<0,001				
	Erenumab 140mg	92	-7,0	-4,3	(-5,8 til -2,8)	<0,001				
Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	141	0,14						Sammenligning af de aktive grupper med placebo og estimation af OR ved brug af stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-respons	
	Erenumab 70mg	92	0,36				3,38 (1,79; 6,4)	<0,001		
	Erenumab 140mg	92	0,41				4,26 (2,27; 7,99)	<0,001		
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6*	Placebo	134	-1,50						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt HIT-6 ved baseline som forklarende variable. En first-order autoregressive covariance struktur er anvendt i modellen	
	Erenumab 70mg	86	-5,40	-3,9	(-5,57; -2,23)	p<0,001				
	Erenumab 140mg	91	-5,20	-3,7	(-5,33; -2,07)	p<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	141	-1,3						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable. En first-order autoregressive covariance struktur er anvendt i modellen	
	Erenumab 70mg	92	-4,1	-2,8	(-3,9; -1,7) (-3,9 til -1,7)	<0,001				
	Erenumab 140mg	92	-5,4	-4,1	(-5,25; -2,95) (-5,3 til -3)	<0,001				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	141	0,01							
	Erenumab 70mg	92	0,00				0,51 (0,02; 12,56)			
	Erenumab 140mg	92	0,00				0,51 (0,02; 12,56)			

\*HIT-6 data er fra et kongresabstract.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Næsten halvdelen (42,4-60,0%) af patienterne med behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger havde mindst én bivirkning. Incidensen af bivirkninger for placebo var sammenlignelige med dem for erenumab 70 mg og 140 mg indenfor de enkelte subgrupper. De mest almindelige bivirkninger rapporteret for erenumab ( $\geq 2\%$ ) var smerte på injektionsstedet, infektion i øvre luftveje, kvalme, nasopharyngitis, forstoppelse, muskelspasmer og migræne. Ingen bivirkning blev i erenumab grupperne rapporteret af  $> 5\%$  af patienterne mod 6% i placebo-gruppen. Ingen patienter oplevede en alvorlig bivirkning, som førte til behandlingsophør.

Der sås ingen sammenhæng mellem forekomst af antistof og bivirkninger, og der observeredes ingen neutraliserende antistoffer på noget tidspunkt i studiet.

#### 5.2.2.2 LIBERTY (Reuter, 2018)

Multicenter, randomiseret, dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret studie, med 246 patienter med episodisk migræne, som alle havde oplevet 2-4 behandlingssvigt på eksisterende forebyggende behandlinger. Patienterne blev randomiseret til erenumab 140 mg eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt er procentandelen af patienter, som opnåede mindst en halvering af de månedlige migræne-dage. 30,3% af patienterne i erenumab gruppen opnåede minimum en halvering deres månedlige migræne-dage mod 13,7% i placebo-gruppen.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter, og er efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 33 RESULTATER (LIBERTY, REUTER 2018, NCT03096834)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	125							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultat afsnittet 5.1.2 og 5.2.2	
	Erenumab 140mg	121		-0,17	(-0,18; -0,17)					
MMD ved baseline	Placebo	125	9,3 (2,7)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Erenumab 140mg	121	9,2 (2,6)							
Ændring i MMD	Placebo	124	-0,2 (0,4)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, månedlig hyppighed af migræne hovedpine ved baseline samt MMD ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 140mg	119	-1,8 (0,4)	-1,6	(-2,7 til -0,5)	0,004				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	124	0,14						Sammenligning af behandlingerne og estimation af OR ved brug af stratified Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-repsons	
	Erenumab 140mg	119	0,30				2,73 2,7	(1,43; 5,2) (1,4 til 5,2)		0,002
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6*	Placebo	119	-2,39 (0,52)						Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, månedlig hyppighed af migræne hovedpine ved baseline samt HIT-6 ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 140mg	124	-5,34 (0,62)	-2,95	(-4,54; -1,36)	<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	124	0,5 (0,3)						lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, månedlig hyppighed af migræne hovedpine ved baseline samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable	
	Erenumab 140mg	119	-1,3 (0,2)	-1,7 -1,7	(-2,4; -1) (-2,4 til -1)	<0,001				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	124	0,01							
	Erenumab 140mg	119	0,00				0,34	(0,01; 8,54)		

\*HIT-6 data for LIBERTY studiet er fra et kongresabstract. En manuskript er under udarbejdelse og forventes indsendt til et tidsskrift i februar 2019. Data indgår ikke i en komparativ analyse.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Generelt var erenumab veltolereret, og der sås ingen forskel på andelen af patienter, som rapporterede bivirkninger – ej heller alvorlige bivirkninger. De mest almindelige bivirkninger var nasopharyngitis, smerte på injektionsstedet og rygsmerter. Ingen af de 119 patienter, som fik erenumab og som afleverede testprøver, udviklede neutraliserende antistoffer.

### TCA (amitriptylin/nortriptylin)

Nortriptylin er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne.

Der findes ingen relevante studier af rette studievarighed med nortriptylin, som opfylder kriterierne beskrevet i protokollen og som indeholder de relevante effektmål, hvorfor der i det følgende kun beskrives studier med amitriptylin.

#### 5.2.2.1 Couch (2011)

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 391 patienter med migræne og kronisk daglig hovedpine, som blev behandlet med amitriptylin (n=194) eller placebo (n=197). Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 16 uger.

De primære endepunkter var hovedpinefrekvens, grad ("severity") af hovedpine og hovedpinevarighed. På hovedpinefrekvens sås signifikant forskel mellem amitriptylin og placebo ved uge 8, men ikke ved uge 12, 16 og 20. På grad ("severity") af hovedpine og hovedpinevarighed sås ikke på noget tidspunkt i studiet signifikant forskel mellem amitriptylin og placebo.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 34 RESULTATER (COUCH 2011, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	197	0,12						Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.2.2	
	Amitriptyline 25-100mg	194	0,07				0,54	(0,27; 1,11)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

111 patienter i behandling med amitriptylin mod 53 i placebo-gruppen rapporterede mindst én bivirkning. 30 bivirkninger af svær grad blev rapporteret i amitriptylin gruppen mod 10 i placebo-gruppen. De bivirkninger, hvor der var større forekomst i amitriptylin gruppen versus placebo, var mundtørhed, forstoppelse, vandladningsbesvær, svimmelhed eller døsighed.

#### 5.2.2.2 Goncalves (2016)

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie med 196 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med melatonin (n=60), amitriptylin (n=59) eller placebo (n=59). Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger. Data for melatonin er udeladt.

Det primære endepunkt var frekvensen af migrænedage pr. måned vs. baseline. Begge aktive behandlinger var mere effektive end placebo på det primære endepunkt, men på det sekundære endepunkt ( $\geq 50\%$  forbedring af hovedpinefrekvens) var melatonin mere effektivt end amitriptylin og placebo.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 35 RESULTATER (GONCALVES 2016, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	59								Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultat afsnittet 5.2.2
	Amitriptyline 25mg	59		-0,15	(-0,29; -0,01)					
MMD ved baseline	Placebo	59	7,3 (3,1)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Amitriptyline 25mg	59	7,2 (2,5)							
Ændring i MMD	Placebo	59	-1,1							Baseret på en lineær model (ANCOVA) med behandlingsgruppe som forklarende variabel
	Amitriptyline 25mg	59	-2,2	-1,1	(-1,5 til -0,7)	<0,05				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	59	0,20							Metode er ikke beskrevet i artiklen.
	Amitriptyline 25mg	59	0,39				2,5	(1,1; 5,69)	<0,01	

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der var signifikant flere bivirkninger i amitriptylin gruppen end i metatonin og placebo grupperne. Der var 47 rapporteringer om bivirkninger i amitriptylin gruppen mod 17 i placebo gruppen. De mest almindelige bivirkninger rapporteret mere i amitriptylin gruppen var søvnighed i dagtimerne, mundtørhed, epigastralgi, vægtøgning og forstoppelse.

### *Valproat*

Valproat er ikke godkendt til forebyggende behandling af migræne.

#### 5.2.2.3 *Freitag 2002*

Randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret, parallel-gruppe studie med 237 patienter med episodisk migræne, som blev behandlet med valproat eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var migræne-rate over 4 uger vs. baseline. Valproat var signifikant mere effektivt end placebo.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 36 RESULTATER (FREITAG 2002, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
<i>Procentuel reduktion af månedlige migrænedage</i>	Placebo	115							<i>Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.2.2</i>	
	Divalproex 500-1000 mg	122		-0,15	(-0,27; -0,03)					
<i>MMD ved baseline</i>	Placebo	115	5,8 (2,85)						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Divalproex 500-1000 mg	122	6,3 (2,83)							
<i>Ændring i MMD</i>	Placebo	115	-0,7						Forskellen mellem Divalproex og placebo er testet med den ikke-parametriske Van Elteren metode der kombinerer Wilcoxon test resultater fra forskellige investigatører. Forskellen mellem behandlingerne, samt tilhørende 95% konfidensinterval er estimeret ved brug af en ANOVA	
	Divalproex 500-1000 mg	122	-1,7	-1,0	(-2 til -0,2)	0,009				
<i>Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør</i>	Placebo	115	0,09						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Divalproex 500-1000 mg	122	0,08				0,94	(0,38; 2,34)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der sås ikke signifikant forskel på forekomsten af bivirkninger i de to grupper.

#### 5.2.2.4 Jensen (1994)

Randomiseret, triple-blindt, placebo-kontrolleret, cross-over studie med 43 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med valproat eller placebo. Varigheden af de dobbelt-blindede behandlingsfaser var 12 uger.

Studiet med valproat er et cross-over studie[42]. I studiet var der en udvaskningsfase mellem behandlingsperioderne på minimum fire uger for at sikre, at der ikke var nogen carry-over effekt. En efterprøvning af dette bekræftede, at der ikke var nogen carry-over effekt i studiet.

Det primære endepunkt var ændringen i MMD vs. baseline. Valproat var signifikant mere effektivt end placebo på det primære endepunkt, men der sås ingen forskel på grupperne med hensyn til påvirkningen af graden ("severity") eller varigheden af migræneanfaldene.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Analysen er lavet på populationen af patienter, som fuldførte de to behandlingsfaser. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).



**TABEL 37 RESULTATER (JENSEN 1994, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	34								
	Divalproex 1000-2500 mg	34		-0,43	(-0,45; -0,41)					
MMD ved baseline	Placebo	34	6,1						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Valproate 1000-1500 mg	34	6,1							
Ændring i MMD	Placebo	34	0,0						Test for forskel er et Wilcoxon's rank sum test	
	Valproate 1000-1500 mg	34	-2,6			0,0018				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	34	0,18						Andelen per behandlingsgruppe er beregnet som antal responders divideret med N	
	Valproate 1000-1500 mg	34	0,50				4,67	(1,54; 14,14)		
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	34	0,06						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Valproate 1000-1500 mg	34	0,12				2,13	(0,36; 12,51)		

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Bivirkninger blev rapporteret af 33% af patienterne i behandling med valproat mod 16% på placebo. De mest almindelige bivirkninger under behandling med valproat var kvalme og sløvhed, svimmelhed, vægtøgning, og mavesmerter.

#### 5.2.2.5 Klapper (1997)

Multicenter, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret, parallel-gruppe studie med 176 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med valproat i 3 doser (500, 1000 og 1500 mg) eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var frekvensen af migræneanfald over 4 uger vs. baseline. Valproat var generelt mere effektivt end placebo.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 38 RESULTATER (KLAPPER 1997, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	44	0,05						Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.2.2	
	Divalproex 500-1500 mg	132	0,19				4,91	(1,11; 21,64)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

14-27% af patienterne i de tre valproat grupper ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger mod 5% i placebogruppen. Gastrointestinale hændelser var årsag til 11 af de 25 diskontinueringer i valproat grupperne. Kvalme, svimmelhed og tremor rapporteredes hyppigere i valproat grupperne end i placebo gruppen.

#### 5.2.2.6 Mathew (1995)

Multicenter, dobbelt-blindt, randomiseret, placebo-kontrolleret studie med 107 patienter med migræne med eller uden aura, som blev behandlet med enten valproat eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var migrænefrekvens over 4 uger vs. baseline. Valproat var generelt mere effektivt end placebo.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 39 RESULTATER (MATHEW 1995, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	36							Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatets afsnit 5.2.2	
	Divalproex 1000-2500 mg	69		-0,3	(-0,31; -0,28)					
MMD ved baseline	Placebo	36	7,2						Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline	
	Divalproex 1000-2500 mg	69	6,9							
Ændring i MMD	Placebo	36	-1,0						Forskellen mellem Divalproex og placebo er testet med den ikke-parametriske Van Elteren metode der kombinerer Wilcoxon test resultater fra forskellige investigatører	
	Divalproex 1000-2500 mg	69	-3,0			≤0,01				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	36	0,14						Forskellen mellem Divalproex og placebo er testet med et Cochran-Mantel-Haenszel test	
	Divalproex 1000-2500 mg	69	0,48				5,68	(1,98; 16,34)		p<0.001
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	37	0,05						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Divalproex 1000-2500 mg	70	0,13				2,58	(0,53; 12,63)		

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der sås signifikant højere forekomst af kvalme (46% i valproat gruppen mod 14% i placebo gruppen), asteni (31% vs. 8%), døsigthed (30% vs. 5%), opkast (19% vs. 0%), tremor (13% vs. 0%) og alopeci (13% vs. 0%).

#### 5.2.2.7 Sarchielli (2014)

Multicenter, randomiseret, dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret studie i 130 patienter med episodisk migræne uden aura og medicinoverforbrugs-hovedpine, som blev behandlet med valproat eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var andelen af patienter, som opnåede  $\geq 50\%$  reduktion af antallet af dage med hovedpine pr. måned vs. baseline. Valproat var signifikant mere effektivt end placebo på det primære endepunkt.

En væsentlig begrænsning ved studiet er, at det ikke lykkedes at inkludere det rette antal patienter på grund af strenge inklusionskriterier og et højere antal screening failures end forventet.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 40 RESULTATER (SARCHIELLI 2014, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	39	-4,9 (6,8)						Metoder for alle beregnede værdier er beskrevet i indledningen til resultatafsnittet 5.2.2 Data fra artiklen: Analysis of variance for repeated measures med behandlingsgruppe, tid og interaktionen mellem behandlingsgruppe og tid som forklarende variable. Desuden blev et Wilcoxon–Mann–Whitney test anvendt til sammenligning af behandlingsgrupperne	
	Valproate 800mg	40	-8,6 (6,7)	-3,7	(-7,17; -0,23)	0,013				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	44	0,05						Beregnet på baggrund af data i artiklen	
	Valproate 800mg	44	0,07				1,54	(0,24; 9,68)		

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der observeredes meget få bivirkninger i begge grupper, og der sås ingen forskel mellem grupperne.

### 5.2.3 Komparative analyser klinisk spørgsmål 2

#### Overordnet konklusion

Til patientpopulationen i klinisk spørgsmål 2 ses et blandet billede, når erenumab sammenlignes med komparatorer på de valgte effektmål.

Sammenlignes erenumab med valproat, falder det kritiske effekt-endepunkt (procentuel reduktion af MMD) ud til valproats fordel sammenlignet med erenumab 70 mg. Der er ikke signifikant forskel i forhold til erenumab 140 mg. Det bemærkes, at valproat ikke er godkendt til forebyggende behandling af migræne, datagrundlaget er relativt begrænset, og sikkerhedsprofilen langt mindre favorabel sammenlignet med erenumab (jf. det narrative afsnit om bivirkninger).

I sammenligningen mellem erenumab og amitriptylin er der få data (ingen for nortriptylin). Her ses en positiv tendens for erenumab, hvad angår  $\geq 50\%$  respons samt behandlingsophør på grund af bivirkninger, men forskellene når ikke statistisk signifikans. Den positive tendens for erenumab understøttes af den narrative beskrivelse af tolerabilitet og sikkerhed sammenlignet med antidepressiva.

På baggrund af Medicinrådets protokol er data udtrukket fra publicerede artikler efter en litteratursøgning, hvor studier med placebo er udtrukket. Ifølge protokollen er studier med under 12 ugers data ikke inkluderet. Der er fundet adskillige studier med behandlingsvarighed på mellem 12 og 26 uger. I Appendix 5 findes diverse analyser, hvor der er adskilt mellem 3-månedersstudier (12-17 uger) og 6-månedersstudier (18+ uger), men det blev besluttet at foretage hovedanalysen på baggrund af alle data, da der for nogle produkter og effektmål ikke er data i begge varighedsgrupperinger. Eventuelle variationer i resultater kan ses i føromtalte appendix. Der er ligeledes foretaget beregninger for random effects- og fixed effects-modeller, men givet at data stammer fra randomiserede forsøg, er hovedanalysen baseret på random effects-modellen. Det bemærkes, at fixed effects-modellerne viser statistisk signifikante resultater i flere tilfælde.

Meta-analyse (Appendix 6) på tværs af doser for komparatorerne blev udført inden indirekte sammenligning. Der kan argumenteres for, at der kan være dosis-respons også for komparatorer, men efter dialog med Medicinrådet blev det besluttet at se på komparatorerne på tværs af doser, da forskelle i højere grad var studie- end dosis-specifikke.

En oversigt over studier inkluderet i besvarelse af klinisk spørgsmål 2 kan ses i [Tabel 31](#).

Endelig skal det nævnes, at den kvalitative gennemgang af bivirkninger i sagens natur gennemgås kvalitativt i kapitlet efter dette.

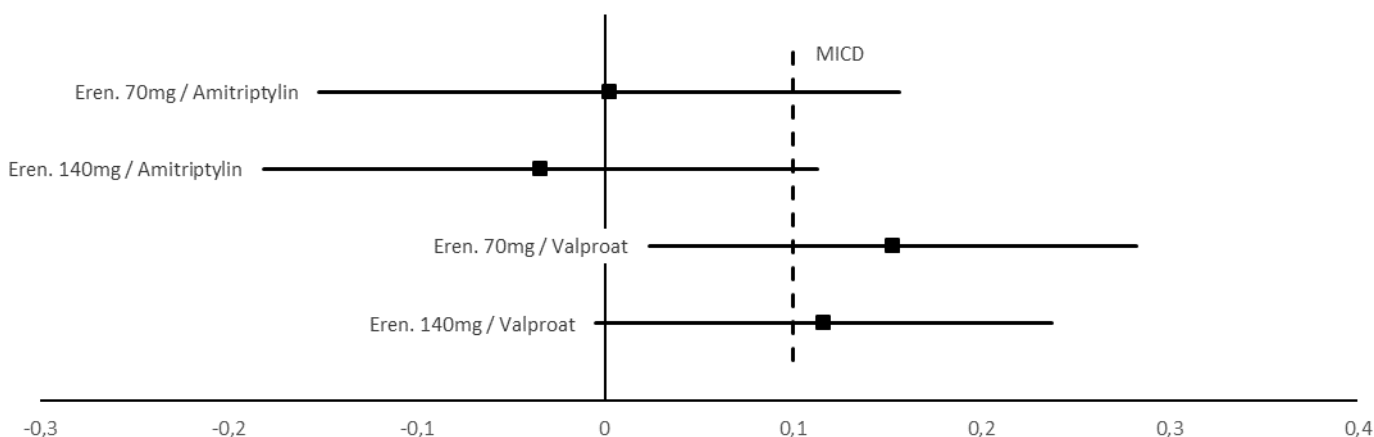
### Komparative analyser på effektmål

I det følgende er først præsenteret resultatet af en indirekte, kvalitativ sammenligning for fire effektmål, baseret på data fra litteratursøgningen (der var ikke data til at lave en komparativ analyse af HIT-6 i klinisk spørgsmål 2).

#### 5.2.3.1 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage

Af analysen fremgår det, at der i sammenligningerne er en absolut forskel mellem erenumab og komparatorerne til fordel for valproat. Forskellen er statistisk signifikant versus erenumab 70mg, men ikke erenumab 140mg, og estimerne overgår MICD (10%-point). For amitriptylin er ingen af resultaterne statistisk signifikante, og versus 140mg erenumab er der en numerisk fordel mod amitriptylin.

**FIGUR 7 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE (KLIN. SPG. 2)**

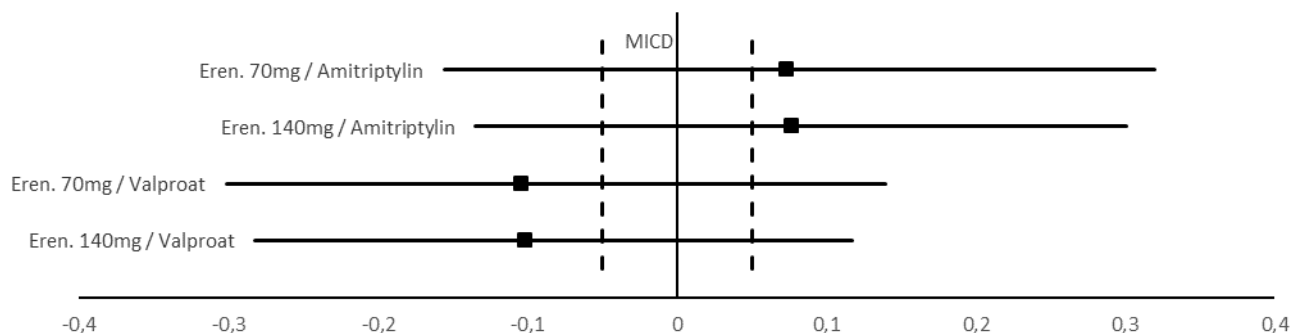


Positive værdier (til højre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos valproat sammenlignet med erenumab.

#### 5.2.3.2 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage

Af analysen fremgår det, at der er en lavere andel der opnår en 50% reduktion i månedlige migrænedage sammenlignet med valproat og en højere andel versus amitriptylin. Ingen af sammenligningerne er statistisk signifikante. Alle har punkt-estimer, der overgår MICD i hver sin retning respektivt.

**FIGUR 8 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE (KLIN. SPG. 2)**

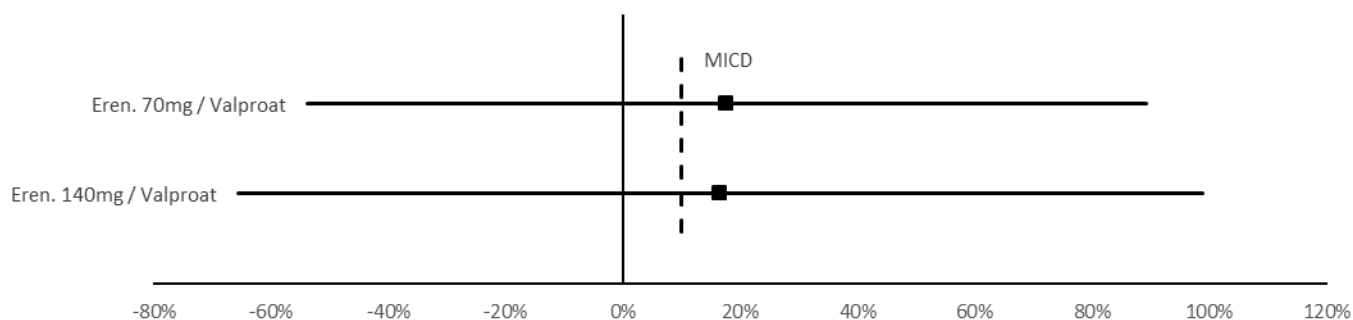


Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en mindre sandsynlighed for at opnå 50% i MMD-reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

### 5.2.3.3 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned

For dette effektmål er der kun data versus valproat. Af analysen fremgår det, at der for erenumab er en mindre reduktion i dage med anfaldsbehandling versus komparator. Forskellene er ikke statistisk signifikante, omend punkt-estimerne overgår MICD (10%-point).

**FIGUR 9 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED (KLIN. SPG. 2)**

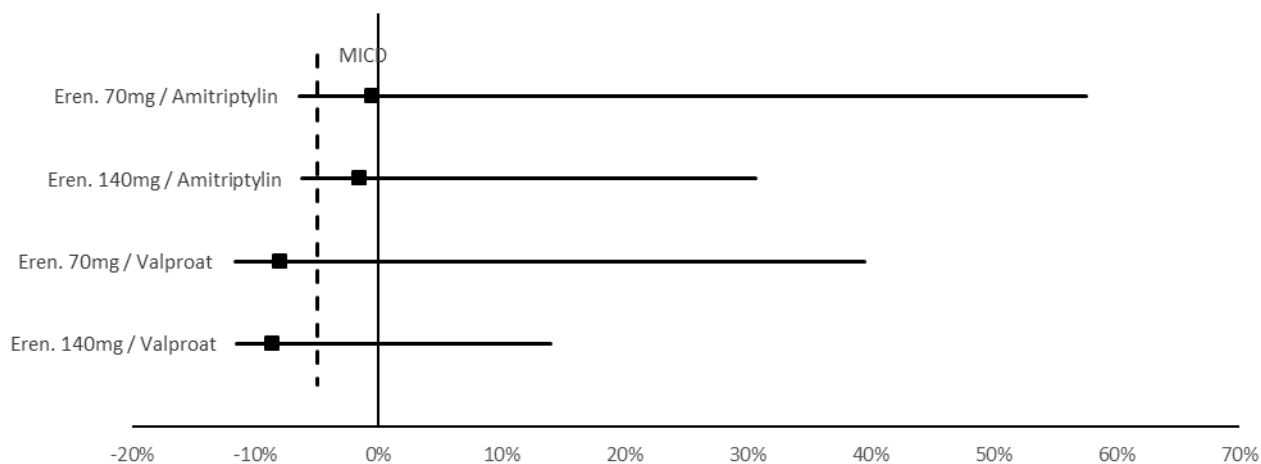


Positive værdier (til højre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos valproat sammenlignet med erenumab.

### 5.2.3.4 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør

Af analysen fremgår det, at der for erenumab er en mindre andel af patienter, der ophører med behandling som følge af bivirkninger. Ingen af sammenligningerne er statistisk signifikante, men for erenumab versus valproat viser punkt-estimatet en reduktion på mere end MICD (5%-point).

**FIGUR 10 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR (KLIN. SPG. 2)**



Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

## *Narrativ beskrivelse af bivirkninger etc.*

### *5.2.3.5 Generelt om tolerabilitet og adhærens*

#### *5.2.3.5.1.1 Erenumab*

Flere end 2.500 patienter (mere end 2.600 patientbehandlings år) er blevet behandlet med erenumab i de kliniske registreringsstudier. Af disse blev flere end 1.300 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumab behandling som placebo. Der synes ikke at være forskel på 70 og 140 mg.

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad.

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

Mindre end 2% af forsøgspersonerne udgik af studierne på grund af bivirkninger.

Siden godkendelsen af erenumab i USA i maj 2018 og i Europa i august 2018 er ca. 165.000 patienter i skrivende stund i behandling med erenumab. Den først PSUR er først tilgængelig ved udgangen af januar 2019, hvorfor den ikke inkluderes i denne ansøgning.

#### *5.2.3.5.1.2 Amitriptylin, nortriptylin og valproat*

Eksisterende forebyggende behandlinger er ofte forbundet med variabel virkning og mange bivirkninger, hvilket fører til høj grad af diskontinuering af behandlingen både i kliniske studier og klinisk praksis[55–57].

I en retrospektiv register-undersøgelse med 4.634 migrænepatienter, der initierede migræneprofylakse med antidepressiva, antiepileptika og beta-blokkere i klinisk praksis, var henholdsvis 73,4%, 70,2% og 67,6% ophørt med behandlingen efter 6 måneder[58]. I et andet retrospektivt register-studie hos 8.707 kroniske migrænepatienter havde ca. tre fjerdedele af dem afbrudt behandlingen efter 6 måneder uanset lægemiddelklassen, mens yderligere 10% af patienterne var ophørt med behandlingen ved måned 12. Kun 13-16% var således stadig på behandlingen efter 1 år[57].

### *5.2.3.6 Sammenligning af Indikation, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler, forsigtighedsregler og graviditet*

Nedenstående oplysninger er hentet fra de af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresuméer for erenumab[1], amitriptylin[68], nortriptylin[69] og valproat[70], med mindre andet er anført. For komparatorerne findes ingen relevante European Public Assessment Reports (EPAR), da lægemidlerne enten blev godkendt til forebyggende behandling af migræne, før EPAR blev introduceret in 2004, eller ikke er godkendt til indikationen (nortriptylin og valproat). Der findes en EPAR for erenumab[64], hvis indhold stemmer godt overens med Lægemiddelstyrelsens produktresumé.

#### *5.2.3.6.1.1 Indikationer*

Erenumabs indikation er "Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned".

Amitriptylins indikation er "Profylaktisk behandling af migræne hos voksne", men hverken nortriptylin eller valproat er godkendt til forebyggende behandling af migræne (off-label).

#### 5.2.3.6.1.2 Bivirkninger

Der er ikke registreret "Meget almindelige bivirkninger" på erenumab i modsætning til amitriptylin, nortriptylin og valproat, hvor > 15 "Meget almindelige bivirkninger" er beskrevet.

Der er kun registreret meget få "Almindelige bivirkninger" og ingen "Ikke almindelige bivirkninger" for erenumab sammenlignet med en lang række af bivirkninger for anti-depressiva og valproat. Specielt valproat skiller sig ud ved at have > 50 "Meget almindelige", "Almindelige" og "Ikke almindelige bivirkninger" bivirkninger.

De bivirkninger, der sås i de inkluderede studier var i overensstemmelse med de bivirkninger, som er beskrevet i de relevante produktresuméer.

#### Erenumab

De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad.

Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.

#### Amitriptylin

Amitriptylin kan fremkalde bivirkninger, der ligner bivirkninger ved andre tricykliske antidepressiva. Følgende meget almindelige bivirkninger (> 1/10) er beskrevet for amitriptylin: aggression, søvnighed, tremor, svimmelhed, hovedpine, døsighed, taleforstyrrelse (dysartri), akkommodationsforstyrrelser, palpitationer, takykardi, ortostatisk hypotension, tilstoppet næse, mundtørhed, obstipation, kvalme, hyperhidrose og vægtstigning.

I Patientinformationen (for spændingshovedpine) fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[71] fremhæves følgende bivirkninger på amitriptylin, som af Hovedpinecenteret generelt vurderes at være ligeværdigt med nortriptylin:

- De hyppigste bivirkninger er mundtørhed, træthed og vægtøgning. Appetitten kan øges, uden at man lægger mærke til det. Det anbefales derfor jævnligt at kontrollere vægten. Amitriptylin har ikke nogen indvirkning på stofskiftet, og du kan derfor modvirke vægtøgning ved at spise som vanligt.
- Alkohol kan forstærke den sløvende effekt. Det er vigtigt med grundig tandbørstning og regelmæssige tandlægebesøg, da mundtørhed øger risikoen for huller i tænderne. Du skal være forsigtig ved bilkørsel, når behandlingen opstartes.

#### Valproat

For valproat er tremor og kvalme meget almindelige bivirkninger (> 1/10). Listen over almindelige og mindre almindelige bivirkninger er lang og der henvises til Appendix 4 for de specifikke oplysninger fra Lægemiddelstyrelsens produktresumé.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[72] fremhæves følgende bivirkninger på valproat:



- De mest almindelige bivirkninger er rysten, øget appetit, kvalme og hårtab. I sjældnere tilfælde leverpåvirkning og tendens til blødning.

Det oplyses, at specielt vægtøgning og træthed opleves som generende for patienten.

En dansk registerundersøgelse af Jakob Christensen et al. er netop offentliggjort i JAMA[73]. Der er tale om en populationsbaseret kohorte studie, hvor man har undersøgt betydningen af maternal eksposition for antiepileptika, herunder valproat, for barnets risiko for at udvikle ADHD. I alt 913.302 børn indgik i studiet, hvoraf 580 havde været eksponeret for valproat under graviditeten. Studiet viste, at børn af mødre, som har været eksponeret for valproat under graviditeten, har en 48% større risiko for at udvikle ADHD, end børn af mødre, som ikke har det.

#### 5.2.3.6.1.3 Kontraindikationer

Eneste kontraindikation for erenumab er overfølsomhed over for indholdsstof.

Alle komparatorer har flere kontraindikationer.

#### 5.2.3.6.1.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler

Der er kun beskrevet to patientgrupper i erenumab produktresuméet, som man skal være specielt opmærksom på:

- Patienter med visse kardiovaskulære sygdomme, da disse blev ekskluderet fra de kliniske studier
- Personer, der er overfølsomme over for latex.

For alle komparatorer er adskillige advarsler og forsigtighedsregler beskrevet.

#### Valproat

Specielt Valproat skiller sig ud med et 5 sider langt afsnit om advarsler og forsigtighedsregler i Lægemiddelstyrelsens produktresumé. Den behandlende specialist skal mindst en gang om året evaluere, om valproat er den bedst egnede behandling af patienten.

Af særlig klinisk interesse kan bl.a. nævnes rapporteringen af selvmordstanker og suicidal opførsel i flere tilfælde hos patienter i behandling med antiepileptisk medicin (deriblandt valproat). For valproat anbefales det at monitorere blodtallene, herunder trombocytælling, blødningstid og koagulationsprøver, før iværksættelse af behandling. Patienter bør informeres om muligheden for vægtforøgelse i begyndelsen af behandlingen og de nødvendige forholdsregler skal tages for at minimere dette. Valproat har et højt teratogent potentiale, og børn udsat for valproat in utero har stor risiko for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[72] fremhæves følgende:

- Der skal tages blodprøver i form af hæmoglobin, leukocytter, trombocytter, ALAT, basisk phosphatase, bilirubin, koagulationsfaktor II, VI, X, amylase og serum-kreatinin før behandlingen. Blodprøverne skal kontrolleres efter 1, 3 og 6 måneder.

#### Amitriptylin

I Patientinformationen (for spændingshovedpine) fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[71] fremhæves følgende forsigtighedsregler for amitriptylin:

- Alkohol kan forstærke den sløvende effekt. Det er vigtigt med grundig tandbørstning og regelmæssige tandlægebesøg, da mundtørhed øger risikoen for huller i tænderne. Du skal være forsigtig ved bilkørsel, når behandlingen opstartes.

#### 5.2.3.6.1.5 *Interaktioner*

Der er p.t. ingen interaktioner beskrevet for erenumab.

For alle komparatorer er adskillige klinisk relevante interaktioner beskrevet. Specielt valproat skiller sig ud ved at have usædvanligt mange interaktioner – bl.a. med andre neurologiske lægemidler, antikoagulantia og østrogenholdige hormonelle præventionsmidler.

#### 5.2.3.6.1.6 *Graviditet*

Dyreforsøg med erenumab indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Der er imidlertid utilstrækkelige data for erenumab, hvorfor erenumab bør undgås under graviditeten.

For alle komparatorer er der en række forhold at tage hensyn til. Specielt Valproat skiller sig ud med en lang række beskrevne risici i Lægemiddelstyrelsens produktresumé. F.eks. viser data fra en meta-analyse (der inkluderede register- og kohortestudier), at 10,73 % af de børn, der blev født af kvinder med epilepsi, der havde været i behandling med valproat-monoterapi under graviditeten, havde medfødte misdannelser. Dette er en højere risiko for alvorlige misdannelser end i den almindelige befolkning, hvor risikoen er ca. 2-3 %. Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist for at revurdere behandlingen med valproat og overveje andre muligheder. Patienter med graviditet eksponeret for valproat og deres partnere bør henvises til en specialist inden for teratologi for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet.

### 5.3 Klinisk spørgsmål 3 (CM)

Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger inden for to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med Botox?

#### 5.3.1 Præsentation af relevante studier

Der er i alt inkluderet fire kliniske studier i patienter med kronisk migræne.

For erenumab foreligger der en publiceret subgruppeanalyse fra Studie 295 på patienter med kronisk migræne med behandlingssvigt på to eller flere tidligere profylaktiske behandlinger. Data fra denne subpopulation i Studie 295[10] er inkluderet i besvarelsen af klinisk spørgsmål 3.

Ingen af de tre identificerede studier med botulinum toxin type A specificerede, at patienterne skulle have behandlingssvigt på tidligere profylaktiske behandlinger[46–48].

En væsentlig forskel på studierne med botulinum toxin type A og erenumab er behandlingsvarigheden. I PREEMPT studierne var behandlingsvarigheden 24 uger, mens den i STRIVE studiet var 12 uger.

En anden væsentlig forskel for de studieprogrammerne for de to produkter er håndteringen af manglende data: I de to PREEMPT studier er observationer ved sidste besøg for patienter, der er udgået før tid, blevet anvendt i de endelige analyser, hvilket ikke er i overensstemmelse med de metoder til håndtering af manglende data, som idag kræves anvendt af myndighederne ved godkendelse af nye lægemidler, og som studierne med erenumab lever op til [50].

De inkluderede studier er opsummeret i nedenstående tabel.

Resultaterne bør ses i lyset af forskellen i behandlingstiden samt forskellene i de anvendte metoder til håndtering af data.

**TABEL 41 STUDIEOVERSICHT FOR KLINISK SPØRGSMAÅL 3**

Studie	Behandling, n	Population	Antal månedlige migrænedage/migræneanfald/hovedpinedage (MMD/MMA/MHD) jf. inklusionskriterier	Gennemsnit for MMD/MMA/MHD Ved baseline	Antal behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling jf. inklusionskriterier	Andel med behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling ved baseline	Dobbeltblindet behandlingstid
<b>Erenumab</b>							
295 (pivotal) Subgruppe: Patienter med $\geq 2$ tidligere behandlingssvigt[1 0]	Placebo: n=141 Erenumab 70 mg/md: n=92 Erenumab 140 mg/md: n=92	CM	$\geq 15$ MHD, heraf $\geq 8$ MMD	MMD: 18,3 MMD: 18,0 MMD: 18,8	2-3	$\geq 2$ 100% 100% 100%	12 uger
<b>Botulinum toxin type A</b>							
Aurora 2010[46]	Placebo: n=338 Botulinum toxin type A, 31 inj/12 uger n=341	CM	$\geq 15$ MHD, heraf skulle $\geq 50\%$ af baseline dagene være migrænedage	MHD: 19,8 MMD: 19,1 MHD: 20,0 MMD: 19,1	-	-	24 uger
Diener 2010[48]	Placebo: n=358 Botulinum toxin type A, 31 inj/12 uger n=347	CM	$\geq 15$ MHD, heraf skulle $\geq 50\%$ af baseline dagene være migrænedage	MHD: 19,7 MMD: 18,7 MHD: 19,9 MMD: 19,2	-	-	24 uger
Freitag 2008[49]	Placebo: n=21 Botulinum toxin type A, 22 injektioner n=20	CM	$\geq 15$ MHD	MMA: 14,6 MMA: 13,8	-	-	16 uger

- ikke defineret/angivet i artiklen

### 5.3.2 Resultater pr. Studie

Nedenfor er resultaterne præsenteret pr. studie, som de findes i publikationerne, med følgende begrænsninger:

Det kritiske effektmål "Procentuel reduktion af månedlige migrænedage" har ikke været anvendt som endepunkt i erenumabstudierne og kun i et enkelt[28] af komparator-studierne. Dette endepunkt er derfor generelt fremkommet ved beregning på basis af gennemsnitsværdier af MMD ved baseline og slutningen af behandlingen. I nedenstående tabeller med resultaterne for de enkelte studier er MMD ved baseline og ved slutningen af den dobbelt-blindede behandlingsfase derfor angivet.

HIT-6 er et valideret spørgeskema, der vurderer i hvilken grad personer med får påvirket deres dagligdag grundet hovedpiner (Forkortelsen står for "Head Impact Test" - 6 spørgsmål). De 6 spørgsmål måler frekvensen af svær hovedpine, hovedpine som begrænser den daglige aktivitet, ønske om at lægge sig ned under hovedpineepisoden, træthed relateret til hovedpine, irriterabilitet pga. hovedpine samt koncentrationsbesvær pga. hovedpine. Scoringssystemet er fra 36-78; højere scoring indikerer sværere symptomer. HIT-6 er Oprindeligt udviklet til hovedpiner i generel forstand men er valideret i migrænepopulationer ved at måle korrelation op imod andre, etablerede spørgeskemaer på migræneområdet (såsom MIDAS) samt intensiteten af hovedpine, fordelt på tre grupper: ikke migræne, episodisk migræne og kronisk migræne[51]. MICD blev fastsat ud fra behovene i kliniske forsøg ved at se på forskel mellem grupper frem for individuel ændring over tid, hvilket er i tråd med typen af indsamlede data. Niveaulet er baseret på den ændring, der korresponderede med en rapporteret opfattelse af forbedring[74].

Der findes ingen studier med erenumab og botulinum toxin type A, som opfylder kriterierne i Medicinrådets protokol, som kan beskrive Medicinrådets 7. effektmål "frekvens af hovedpinedage" (måleenhed: procentuel reduktion af månedlige hovedpinedage (non-migræne)).

Fleere af de ønskede effektmål i Medicinrådets protokol har været af en art, der ikke naturligt bliver rapporteret med beregnede differencer og tilhørende konfidensintervaller. Af den årsag er en del af data i analyserne blevet til ved at beregne disse på baggrund af eksisterende data. Nedenfor gennemgås de antagelser der er gjort, og derudover vil de beregnede data blive vedlagt i tabel-form.

**Reduktion i migrænedage** opgøres ikke traditionelt i procentuel form. Blandt alle artikler har tallet kun være at finde i ét studie. Derfor har det været nødvendigt at omregne på baggrund af månedlige migrænedage ved baseline samt ændringen i dage over tid. Den ene observation der blev fundet i en artikel blev overskrevet, da beregningen antageligt ikke fulgte samme rationale som det, der må benyttes, når man har med tal på kohorte-niveau at gøre.

Dette skyldes, at at gennemsnittet af den procentuelle ændring pr. patient ikke er lig med gennemsnittet af ændringer divideret med gennemsnittet ved baseline, som vi må benytte i dette tilfælde. Dette ses, hvis man antager at have to patienter med ændring fra baseline i MMD  $c_1$  og MMD ved baseline  $b_1$ . Der finder vi:

$$\frac{\frac{c_1}{b_1} + \frac{c_2}{b_2}}{2} \neq \frac{\frac{c_1 + c_2}{2}}{\frac{b_1 + b_2}{2}}$$

Efter ansøgningens indsendelse er vi blevet bekendt med, at Medicinrådet på baggrund af et sprogligt tvivlsspørgsmål i protokollen overvejer at lave en egen analyse på baggrund af ændring i månedlige migrænedage.

**Andel af patientpopulationen, som opnår  $\geq 50\%$  reduktion af månedlige migrænedage** er blevet beregnet for alle studier, da litteraturen i flere tilfælde alene har rapporteret rå tal eller signifikansen af forskellen, uden at levere selve differencen. Odds Ratio er derfor blevet beregnet internt i R ved brug af Metabin()-funktionen på baggrund af N og n for placebo og komparator. I de tilfælde, hvor der alene var et N og en rate er n blevet beregnet.

I de tilfælde, hvor der ikke er nogen observationer i en given studie-arm, har man benyttet en kontinuitetsregel, hvor 0,5 hændelse blev lagt til både N og n i den givne arm. Det har i nogle tilfælde givet meget store odds ratios, men har været at foretrække fremfor at miste evnen til at foretage en sammenligning, fordi OR ville blive 0. Samme metodik er blevet benyttet for andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, da data relateret til bivirkninger sjældent er grundlag for komparativ statistik i litteraturen.

I de nedenstående beskrivelser af studierne er der først en kort beskrivelse af studie-design, studiepopulation, studie-varighed og det primære endepunkt. Dernæst følger en kort beskrivelse af de endepunkter, som er anført i Medicinrådets protokol, og som kan beskrives ud fra relevante data i publikationerne.

### *Erenumab*

#### *5.3.2.1 295 (pivotal, Aishina 2018)*

Multicenter, randomiseret, placebo-kontrolleret, dobbelt-blindt studie med 667 patienter, hvor erenumab (70 mg) og (140 mg) undersøges hos patienter med kronisk migræne. Heraf havde 327 patienter haft behandlingssvigt på  $\geq 2$  forebyggende behandlinger. Varigheden af den dobbelt-blindede behandlingsfase var 12 uger.

Det primære endepunkt var reduktionen i MMD. For subgruppen med behandlingssvigt på  $\geq 2$  forebyggende behandlinger var MMD ved baseline 18,0 og 18,8 for hhv. 70 mg og 140 mg erenumab grupperne og 18,3 for placebo gruppen. Erenumab reducerede antallet af månedlige migrænedage med hhv. 5,4 og 7,0 dage i 70 mg og 140 mg grupperne versus 2,7 dage i placebogruppen ( $p < 0,001$ ). [10]

En analyse af subgruppen af patienter med medicinoverforbrugs-hovedpine (ialt 274 patienter) viste, at erenumab 70 mg og 140 mg havde bedre effekt end placebo på hhv. reduktion i MMD (et fald på 6,6 dage for begge erenumab-doser vs. 3,5 for placebo,  $p < 0,001$ ) og antal dage pr. måned med akut migræne-specifik medicin (et fald på 5,4 og 4,9 for erenumab vs. 2,1 for placebo,  $p < 0,001$ ).  $\geq 50\%$  reduktion i MMD opnåedes af 18% i placebo-gruppen versus 36% med 70 mg (OR 2,67,  $p = 0,0004$ ) og 35% med 140 mg (OR 2,51,  $p = 0,007$ ) (abstract)[14]. Data beskrevet i abstractet indgår ikke i den komparative analyse.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 42 RESULTATER (STUDIE 295, AISHINA 2018, [NCT02066415](#))**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	OR	95% CI	P value	
MMD ved baseline	Placebo	141	18,3 (4,5)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Erenumab 70mg	92	18, (4,4)							
	Erenumab 140mg	92	18,8 (4,5)							
Ændring i MMD	Placebo	141	-2,7							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt MMD ved baseline som forklarende variable. En first-order autoregressive covariance struktur er anvendt i modellen
	Erenumab 70mg	92	-5,4	-2,7	(-4,2 til -1,2)	<0,001				
	Erenumab 140mg	92	-7,0	-4,3	(-5,8 til -2,8)	<0,001				
Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	141	0,14							Sammenligning af de aktive grupper med placebo og estimation af OR ved brug af stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel test. Manglende værdier imputeret som ikke-responds
	Erenumab 70mg	92	0,36				3,5	(1,8 til 6,6)	<0,001	
	Erenumab 140mg	92	0,41				4,2	(2,2 til 7,9)	<0,001	
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6*	Placebo	134	-1,50							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt HIT-6 ved baseline som forklarende variable. En first-order autoregressive covariance struktur er anvendt i modellen
	Erenumab 70mg	86	-5,40	-3,9		p<0,001				
	Erenumab 140mg	91	-5,20	-5,2		p<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	141	-1,3							Lineær mixed model med behandlingsgruppe, besøg, behandlingsgruppe*besøg interaktion, region, medication overuse status samt antal dage med anfaldsbehandling ved baseline som forklarende variable. En first-order autoregressive covariance struktur er anvendt i modellen
	Erenumab 70mg	92	-4,1	-2,8	(-3,9 til -1,7)	<0,001				
	Erenumab 140mg	92	-5,4	-4,1	(-5,3 til -3)	<0,001				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	141	0,01							Beregnet på baggrund af data i artiklen
	Erenumab 70mg	92	0,00							
	Erenumab 140mg	92	0,00							

\*HIT-6 data er fra et kongresabstract.

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Næsten halvdelen (42,4-60,0%) af patienterne med behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger havde mindst én bivirkning. Incidensen af bivirkninger for placebo var sammenlignelige med dem for erenumab 70 mg og 140 mg inden for de enkelte subgrupper. De mest almindelige bivirkninger rapporteret for erenumab (> 2%) var smerte på injektionsstedet, infektion i øvre luftveje, kvalme, nasopharyngitis, forstoppelse, muskelspasmer og migræne. Ingen bivirkning blev i erenumab grupperne rapporteret af > 5% af patienterne mod 6% i placebo-gruppen. Ingen patienter oplevede en alvorlig bivirkning, som førte til behandlingsophør.

Der sås ingen sammenhæng mellem forekomst af antistof og bivirkninger, og der observeredes ingen neutraliserende antistoffer på noget tidspunkt i studiet.

### Botulinum toxin type A

Der er lavet adskillige studier med botulinum toxin type A til forebyggende behandling af episodisk migræne. Ingen af disse studier har imidlertid vist signifikant effekt af botulinum toxin type A vs. placebo (Jasper reference). I det følgende beskrives studier med botulinum toxin type A til forebyggende behandling af kronisk migræne.

### 5.3.2.2 Aurora (2010)

Dobbelt-blindt, randomiseret, placebo-kontrolleret studie (PREEMPT 1) med 679 patienter med kronisk migræne, som behandles med botulinum toxin type A eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blind behandlingsfase var 24 uger[46].

Det primære endepunkt er ændringen fra baseline i frekvensen af hovedpine-episoder.

PREEMPT 1 og PREEMPT 2 studierne var identiske med hensyn til design og endepunkter, og nedenstående tabel viser de poolede resultater fra de to PREEMPT studier[47] for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter. Efterfølgende vises en kvalitativ gennemgang af bivirkninger i PREEMPT 1. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 43 RESULTATER (PREEMPT 1 OG 2, AURORA 2011)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	HR/OR/RR	95% CI	P value	
MMD ved baseline	Placebo	696	18,9 (4,1)							Gennemsnitligt antal månedlige migræne dage ved baseline
	Botulinum toxin type A	688	19,1 (4)							
Ændring i MMD	Placebo	696	-6,2 (-6,69 til -5,68)							Baseret på en lineær model (ANCOVA) hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for medication overuse strata og MMD ved baseline
	Botulinum toxin type A	688	-8,2 (-8,69 til -7,70)	-2,0	(-2,67 til -1,27)	<0,001				
Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Placebo	696	0,36							Forskellen mellem Topiramate og placebo er testet med et Fisher's exact test
	Botulinum toxin type A	688	0,48					<0,001		
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	Placebo	696	-2,40 (-2,85 til -1,95)							Baseret på en lineær model (ANCOVA) hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for medication overuse strata og HIT-6 ved baseline
	Botulinum toxin type A	688	-4,80 (-5,34 til -4,29)	-2,4	(-3,11 til -1,72)	<0,001				
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Placebo	696	-5,3 (-5,77 til -4,75)							Baseret på en lineær model (ANCOVA) hvor der ud over behandlingsgruppe er justeret for medication overuse strata og antal dage med anfaldsbehandling per måned ved baseline
	Botulinum toxin type A	688	-6,1 (-6,58 til -5,54)	-0,8	(-1,53 til -0,15)	0,016				
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	696	0,01							Beregnet på baggrund af data i artiklen
	Botulinum toxin type A	688	0,03							

### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

59,7% af patienter i botulinum toxin type A gruppen oplevede bivirkninger mod 46,7% i placebo gruppen. De tilsvarende tal for behandlingsrelaterede bivirkninger er 25,3% for botulinum toxin type A mod 11,7% i placebo gruppen, og for svære bivirkninger 5,3% mod 2,4%. Bivirkninger, som forekom  $\geq 5\%$  i botulinum toxin type A gruppen var nakkesmerter og muskelsvaghed.

### 5.3.2.3 Diener (2010)

Dobbelt-blindt, randomiseret, placebo-kontrolleret studie (PREEMPT 2) med 705 patienter med kronisk migræne, som behandles med botulinum toxin type A eller placebo. Varigheden af den dobbelt-blind behandlingsfase var 24 uger[48].

Det primære endepunkt er ændringen fra baseline i frekvensen af hovedpine-episoder.



PREEMPT 1 og PREEMPT 2 studierne var identiske med hensyn til design og endepunkter, og de poolede resultater fra de to PREEMPT studier[47] for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter er vist i tabellen ovenfor. Nedenfor vises en kvalitativ gennemgang af bivirkninger i PREEMPT 2. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

65,5% af patienter i botulinum toxin type A gruppen oplevede bivirkninger mod 56,4% i placebo gruppen. De tilsvarende tal for behandlingsrelaterede bivirkninger er 33,4% for botulinum toxin type A mod 13,7% i placebo gruppen, og for svære bivirkninger 4,3% mod 2,2%. Bivirkninger, som forekom  $\geq 5\%$  i botulinum toxin type A gruppen var nakkesmerter (7,5%) og muskelsvaghed (5,2%).

#### 5.3.2.4 Freitag (2008)

Dobbelt-blindt, placebo-kontrolleret, randomiseret studie med 41 patienter med kronisk migræne uden medicinoverforbrugs-hovedpine, som blev behandlet med botulinum toxin type A eller placebo.

Varigheden af den dobbelt-blinde behandlingsfase var 16 uger.

Det primære endepunkt var ændringen af migræne-episoder vs. baseline.

Hvis patienterne havde været på stabile doser af anden forebyggende migræne-behandling i 60 dage før randomisering, måtte de fortsætte på denne behandling igennem studiet, hvis de var villige til at forblive på de samme doser af behandlingen.

Nedenstående tabel viser resultaterne for de kvantitative kritiske og vigtige endepunkter efterfulgt af en kvalitativ gennemgang af bivirkninger. Studiet, inklusiv population og metoder for analyserne, er beskrevet i detaljer i [Appendix 2](#).

**TABEL 44 RESULTATER (FREITAG 2008, NCT IKKE ANGIVET)**

Outcome	Study arm	N	Results	Estimated absolute difference in effect			Estimated absolute difference in effect			Description of methods used for estimation
				Difference	95% CI	P value	HR/OR/RR	95% CI	P value	
Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Placebo	21	0,00							Angivet i artiklen
	Botulinum toxin type A	20	0,00							

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkninger

Der sås generelt få bivirkninger i dette studie, og uden forskel på botulinum toxin type A og placebo.

### 5.3.3 Komparative analyser klinisk spørgsmål 3

#### Overordnet konklusion

Sammenlignet med botulinum toxin type A (Botox) i klinisk spørgsmål 3 er erenumab signifikant bedre på flere endepunkter, og nogle når kriteriet for mindste klinisk relevante forskel (procentuel reduktion af MMD,  $\geq 50\%$  respons og procentuel reduktion af dage med akutmedicin). Dette gælder specielt for erenumab 140 mg.

Der er ingen endepunkter i den komparative analyse, hvor Botox er signifikant bedre end eller viser positive tendenser sammenlignet med erenumab.

På baggrund af Medicinrådets protokol er data udtrukket fra publicerede artikler efter en litteratursøgning, hvor studier med placebo er udtrukket. Ifølge protokollen er studier med under 12 ugers data ikke inkluderet. For klinisk spørgsmål 3 blev kun fundet få studier, og det er værd at bemærke, at studier med botulinum toxin type A (PREEMPT 1 og 2, samt et lille studie med ophørsrater) var på 6 måneder, hvorimod erenumab-studiet var på 3 måneder. Der er derfor ikke opdeling mellem studie-varighed i analyser for klinisk spørgsmål 1. Der er ligeledes foretaget beregninger for random effects- og fixed effects-modeller, men givet at data stammer fra randomiserede forsøg, er hovedanalysen baseret på random effects-modellen. Det bemærkes, at fixed effects-modellerne viser statistisk signifikante resultater i flere tilfælde.

Meta-analyse (Appendix 6) på tværs af doser for komparatorerne blev udført inden indirekte sammenligning. Der kan argumenteres for, at der kan være dosis-respons også for komparatorene, men efter dialog med Medicinrådet blev det besluttet at se på komparatorerne på tværs af doser, da forskelle i højere grad var studie- end dosis-specifikke.

En oversigt over studier inkluderet i besvarelse af klinisk spørgsmål 3 kan ses i [Tabel 41](#). HIT-6 data for erenumab er fra et kongres abstract[13]. Uden disse, ville ingen data for HIT-6 kunne præsenteres, men det er ikke fra en peer-reviewed artikel.

Endelig skal det nævnes at den kvalitative gennemgang af bivirkninger i sagens natur gennemgås kvalitativt i kapitlet efter dette.

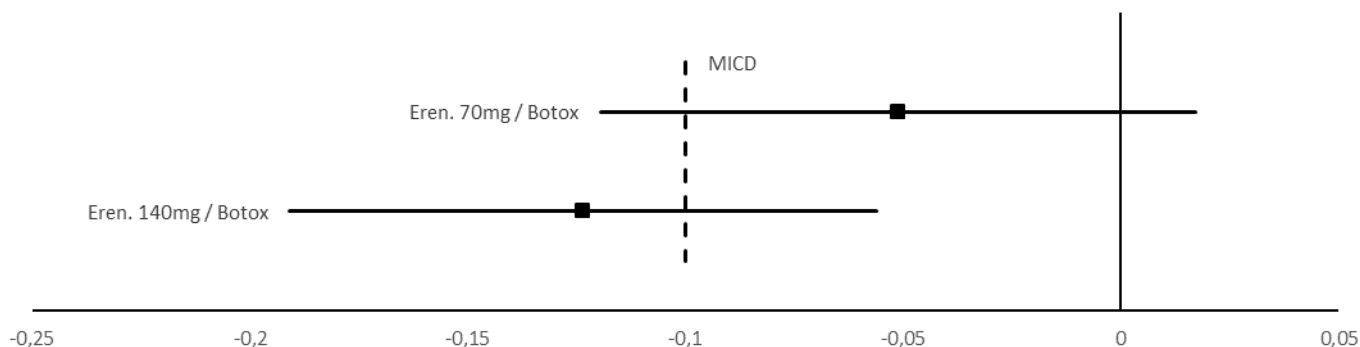
#### *Komparative analyser på effektmål*

I det følgende er først præsenteret resultatet af en indirekte, kvalitativ sammenligning for fem effektmål, baseret på data fra litteratursøgningen. Dernæst er tilføjet resultaterne for en Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC), hvori der er foretaget yderligere beregninger på data på individ-niveau på data for erenumab for at matche Botox.

##### *5.3.3.1 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage*

Af analysen fremgår det, at der er en absolut forskel mellem erenumab og botulinum toxin type A. Sammenligningen for erenumab 70 mg er ikke statistisk signifikant mens den for erenumab 140 mg versus botulinum toxin type A er statistisk signifikant. I sidstnævnte overgår estimerne MICD (10%-point).

**FIGUR 11 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE (KLIN. SPG. 3)**

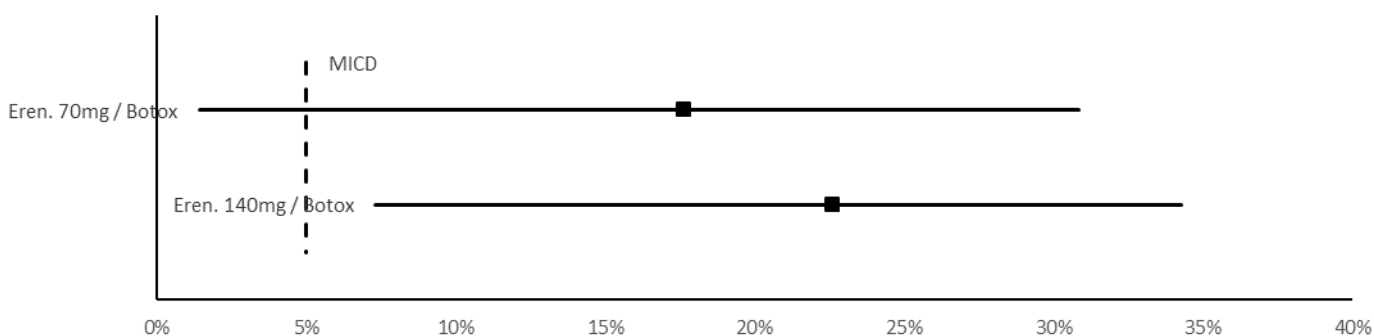


Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

### 5.3.3.2 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage

Af analysen fremgår det, at der er en større andel der opnår en 50% reduktion i månedlige migrænedage sammenlignet med botulinum toxin type A. Begge sammenligninger er statistisk signifikante. Punkt-estimerne er højere end MICD og i tilfældet med erenumab 140 mg versus botulinum toxin type A er det samme gældende for hele konfidens-intervallet.

**FIGUR 12 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE (KLIN. SPG. 3)**

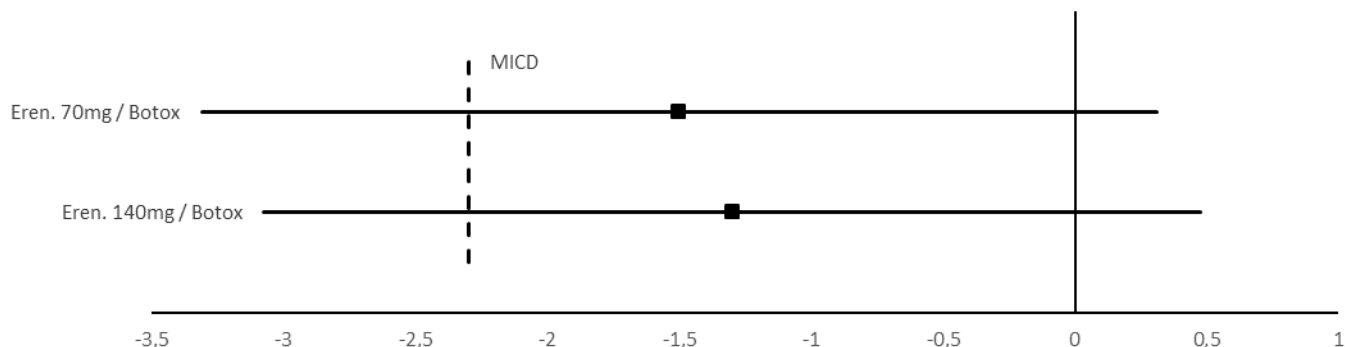


Positive værdier (til højre i figuren) er udtryk for en større sandsynlighed for at opnå 50% i MMD-reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

### 5.3.3.3 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6

Af analysen fremgår det, at der er en større ændring i HIT-6 (et mål for påvirkning af livskvaliteten grundet hovedpine) i erenumab-armene end i botulinum toxin type A, omend ingen af de to sammenligninger er statistisk signifikante. Punkt-estimerne er ikke i stand til at overgå MICD på 2,3 som er målet i kronisk migræne (en MICD på 1,5 havde været tilstrækkeligt i episodisk migræne, hvor botulinum toxin type A imidlertid ikke er godkendt).

**FIGUR 13 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6 (KLIN. SPG. 3)**

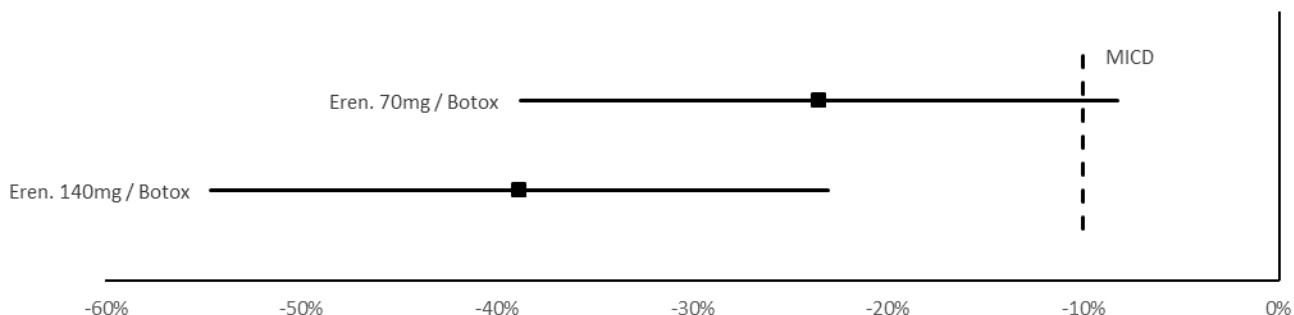


Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en relativ forbedring i livskvalitet som følge af hovedpine-påvirkning hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.3.3.4 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned

Af analysen fremgår det, at der for erenumab er en statistisk signifikant større reduktion i dage med anfaldsbehandling versus komparatoren. I begge tilfælde overgår punkt-estimatet MICD (10%-point). For 140 mg erenumab gælder det hele konfidens-intervallet.

**FIGUR 14 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED (KLIN. SPG. 3)**

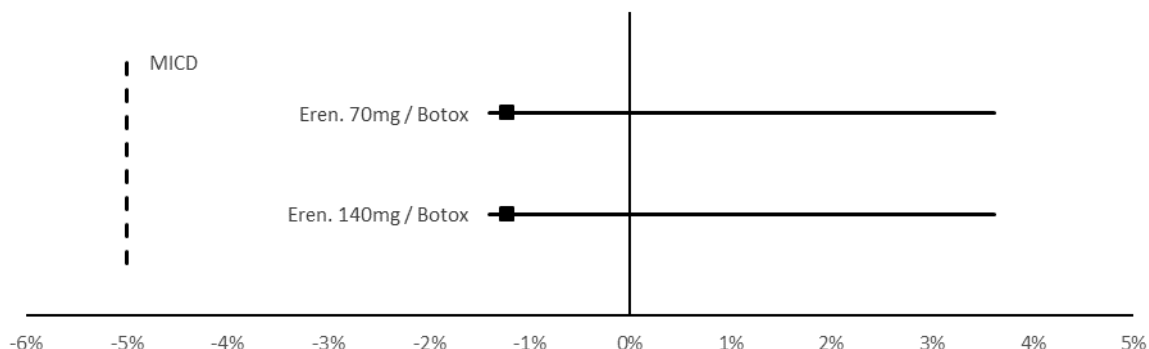


Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.3.3.5 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør

Af analysen fremgår det, at der for erenumab er en marginalt mindre andel af patienter, der ophører med behandling som følge af bivirkninger, men ingen af sammenligningerne til Botulinum toxin type A er signifikante, og reduktionen er under MICD (5%-point).

**FIGUR 15 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR (KLIN. SPG. 3)**



Negative værdier (til venstre i figuren) er udtryk for en større procentuel reduktion hos erenumab sammenlignet med komparator.

#### 5.3.3.6 Korrektion for baseline forskelle mellem erenumab og botulinum toxin type A (MAIC)

Da der sås relevante forskelle i baseline karakteristika i PREEMPT studierne med botulinum toxin type A sammenlignet med baseline karakteristika i 295-studiet med erenumab, udførte Novartis en Matching-Adjusted-Indirect-Comparison (MAIC), hvor der blev korrigeret for forskellene i baseline karakteristika.

MAIC analysen (data on file[75]) anvender individuelle patient data i mindst et studie til at matche baseline karakteristika rapporteret fra studier med anden behandling. Efter matching kan behandlingseffekt bedre sammenlignes på tværs af balancerede studiepopulationer. Metoden forudsætter tilgængelighed af patient data, hvilket er tilfældet for erenumab studierne.

Individuelle patient data var tilgængelige for erenumab 140 mg fra 295-studiet i kronisk migræne[10, 14]. For botulinum toxin type A var aggregerede data ekstraheret fra PREEMPT 1 og 2 studierne tilgængelige[46, 48].

Til MAIC analysen blev patienter fra 295-studiet med erenumab selekteret baseret på inklusions- og eksklusionskriterier i PREEMPT 1 og 2 studierne. Fra 295-studiet med erenumab blev udelukkende botulinum toxin type A naive patienter inkluderet i MAIC analysen, da PREEMPT 1 og 2 studierne ekskluderede patienter, som tidligere havde været behandlet med botulinum toxin type A.

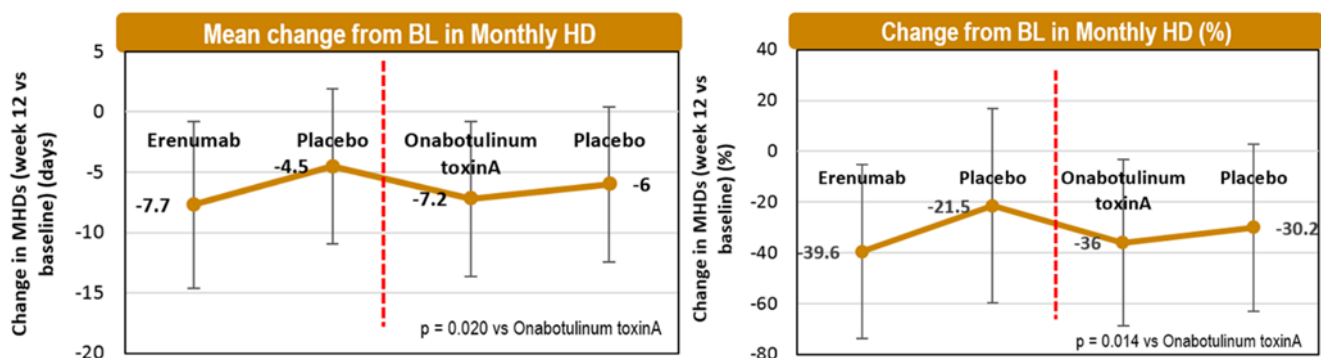
De matchede baseline karakteristika var alder, kaukasisk race, køn, BMI og månedlige hovedpinedage ved baseline.

Efter matching, sås signifikant større reduktion af absolut og procentvis ændring i månedlige hovedpinedage ved uge 12 og signifikant mindre behandlingsophør på grund af bivirkninger i erenumab gruppen sammenlignet med botulinum toxin type A.

Ved uge 12 var den gennemsnitlige reduktion fra baseline i antal hovedpinedage pr. måned signifikant større for erenumab (-7,7±6,9) sammenlignet med botulinum toxin type A (-7,2±6,4). Den gennemsnitlige relative forskel på erenumab og botulinum toxin type A på ændring af månedlige hovedpinedage var -2,0 (-3,8; -0,3) (p=0,020) – se figur.

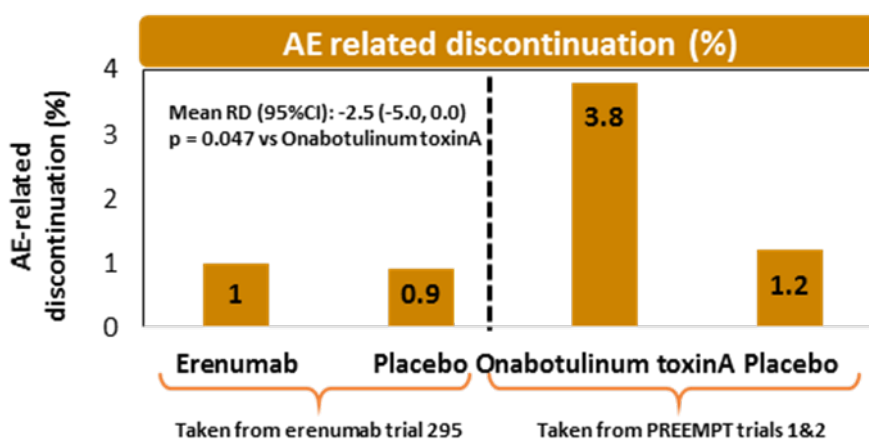
Ved uge 12 sås tilsvarende en højere procentuel ændring fra baseline i månedlige hovedpinedage med erenumab (-39,6±34,2) sammenlignet med botulinum toxin type A (-36,0±32,8). Den gennemsnitlige (95% CI) relative forskel på erenumab og botulinum toxin type A på procentvis ændring i månedlige hovedpinedage var -12,3 (-22,0;-2,5) (p=0,014) – se figur nedenfor.

FIGUR 16 EFFEKTRESULTATER I MAIC ANALYSEN MED ERENUMAB OG BOTULINUM TOXIN TYPE A.



Signifikant færre patienter ophørte med behandlingen på grund af bivirkninger i erenumab gruppen sammenlignet med botulinum toxin type A gruppen (1,0% vs 3,8%) ( $p = 0,047$ ) – se figur nedenfor.

FIGUR 17 BEHANDLINGSOPHØR I MAIC ANALYSEN MED ERENUMAB OG BOTULINUM TOXIN TYPE A.



*Narrativ beskrivelse af bivirkninger etc.*

5.3.3.7 Sammenligning af indikation, bivirkninger, kontraindikationer, særlige advarsler, forsigtighedsregler og graviditet

Nedenstående oplysninger hentet fra de af Lægemiddelstyrelsen godkendte produktresuméer for erenumab[1] og botulinum toxin type A[76]. For både erenumab og botulinum toxin type A findes relevante European Public Assessment Reports [64, 77], hvis indhold stemmer godt overens med Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.

5.3.3.7.1.1 Indikationer

Erenumabs indikation er "Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned". Indikationen er således ikke begrænset til patienter, som har prøvet anden migræneprofylakse først – i modsætning til botulinum toxin type A's indikation, som er "Symptomlindring hos voksne

patienter, der opfylder kriterierne for kronisk migræne (hovedpine  $\geq 15$  dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage med migræne), og som har udvist utilstrækkeligt respons eller intolerans over for migræneprofylaktiske lægemidler”.

#### 5.3.3.7.1.2 Bivirkninger

Færre end 2% af erenumab patienterne og 3,8% af botulinum toxin type A patienterne mod 1,2% på placebo udgår af studierne på grund af bivirkninger.

De bivirkninger, der sås i de inkluderede studier var i overensstemmelse med de bivirkninger, som er beskrevet i de relevante produktresuméer.

#### Erenumab

Flere end 2.500 patienter (mere end 2.600 patientbehandlings år) er blevet behandlet med erenumab i de kliniske registreringsstudier. Af disse blev flere end 1.300 patienter eksponeret i mindst 12 måneder. Overordnet har man set samme bivirkningsprofil for erenumab behandling som placebo. Der synes ikke at være forskel på 70 og 140 mg.

Færre end 2% af erenumab patienterne udgår af studierne på grund af bivirkninger.

Der er ikke registreret ”Meget almindelige bivirkninger” på erenumab. Der er kun registreret meget få ”Almindelige bivirkninger” og ingen ”Ikke almindelige bivirkninger” for erenumab. De rapporterede bivirkninger for erenumab 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad.

Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.

#### Botulinum toxin type A

I kliniske studier med kronisk migræne var bivirkningsincidensen 26% efter første behandling med botulinum toxin type A, hvorefter den 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 de vare ved i flere måneder og i sjældne tilfælde endnu længere.

En poollet analyse af de 2 pivotale studier PREEMPT 1 og 2 med 1.384 migrænepatienter behandlet med enten botulinum toxin type A eller placebo viste, at bivirkninger forekom hos 62,4% af de aktivt behandlede patienter mod 51,7% på placebo.

Bivirkninger med en forekomst på  $\geq 5\%$  var nakkesmerter (8,7%) og muskelsvaghed (5,5%) i botulinum toxin type A-gruppen samt øvre luftvejsinfektioner (5,3%) i placebogruppen. De fleste bivirkninger var milde eller moderate. De behandlingsrelaterede bivirkninger udgjorde 29,4% hos de aktivt behandlede patienter mod 12,7% i placebogruppen. Alvorlige bivirkninger blev rapporteret for 4,8% af patienterne i botulinum toxin type A-gruppen mod 2,3% af patienterne i placebogruppen.

3,8% af botulinum toxin type A patienterne mod 1,2% på placebo udgår af studierne på grund af bivirkninger.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup[78] fremhæves følgende bivirkninger på botulinum toxin type A:

- De hyppigste bivirkninger er smerter på indstiksstedet, feber og influenzalignende symptomer, hængende øjenlåg, lokal muskelsvaghed, muskelsmerter, nakkesmerter og udslæt. Vigtigt: I meget sjældne tilfælde kan der opstå udtalt muskelsvaghed, synkebesvær og lungebetændelse pga. spredning af toksin. Søg læge.

#### Immunogenicitet

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

Dannelse af neutraliserende antistoffer mod botulinum toxin type A kan reducere virkningen af behandlingen ved at inaktivere toksinets biologiske aktivitet. Resultaterne fra nogle studier tyder på, at hvis botulinum toxin type A injiceres med kortere intervaller eller i højere doser, kan det føre til en større incidens af antistofdannelse. Når det skønnes passende, kan potentialet for dannelse af antistoffer minimeres ved at injicere den laveste virksomme dosis med de længste klinisk indicerede intervaller mellem injektionerne.

##### *5.3.3.7.1.3 Kontraindikationer*

Eneste kontraindikation for erenumab er overfølsomhed over for indholdsstof.

For botulinum toxin type A er kontraindikationer overfølsomhed over for indholdsstof eller flere af hjælpestofferne samt i tilfælde af infektion ved det påtænkte injektionssted.

##### *5.3.3.7.1.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler*

#### Erenumab

Der er kun beskrevet to patientgrupper i erenumab produktresuméet, som man skal være specielt opmærksom på:

- Patienter med visse kardiovaskulære sygdomme, da disse blev ekskluderet fra de kliniske studier
- Personer, der er overfølsomme over for latex.

#### Botulinum toxin type A

En lang række særlige advarsler og forsigtighedsregler er beskrevet for botulinum toxin type A. Der er rapporteret bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet, og somme tider dødelige. I nogle tilfælde var de forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant svækkelse. Symptomerne svarer til virkningsmekanismen for botulinum toxin type A og er rapporteret nogle timer til flere uger efter injektionen. Risikoen for disse symptomer er formentlig størst hos patienter, der har tilgrundliggende tilstande og samtidig sygdom, der disponerer dem for disse symptomer. Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan også opleve voldsom muskelsvækkelse.



Før indledning af behandling med botulinum toxin type A bør der tages højde for risk/benefit-forholdet hos den enkelte patient.

I Patientinformationen fra Dansk Hovedpinecenter i Glostrup (ref.) fremhæves følgende forsigtighedsregler på botulinum toxin type A:

- Du bør ikke modtage behandling, hvis du tidligere har reageret negativt på behandling med botulinum toxin type A, hvis du har en betændelse i et eller flere af de områder, hvor du skal have indsprøjtninger, hvis du er gravid eller ammer, eller hvis du lider af kroniske sygdomme, der giver muskelsvækkelse.

#### *5.3.3.7.1.5 Interaktioner*

Der findes ingen nævneværdige interaktioner for hverken erenumab eller botulinum toxin type A.

#### *5.3.3.7.1.6 Graviditet*

Der er utilstrækkelige data for erenumab eller botulinum toxin type A, hvorfor begge lægemidler bør undgås under graviditeten.

## 6 Andre overvejelser

### 6.1 Patienter i behandling med erenumab globalt

Ved udgangen af december 2018 var 165.000 patienter i behandling med erenumab på verdensplan. Langt hovedparten (ca. 155.000 patienter) i USA, hvor FDA godkendte erenumab nogle måneder før EMA. I Europa er der ca. 6.500 patienter i behandling med erenumab, heraf ca. 4.100 i Tyskland og ca. 770 i Norden (Norge: ca. 370, Finland: ca. 320 og Sverige: ca. 80).

### 6.2 Vurdering af erenumab i andre lande

Adskillige landes tilskudsmyndigheder vurderer lige nu erenumab, og der er i skrivende stund truffet positiv beslutning om finansiering af eller tilskud til erenumab i USA, Schweiz og Sverige.

Til information publicerede NICE i UK den 10. januar 2019 en foreløbig negativ vurdering af erenumab. Vi gør opmærksom på, at ca. 60% af de foreløbige vurderinger fra NICE er negative, men at ca. 2/3 af disse ender med en positiv anbefaling i den endelige rapport, som typisk følger 2-3 måneder senere. NICE skriver i deres pressemeddelelse: "The evidence shows that erenumab is a clinically effective treatment. However, the committee considered that the trial evidence doesn't fully reflect patients seen in clinical practice, nor does it include all the relevant comparators and outcomes." Sidstnævnte argument vil ikke være gældende i Danmark – jf. Medicinrådets foreslåede komparatorer og effektmål.

### 6.3 Udviklingen af erenumab

Udviklingen af erenumab er bl.a. sket på baggrund af et livslangt forskningsarbejde udført af en af verdens førende migræneforskere, Jes Olesen, der er professor i neurologi og stifter af Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk Klinik i Neurocentret, Rigshospitalet, samt hans kolleger.

En nyligt publiceret bog "Hovedpine. Nyt om mekanismer og behandling." af Jes Olsen (2018) beskriver Jes Olesen udviklingen af CGRP-hæmmere som erenumab således:

*"Først fik man mistanke om, at CGRP forekommer i øget koncentration under et migræneanfald i det blod, der løber væk fra hovedet. Det har vi senere vist næppe er tilfældet, men dengang troede vi på det. Kort efter viste vi, at når man giver CGRP i en blodåre, kan det udløse migræneanfald. Hermed var betydningen af dette stof klar, og da det kun virker på en enkelt receptor, gik industrien i gang med at udvikle stoffer, der blokerer den nævnte receptor, Det virkede, og det gør også antistoffer, der binder CGRP, og som kan gives forebyggende. Dette er et klart eksempel på mekanismebaseret medicinudvikling, og det forventes, at så godt som alle nye midler til migræne og andre former for hovedpine skal baseres på kendte sygdomsmekanismer."*

I forbindelse med EMAs godkendelse af erenumab i Europa udtalte Jes Olsen i en artikel i Dagens Pharma i juni 2018:

*"Det er en fantastisk dag. Aimovig er det første forebyggende migrænemiddel, der er designet til at virke mod migræne. Desuden kommer det praktisk talt uden bivirkninger."*

## 6.4 Igangværende studier med erenumab

- **Episodisk og kronisk migræne**
  - LIBERTY (EM)
    - Open-label forlængelse op til 3 år
  - 178 OLE (EM)
    - Open-label forlængelse op til 5 år
  - EMPOWER (EM)
    - RCT studie med samme setup som STRIVE studiet. Udføres i Asien, Sydamerika og Mellemøsten
  - SOC Cycling (EM)
    - Fase IV studie, hvor erenumab sammenlignes med orale forebyggende migræne lægemidler
  - Pædiatrisk migræne (EM og CM)
    - Fase III studier i børn mellem 6 og 17 år
  - China CM (CM)
    - RCT studie med samme studie setup som 295 studiet, men kun med 70 mg
- **Farmakokinetiske studier**
  - Fase I Low Frequency Dosing
    - Erenumab givet s.c. hver 3. måned
- **Nordisk Real-World-Evidence studie**
  - BECOME (peer-reviewed publikation i 2019)
    - Sygdomsbyrden for migrænepatienter er undersøgt i det globale BECOME studie. Studiet har inkluderet 2.462 migræne-patienter i 18 lande, deriblandt Danmark, som inkluderede 316 patienter tilknyttet de danske hovedpine-klinikker på de offentlige sygehuse. Ud af disse havde 272 (85%)  $\geq 4$  migrænedage og 100 (32%) havde  $\geq 15$  migrænedage om måneden. Henholdsvis 214 (68%) og 169 (53%) af patienterne havde oplevet behandlingssvigt på henholdsvis  $\geq 2$  og  $\geq 3$  tidligere profylaktiske behandlinger. Årsagen til behandlingssvigt var såvel utilstrækkelig effekt (56%) som uacceptabel tolerabilitet (44%) (data on file [79]).
  - IMPROVE
    - Vurdering af antal månedlige migræne dage, andel af patienter der får 50% respons, antal patienter, der forsætter efter 3, 6, 9 og 12 måneders behandling samt sundhedsrelateret livskvalitet og tilfredshed med erenumab behandling
    - Studiet gennemføres i Danmark, Norge, Sverige, Portugal og Schweiz

## 7 Referencer

1. Produktresumé for Aimovig. 2018.
2. Linde M, Gustavsson A, Stovner L et al. The cost of headache disorders in Europe: The Eurolight project. *Eur. J. Neurol.* 2012; 19(5):703–711.
3. Feigin V, Abajobir A, Abate K et al. Global, regional, and national burden of neurological disorders during 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Neurol.* 2017; 16(11):877–897.
4. Flachs E, Eriksen L, Koch M et al. Sygdomsbyrden i Danmark - sygdomme, Sundhedsstyrelsen, 2015. doi:10.1017/CBO9781107415324.004.
5. Bendtsen L, Schytz H. Migræne behandling. Neurologisk National Behandlingsvejledning. 2017.
6. Jackson J, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum Toxin A for Prophylactic Treatment. *JAMA* 2012; 307(16):1736–1745.
7. Bendtsen L, Hansen J, Maagaard R. Migræne. Promedicin. 2018.
8. Indsatser for Rationel Farmakoterapi. Rekommandationsliste: Forebyggelse af migræne. 2009.
9. Tepper S, Ashina M, Reuter U et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017; 16(6):425–434.
10. Ashina M, Tepper S, Brandes JL et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2018. doi:10.1177/0333102418788347.
11. Schwedt T, Reuter U, Tepper S et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J. Headache Pain* 2018. doi:10.1186/s10194-018-0923-6.
12. Dolezil D, Klatt J, Cheng S et al. Efficacy of erenumab in patients with chronic migraine achieving  $\geq 50\%$  response: Subgroup analysis of a double-blind, randomised study. *Cephalgia* 2018; 38(Suppl):S196-197.
13. Lanteri-Minet M, Buse D, Starling A et al. Patient-reported outcomes in chronic migraine patients with prior prophylactic treatment failure receiving placebo or erenumab: subgroup analysis of a pivotal randomised study. *Cephalgia* 2018; 38(Suppl):S124-126.
14. Tepper S, Diener H, Ashina M et al. Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. *Cephalgia* 2017; 37(Suppl):S33-34.
15. Goadsby PJ, Reuter U, Hallström Y et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377(22):2123–2132.
16. Buse DC, Lipton RB, Hallström Y et al. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. *Cephalgia* 2018; 38(10):1622–1631.
17. Goadsby PJ, Paemeleire K, Broessner G et al. Efficacy of erenumab in subjects with episodic migraine with prior preventive treatment failure(s). *Cephalgia* 2017; 37(1):13–14.

18. Brössner G, Reuter U, Bonner J et al. Efficacy outcomes in responder and non-responder patients with episodic migraine treated perenvtively with erenumab in STRIVE. *Cephalgia* 2018; 38(Suppl):S136-138.
19. Dodick DW, Ashina M, Brandes JL et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalgia* 2018; 38(6):1026–1037.
20. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet* 2018; 6736(18):1–9.
21. Goadsby P, Reuter U, Ferrari M et al. Effect of erenumab on patient-reported outcomes in patients with episodic migraine with 2-4 prior preventive treatment failures: Results from the LIBERTY study. *Cephalgia* 2018; 38(Suppl):S143-144.
22. Sun H, Dodick DW, Silberstein S et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(4):382–390.
23. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine. *Neurology* 2017; 89(12):1237–1243.
24. Diener H-C, Tfelt-Hansen P, Dahlöf C et al. Topiramate in migraine prophylaxis. *J. Neurol.* 2004; 251(8):943–950.
25. Diener HC, Föh M, Iaccarino C et al. Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: A randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. *Cephalgia* 1996; 16(6):441–447.
26. Stovner LJ, Linde M, Gravidahl GB et al. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalgia* 2014; 34(7):523–532.
27. Schrader H, Stovner L, Helde G et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. *Bmj* 2001; 322(January):1–5.
28. Tronvik E, Stovner LJ, Helde G, Sand T. Prophylactic Treatment of Migraine With an Angiotensin II Receptor Blocker. *Jama* 2003; 289(1):65–69.
29. Brandes JL, Saper JR, Diamond M et al. Topiramate for Migraine Prevention: A Randomized Controlled Trial. *J. Am. Med. Assoc.* 2004; 291(8):965–973.
30. Adelman J, Freitag FG, Lainez M et al. Analysis of safety and tolerability data obtained from over 1,500 patients receiving topiramate for migraine prevention in controlled trials. *Pain Med.* 2008; 9(2):175–185.
31. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalgia* 2007; 27(7):814–823.
32. Lipton RB, Silberstein S, Dodick D et al. Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. *Cephalgia* 2011; 31(1):18–30.
33. Mei D, Capuano A, Vollono C et al. Topiramate in migraine prophylaxis: A randomised double-blind versus placebo study. *Neurol. Sci.* 2004; 25(5):245–250.

34. Silberstein S, Lipton R, Dodick D et al. Efficacy and Safety of Topiramate for the Treatment of Chronic Migraine: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache* 2007; 47:170–180.
35. Silberstein S, Lipton R, Dodick D et al. Topiramate treatment of chronic migraine: A randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache* 2009; 49(8):1153–1162.
36. Silberstein SD, Hulihan J, Karim MR et al. Efficacy and Tolerability of Topiramate 200 mg / d in the Prevention of Migraine With / Without Aura in Adults : 12-Week Pilot Study. *Reproduction* 2006; 28:0–9.
37. Silberstein SD, Neto W, Schmitt M, Jacobs D. Topiramate in migraine prevention. *Arch. Neurol.* 2004; 61:490–495.
38. Storey JR, Calder CS, Hart DE, Potter DL. Topiramate in migraine prevention: A double-blind, placebo-controlled study. *Headache* 2001; 41(10):968–975.
39. Couch JR. Amitriptyline in the prophylactic treatment of migraine and chronic daily headache. *Headache* 2011; 51(1):33–51.
40. Gonçalves AL, Ferreira AM, Ribeiro RT et al. Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2016; 87(10):1127–1132.
41. Freitag F, Collins S, Carlson H et al. A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. *Neurology* 2002; 58(11):1652–1659.
42. 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):647–647.
43. Klapper J (on behalf of the DS in MPSG). Divalproex sodium in migraine prophylaxis: A dose-controlled study. *Cephalalgia* 1997; 17(2):103–108.
44. Mathew N, Saper J, Silberstein S et al. Migraine Prophylaxis With Divalproex. *Arch. Neurol.* 1995; 52:281–286.
45. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM et al. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(8):1289–1297.
46. Aurora S, Dodick D, Turkel C 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.
47. Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011; 51(9):1358–1373.
48. Diener HC, Dodick DW, Aurora SK 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):804–814.
49. Freitag FG, Diamond S, Diamond M, Urban G. Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008; 48(2):201–209.
50. EMA/CPMP/EWP/1776/99, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. 2010, 2 July :Rev.1.

51. Yang M, Rendas-Baum R, Varon S, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. *Cephalalgia* 2011; 31(3):357–367.
52. Bussone G, Diener H, Pfeil J, Schwalen S. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: A pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59(8):961–968.
53. Data on file: Matching-Adjusted Indirect Comparison of Efficacy and Safety Outcomes Between Erenumab and Topiramate in Episodic Migraine.“ Study Report By: Analysis Group, Inc. 2018.
54. Behandling med topiramat ( Topimax ). Patientinformation. Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet Glostrup. 2018.
55. Hepp Z, Bloudek L, Varon S. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence. *J. Manag. Care Pharm.* 2014; 20(1):22–33.
56. Hepp Z, Dodick D, Varon S et al. Adherence to oral migraine-preventive medications among patients with chronic migraine. *Cephalalgia* 2015; 35(6):478–488.
57. Hepp Z, Dodick D, Varon S et al. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 2017; 37(5):470–485.
58. Berger A, Bloudek L, Varon S, Oster G. Adherence with Migraine Prophylaxis in Clinical Practice. *Pain Pract.* 2012; 12(7):541–549.
59. Produktresumé for Selo-Zok, depottabletter. 2018.
60. Produktresumé for Propranolol ”DAK”, filmovertrukne tabletter. 2016.
61. Produktresumé for Atacand, tabletter. 2018.
62. Produktresumé for Lisinopril ”Sandoz”, tabletter. 2018.
63. Produktresumé for Topimax, filmovertrukne tabletter. 2018.
64. EPAR Aimovig. 2018.
65. Behandling med metoprolol. Patientinformation. Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet Glostrup. 2018.
66. Behandling med candesartancilexetil ( Atacand ). Patientinformation. Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet Glostrup. 2018.
67. Behandling med lisinopril ( Cardiostad ). Patientinformation. Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet Glostrup. 2018.
68. Produktresumé for Saroten, filmovertrukne tabletter. 2018.
69. Produktresumé Noritren, filmovertrukne tabletter. 2012.
70. Produktresumé Deprakine, enterotabletter. 2018.
71. Behandling med amitriptylin ( Saroten ). Patientinformation. Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet Glostrup. 2018.
72. Behandling med valproat ( Delepsine / Deprakine ). Patientinformation. Dansk Hovedpine Center, Rigshospitalet Glostrup. 2018.

73. Christensen J, Pedersen L, Sun Y et al. Association of Prenatal Exposure to Valproate and Other Antiepileptic Drugs With Risk for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA Netw. Open* 2019; 2(1):e186606.
74. Coeytaux R, Kaufman J, Chao R et al. 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):374–380.
75. Data on file. Consolidated Study Report - Comparison of Erenumab vs. OnabotulinumtoxinA for the Prevention of Chronic Migraine. Study Report By: Analysis Group Inc., 2018.
76. Produktresumé for BOTOX, pulver til injektionsvæske, opløsning 50, 100 og 200 Allergan-enheder. 2018.
77. Public Assessment Report for a Medicinal Product for Human Use. Botox. IE/H/0112/001-003 2000.
78. Behandling med botulinumtoksin ( Botox ). Patientinformation. Dansk Hovedpine Center. Rigshospitalet Glostrup. 2018.
79. Data on file. BECOME. Interim analysis (Denmark). 2018.
80. Bucher H, Guyatt G, Griffith L, Walter S. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 1997; 50(6):683–691.



## 8 Appendiks

### 8.1 Appendiks 1: Litteratursøgninger

Samtlige søgninger er lavet d. 19. december 2018 i både MEDLINE via PubMed og CENTRAL via Cochrane Library.

Søgninger i Pubmed og CENTRAL inkluderer artikler fra henholdsvis 1966 og 1943. Der er søgt uden tidsbegrænsning

Ud over de fundne artikler, er EPAR for erenumab konsulteret. Der findes ingen EPARs for komparatorer, ud over de, der vedrører bioekvivalens-studier. Derfor er danske produktresuméer for komparatorer også konsulteret.

#### 8.1.1 Søgestrategi klinisk spørgsmål 1

##### *Søgestreng*

##### MEDLINE via PubMed:

Migraine Disorders[MeSH Terms] or migraine

AND

prophyl\* OR prevent\*

AND

(erenumab[Supplementary Concept] OR erenumab OR Aimovig OR "AMG 334" OR AMG334 OR propranolol[MeSH Terms] OR propranolol OR Propal OR Inderal OR InnoPran OR Hemangeol OR metoprolol[MeSH Terms] OR metoprolol OR Bloxazoc OR Mepronet OR Metocar OR Metomylan OR Metopocor OR Metoprololsuccinat\* OR Selo-zok OR Zok-zid OR Lopressor OR Toprol\* OR lisinopril[MeSH Terms] OR lisinopril OR cardiostad OR zestril OR prinivil OR Qbrelis OR candesartan cilexetil[Supplementary Concept] OR candesartan[Supplementary Concept] OR "candesartan cilexetil" OR candesartan OR Atacand OR Candemox OR Candesartan\* OR Kairasec OR Kandrozid OR Topiramate[MeSH Terms] OR Topiramate\* OR topimax OR topiratore OR Topamax OR Trokendi OR Qudexy OR Topiragen)

AND

placebo

##### CENTRAL via Cochrane Library:

Her er anvendt samme søgestreng med den ændring, at der i søgningen fra "prophyl\* OR prevent\*" er tilføjet "OR prophylaxis", og følgende afgrænsninger er anvendt:

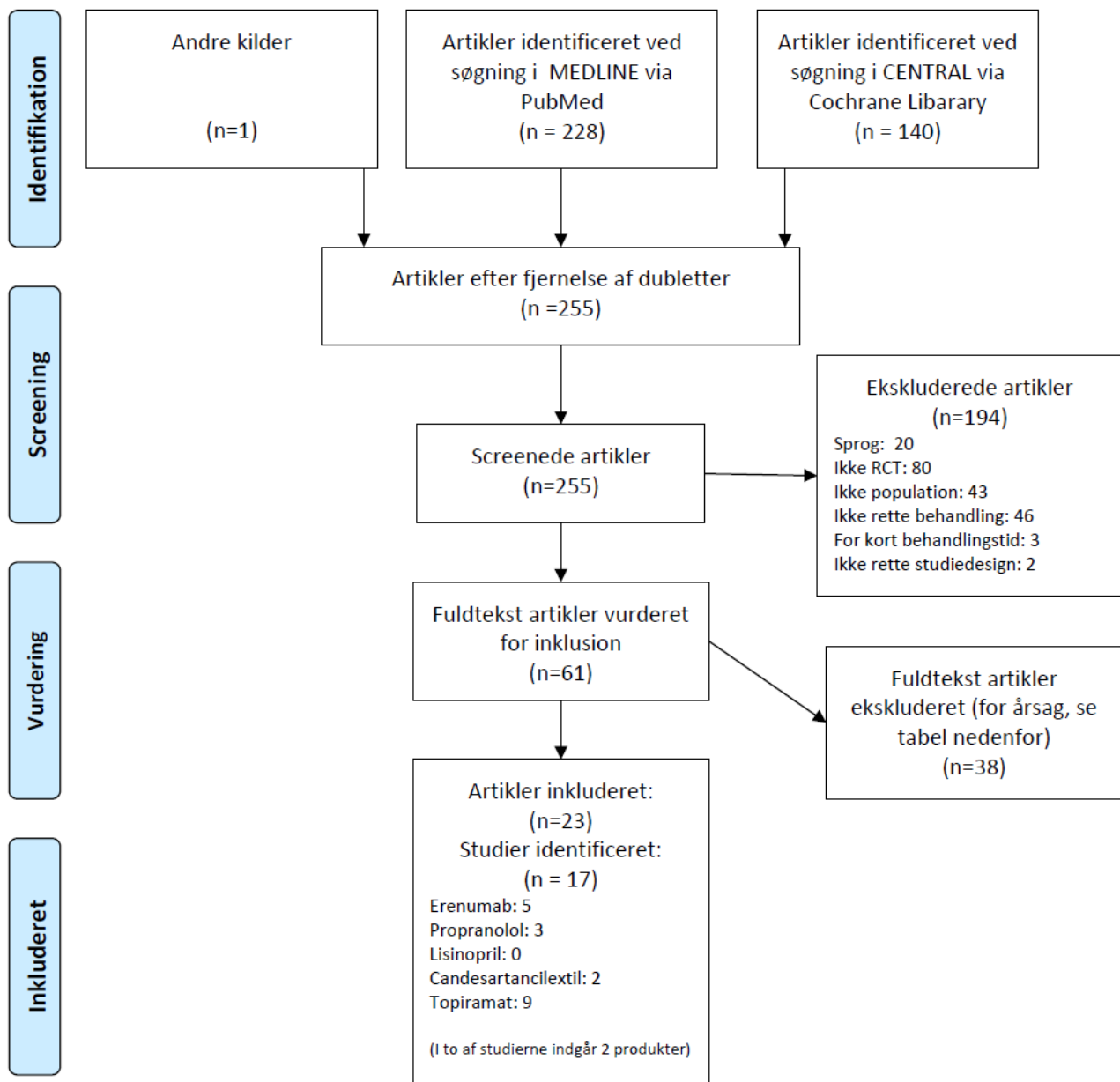
NOT:

conference abstract:pt OR review:pt OR NCT\*:au

TABEL 45 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER FOR KLINISK SPØRGSMÅL 1

<p><b>Inclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> Patienter med episodisk eller kronisk migræne. Patienter med flere end 4 månedlige anfald skal indgå i populationen.</p> <p>Intervention(s): Erenumab til prophylaktisk migrænebehandling</p> <p><b>Comparator(s):</b> Betablokkere (metoprolol/propranolol), lisinopril, candesartancilexetil eller topiramet til profylaktisk migrænebehandling</p> <p><b>Outcomes:</b> artiklen skal indeholde mindst ét kritisk eller vigtigt endepunkt.</p> <p><b>Study design:</b> Randomiserede, kontrollerede studier. Placebo skal indgå som selvstændig behandlingsarm. Data fra cross-over studier inkluderes hvis udvaskningsperioden har været tilstrækkelig (4 uger), og det er muligt at skelne hvor mange patienter, der har deltaget i hver behandlingsarm.</p> <p><b>Language restrictions:</b> engelsk eller dansk</p>
<p><b>Exclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> Ovennævnte inklusionskriterium er ikke opfyldt</p> <p>Intervention(s): Erenumab skal indgå</p> <p><b>Comparator(s):</b> Mindst én af ovennævnte komparatorer skal indgå</p> <p><b>Outcomes:</b> ingen kritiske eller vigtige endepunkter. Studier med behandlingsfase på mindre end 12 uger medtages ikke.</p> <p><b>Study design:</b> ikke RCT, ikke placebo-kontrolleret</p> <p><b>Language restrictions:</b> andre sprog end engelsk eller dansk</p>

**FIGUR 18 PRISMADIAGRAM FOR KLINISK SPØRGSMAÅL 1**



**TABEL 46 EKSKLUDEREDE STUDIER (KLINISK SPØRGSMÅL 1)**

Adelman JU et al. Cost-effectiveness of antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. <i>Headache</i> . 2002 Nov-Dec;42(10):978-83.	Sundhedsøkonomisk analyse baseret på RCT studier. Af baggrundsstudierne er Klapper 1997 med valproat relevant og medtaget i analyserne.
Andersson PG et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol —a comparison with placebo. <i>Cephalalgia</i> . 1983 Dec;3(4):207-12.	Kun 8 ugers behandling.
Brandes JL et al. Assessing the Ability of Topiramate to Improve the Daily Activities of Patients With Migraine. <i>Mayo Clin Proc</i> . 2006;81(10):1311-1319.	Ingen relevante endepunkter (HIT-6 er ikke med)
Brown JS et al. Cost-effectiveness of topiramate in migraine prevention: results from a pharmacoeconomic model of topiramate treatment. <i>Headache</i> . 2005 Sep;45(8):1012-22.	Sundhedsøkonomisk analyse baseret på 2 RCT studier, som er inkluderet i analyserne.
Bussone G et al. Topiramate 100 mg/day in migraine prevention: a pooled analysis of double-blind randomised controlled trials. <i>Int J Clin Pract</i> , August 2005, 59, 8, 961–968.	Pooled analyse. Studier er medtaget individuelt
Bussone G et al. Topiramate in migraine prophylaxis: data from a pooled analysis and open-label extension study. <i>Neurol Sci</i> (2006) 27:S159–S163.	Pooled analyse. Studier er medtaget individuelt
Børgesen SE. Treatment of migraine with propranolol. <i>Postgraduate Medical Journal</i> , 1976, 52 (Suppl. 4), 163-165.	Cross-over. Udvaskningsperiode ikke specificeret. Ingen relevante endepunkter, incl MMD
Børgesen SE et al. Prophylactic treatment of migraine with propranolol. <i>A Clinical Trial. Acta Neurol. Scandinav.</i> 50, 651-656, 1974.	Ingen relevante endepunkter, incl MMD
de Tommaso M, et al. Effects of levetiracetam vs topiramate and placebo on visually evoked phase synchronization changes of alpha rhythm in migraine. <i>Clinical Neurophysiology</i> 2007;118:2297–2304	Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage
Diamond M et al. Topiramate Improves Health-Related Quality of Life When Used to Prevent Migraine. <i>Headache</i> 2005;45:1023-1030.	Ingen relevante endepunkter. HIT 6 er ikke med
Diener HC et al. Utility of topiramate for the treatment of patients with chronic migraine in the presence or absence of acute medication overuse. <i>Cephalalgia</i> . 2009 Oct;29(10):1021-7.	Review artikel baseret på 2 RCT studier, som er med i analysen.
Dodick DW et al. The Impact of Topiramate on Health-Related Quality of Life Indicators in Chronic Migraine. <i>Headache</i> 2007;47:1398-1408.	Ingen relevante endepunkter. HIT 6 er ikke med
Edwards KR et al. Topiramate in the Preventive Treatment of Episodic Migraine: A Combined Analysis From Pilot, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. <i>CNS Spectr</i> 2003;8(6):428-432.	Pooled analyse af 2 små studier, hvor det ene er upubliceret. Det andet er præsenteret i ansøgningen (Storey 2001).
Forssman B et al. Propranolol for Migraine Prophylaxis. <i>Headache</i> 16:238-245.	Ingen relevante endepunkter
Freitag FG et al. Analysis of Pooled Data From Two Pivotal Controlled Trials on the Efficacy of Topiramate in the Prevention of Migraine. <i>JAOA</i> 2007;107,7:251-258.	Pooled analyse af Brandes og Diener. Ingen relevante endepunkter
Gupta P et al. Low-Dose Topiramate Versus Lamotrigine in Migraine Prophylaxis (The Lotolamp Study). <i>Headache</i> 2007;47:402-412.	Ikke placebo-kontrolleret
Johnson RH et al. Comparison of mefenamic acid and propranolol with placebo in migraine prophylaxis. <i>Acta Neurol Scand.</i> , 1986;73:490-492.	Crossover studie uden washout. Resultater fra første periode er ikke angivet særskilt
Kangasniemi P et al. Classic migraine: Effective prophylaxis with metoprolol. <i>Cephalalgia</i> 1987;7:31-38.	8 ugers behandlingsfase
Kaniecki RG. A Comparison of Divalproex With Propranolol and Placebo for the Prophylaxis of Migraine Without Aura. <i>ArchNeurol</i> . 1997;54:1141-1145.	Placebo indgik kun i baseline fasen. Ingen kritiske eller vigtige endepunkter.
Lainez MJA et al. Time course of adverse events most commonly associated with topiramate for migraine prevention. <i>European Journal of Neurology</i> 2007, 14: 900–906.	Pooled analyse – time course for AE for topiramate
Limmroth V et al. Topiramate in patients with episodic migraine: reducing the risk for chronic forms of headache. <i>Headache</i> . 2007 Jan;47(1):13-21.	Pooled analyse af 3 RCT, som alle er med i analysen.

Lofland JH, et al. Impact of Topiramate Migraine Prophylaxis on Workplace Productivity: Results from Two US Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Trials. J Occup Environ Med. 2007;49:252-257	Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage
Mathew NT. Prophylaxis of Migraine and Mixed Headache. A Randomized Controlled Study. Headache 21:105-109, 1981.	Blandet migræne- og hovedpine-population, og ingen relevante endepunkter
Mikkelsen B et al. Prophylactic treatment of migraine with tolfenamic acid, propranolol and placebo. Acta Neurol Scand., 1986;73:423-427.	Cross over, ingen relevante endepunkter. Withdrawal kan ikke bruges, da n ikke kendes.
Pradalier A et al. Long-acting propranolol in migraine prophylaxis: results of a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia 1989;9:247-53.	Ingen relevante endepunkter. Withdrawal kan ikke bruges, da 9 ud af 14 var lost to followup
Rao BS et al. A Double Blind Controlled Study of Propranolol and Cyproheptadine in Migraine Prophylaxis. Neurol India, 2000; 48 : 223-226.	Ingen relevante endepunkter, incl. migrænedage.
Sargent J et al. A Comparison of Naproxen Sodium to Propranolol Hydrochloride and a Placebo Control for the Prophylaxis of Migraine Headache. Headache 25:320-324, 1985.	Ingen relevante endepunkter, incl. migrænedage.
Schrader H et al. Prophylactic treatment of migraine with angiotensin converting enzyme inhibitor (lisinopril): randomised, placebo controlled, crossover study. BMJ 2001; 322,6:1-5.	Crossover. Wash-out perioden er kun 2 uger mellem de dobbelt-blinde behandlingsperioder.
Silberstein SD, et al. The impact of migraine on daily activities: effect of topiramate compared with placebo. Current Medical Research and Opinion, 2006;22(6):1021-1029	Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage
Siniatchkin M et al. Central mechanisms of controlled-release metoprolol in migraine: a double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007 Sep;27(9):1024-32.	Ikke relevant endepunkt (contingent negative variation (CNV), migrænefrekvens).
Standnes B. The prophylactic effect of timolol versus propranolol and placebo in common migraine: beta-blockers in migraine. Cephalalgia 1982;2:165-70.	Ingen relevante endepunkter. Ingen baseline for hovedpinedage.
Steiner TJ et al. Metoprolol in the Prophylaxis of Migraine: Parallel-Groups Comparison with Placebo and Dose-Ranging Follow-Up. Headache 1988;28:15-23.	Kun 2 måneders behandling
Stensrud P, Sjaastad O. Short-term clinical trial of phopropranolol in racemic form (Inderal), D-propranolol and placebo in migraine. Acta Neurol Scand. 1976 Mar;53(3):229-32.	Ikke relevante endepunkter (beta-blokerende effekt af to former af propranolol), migræneanfald pr. måned. Cross-over studie med to 4 ugers perioder og 1 uges washout imellem.
Taylor FR. A Comparison of the Two Evidence-based Drug Therapies for Chronic Migraine. Curr Pain Headache Rep (2011) 15:153-156.	Ikke placebo-kontrolleret
Tfelt-Hansen P et al. Timolol vs propranolol vs placebo in common migraine prophylaxis: a double-blind multicenter trial. Acta Neurol Scand., 1984;69:1-8.	Cross-over , ingen washout periode. Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage.
Widerøe T et al. Propranolol in the Treatment of Migraine. British Medical Journal, 1974, 2, 699-701.	Cross-over. Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage
Ziegler DK et al. Migraine Prophylaxis: A Comparison of Propranolol and Amitriptyline. Arch Neurol 1987;44:486-489.	Cross-over. Behandlingstid per fase kun 4 uger.
Ziegler DK et al. Propranolol and amitriptyline in prophylaxis of migraine. Pharmacokinetic and therapeutic effects. Arch Neurol. 1993 Aug;50(8):825-30.	Ike relevante endepunkter relateret til sammenhæng mellem blodniveau af lægemiddel og effekt på hovedpine/migræne målt på headache scores.

## 8.1.2 Søgestrategi klinisk spørgsmål 2

### *Søgestreng*

#### MEDLINE via PubMed:

Migraine Disorders[MeSH Terms] or migraine

AND

prophyl\* OR prevent\*

AND

(erenumab[Supplementary Concept] OR Erenumab OR aimovig OR "AMG 334" OR AMG334 OR Amitriptyline[MeSH Terms] OR Amitriptylin\* OR saroten OR Elavil OR Endep OR Vanatrip OR Nortriptyline[MeSH Terms] OR Nortriptylin\* OR Noritren OR Pamelor OR Aventyl OR Valproic Acid[MeSH Terms] OR Valproat\* OR Delepsine OR Deprakine OR Orfiril OR valproic OR depakene OR depacon OR Stavzor)

AND

placebo

#### CENTRAL via Cochrane Library:

Her er anvendt samme søgestreng med den ændring, at der i søgningen fra "prophyl\* OR prevent\*" er tilføjet "OR prophylaxis", og følgende afgrænsninger er anvendt:

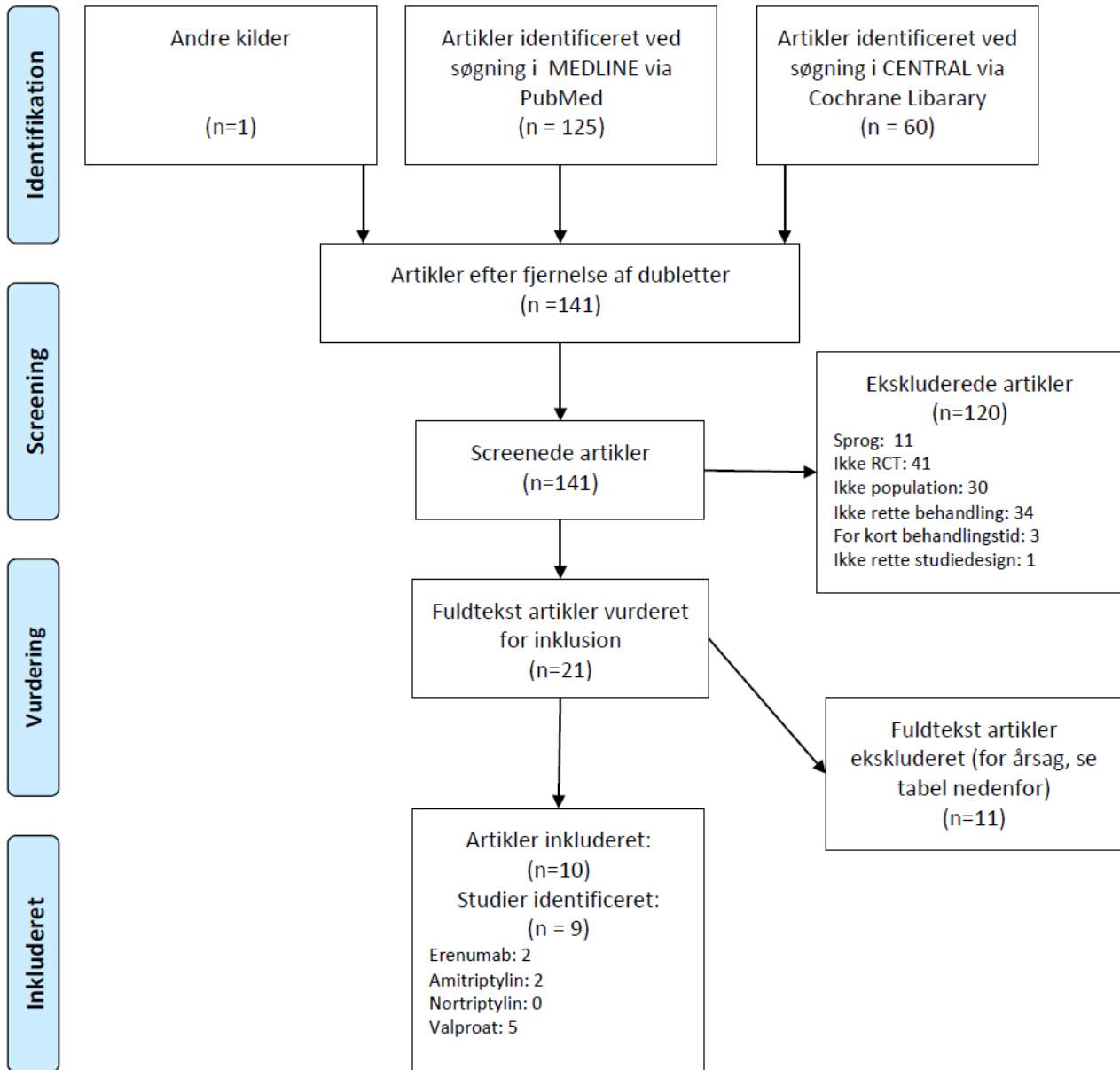
NOT:

conference abstract:pt OR review:pt OR NCT\*:au

TABEL 47 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER FOR KLINISK SPØRGSMÅL 2

<p><b>Inclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> Patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger. For komparatorer, hvor der ikke findes studier begrænset til patienter med behandlingssvigt på to eller flere tidligere profylaktiske behandlinger for denne population, er studier, som i øvrigt opfylder inklusionskriteriet, medtaget.</p> <p><b>Intervention(s):</b> Erenumab til profylaktisk migrænebehandling</p> <p><b>Comparator(s):</b> TCA (amitriptylin/nortriptylin) eller valproat til profylaktisk migrænebehandling</p> <p><b>Outcomes:</b> artiklen skal indeholde mindst ét kritisk eller vigtigt endepunkt.</p> <p><b>Study design:</b> Randomiserede, kontrollerede studier. Placebo skal indgå som selvstændig behandlingsarm. Data fra cross-over studier inkluderes hvis udvaskningsperioden har været tilstrækkelig (4 uger), og det er muligt at skelne hvor mange patienter, der har deltaget i hver behandlingsarm.</p> <p><b>Language restrictions:</b> engelsk eller dansk</p>
<p><b>Exclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> Ovennævnte inklusionskriterium er ikke opfyldt</p> <p><b>Intervention(s):</b> Erenumab skal indgå</p> <p><b>Comparator(s):</b> Mindst én af ovennævnte komparatorer skal indgå</p> <p><b>Outcomes:</b> ingen kritiske eller vigtige endepunkter. Studier med behandlingsfase på mindre end 12 uger medtages ikke.</p> <p><b>Study design:</b> ikke RCT, ikke placebo-kontrolleret</p> <p><b>Language restrictions:</b> andre sprog end engelsk eller dansk</p>

**FIGUR 19 PRISMADIAGRAM FOR KLINISK SPØRGSMÅL 2**





**TABEL 48 EKSKLUDEREDE STUDIER (KLINISK SPØRGSMÅL 2)**

Adelman JU et al. Cost-effectiveness of antiepileptic drugs in migraine prophylaxis. Headache. 2002 Nov-Dec;42(10):978-83.	Sundhedsøkonomisk analyse baseret på RCT studier. Af baggrundsstudierne er Klapper 1997 med valproat relevant og medtaget i analyserne.
Freitag FG. Divalproex sodium extended-release for the prophylaxis of migraine headache. Expert Opin. Pharmacother. (2003) 4(9):1573-1578.	Samme studie som Freitag 2003. Ingen yderligere data.
Gomersall JD et al. Amitriptyline in migraine prophylaxis. Changes in pattern of attacks during a controlled clinical trial. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1973 Aug;36(4):684-90.	Cross-over. Endepunkterne er effekt på forskellige parametre af migræne-anfald. Wash-out ikke specificeret.
Green MW, et al. Effect of Divalproex on Metabolic Parameters Is Dose Related in Migraine Prophylaxis. Headache 2005;45:1031-1037	Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage
Kaniecke RG. A Comparison of Divalproex With Propranolol and Placebo for the Prophylaxis of Migraine Without Aura. ArchNeurol. 1997;54:1141-1145.	Placebo indgik kun i baseline fasen. Ingen kritiske eller vigtige endepunkter. Behandlingsarm er ikke specificeret for behandlingsophør pga bivirkninger
Mathew NT. Antiepileptic Drugs in Migraine Prevention. Headache 2001. November/December Suppl:18-24.	Ingen kritiske eller vigtige endepunkter, heriblandt migrænedage.
Mathew NT. Prophylaxis of Migraine and Mixed Headache. A Randomized Controlled Study. Headache 21:105-109, 1981.	Blandet migræne- og hovedpine-population, og ingen relevante endepunkter
Sadeghian H et al. Comparison of Levetiracetam and sodium Valproate in migraine prophylaxis: A randomized placebo-controlled study. Ann Indian Acad Neurol. 2015 Jan-Mar; 18(1): 45-48.	Ingen kritiske eller vigtige endepunkter, heriblandt migrænedage.
Yurekli VA et al. The effect of sodium valproate on chronic daily headache and its subgroups. J Headache Pain. 2008 Feb;9(1):37-41.	Ingen relevante endepunkter (VAS og pain frequency) Migrænepatienter udgør kun en subgruppe af de inkluderede patienter.
Ziegler DK et al. Migraine Prophylaxis A Comparison of Propranolol and Amitriptyline. Arch Neurol 1987;44:486-489.	Cross-over studie. Ingen placebo-kontrollerede data ved uge 12. Behandlingstid per fase kun 4 uger.
Ziegler DK et al. Propranolol and Amitriptyline in Prophylaxis of Migraine Pharmacokinetic and Therapeutic Effects. Arch Neurol. 1993;50:825-830.	Cross-over studie – ingen placebo-kontrollerede data ved uge 12. Ingen kritiske eller vigtige endepunkter, incl migrænedage.

### 8.1.3 Søgestrategi klinisk spørgsmål 3

#### *Søgestreng*

##### MEDLINE via PubMed:

Migraine Disorders[MeSH Terms] or migraine

AND

prophyl\* OR prevent\*

AND

(erenumab[Supplementary Concept] OR Erenumab OR aimovig OR "AMG 334" OR AMG334 OR Botulinum Toxins, Type A[MeSH Terms] OR Botulinum\* OR Azzalure OR Botox OR Dysport OR Vistabel OR Xeomin OR onabotulinumtoxinA OR onabotulinum)

AND

placebo

##### CENTRAL via Cochrane Library:

Her er anvendt samme søgestreng med den ændring, at der i søgningen fra "prophyl\* OR prevent\*" er tilføjet "OR prophylaxis", og følgende afgrænsninger er anvendt:

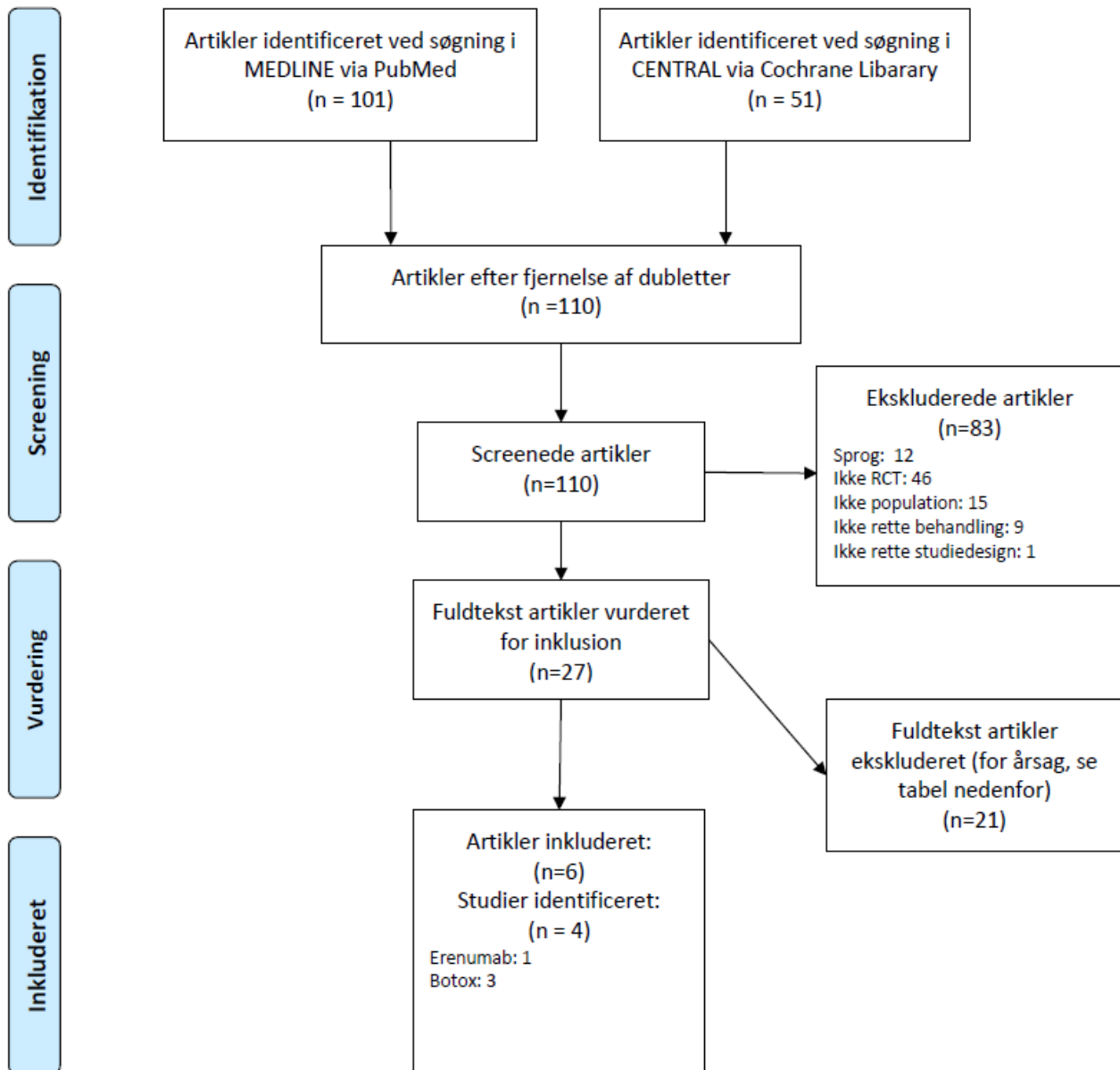
NOT:

conference abstract:pt OR review:pt OR NCT\*:au

TABEL 49 INKLUSIONS- OG EKSKLUSIONSKRITERIER FOR KLINISK SPØRGSMÅL 3

<p><b>Inclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> 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. For Botox, hvor der ikke findes studier begrænset til patienter med behandlingssvigt på to eller flere tidligere profylaktiske behandlinger for denne population, er studier, som i øvrigt opfylder inklusionskriteriet, medtaget.</p> <p><b>Intervention(s):</b> Erenumab til propylaktisk migrænebehandling</p> <p><b>Comparator(s):</b> Botox til profylaktisk migrænebehandling</p> <p><b>Outcomes:</b> artiklen skal indeholde mindst ét kritisk eller vigtigt endepunkt.</p> <p><b>Study design:</b> Randomiserede, kontrollerede studier. Placebo skal indgå som selvstændig behandlingsarm. Data fra cross-over studier inkluderes hvis udvaskningsperioden har været tilstrækkelig (4 uger), og det er muligt at skelne hvor mange patienter, der har deltaget i hver behandlingsarm.</p> <p><b>Language restrictions:</b> engelsk eller dansk</p>
<p><b>Exclusion criteria</b></p>	<p><b>Population:</b> Ovennævnte inklusionskriterium er ikke opfyldt</p> <p><b>Intervention(s):</b> Erenumab skal indgå</p> <p><b>Comparator(s):</b> Mindst én af ovennævnte komparatorer skal indgå</p> <p><b>Outcomes:</b> ingen kritiske eller vigtige endepunkter. Studier med behandlingsfase på mindre end 12 uger medtages ikke.</p> <p><b>Study design:</b> ikke RCT, ikke placebo-kontrolleret</p> <p><b>Language restrictions:</b> andre sprog end engelsk eller dansk</p>

**FIGUR 20 PRISMADIAGRAM FOR KLINISK SPØRGSMÅL 3**



**TABEL 50 EKSKLUDEREDE ARTIKLER (KLINISK SPØRGSMÅL 3)**

Aurora SK et al. OnaBotulinum toxin type A for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. <i>Acta Neurol Scand</i> 2014; 129: 61–70.	Pooled analyse. Indeholder ikke kritiske eller vigtige endepunkter
Cady R et al. Botulinum toxin type A as Migraine Preventive Treatment in Patients Previously Failing Oral Prophylactic Treatment Due to Compliance Issues. <i>Headache</i> 2008;48:900-913.	Ikke CM
Cady R et al. An exploratory study of salivary calcitonin gene-related peptide levels relative to acute interventions and preventative treatment with onabotulinumtoxinA in chronic migraine. <i>Headache</i> . 2014 Feb;54(2):269-77.	Migraine headache days er med som endepunkt, men er ikke kvantificerbart. Ingen yderligere relevante endepunkter.
Chankrachang S et al. Prophylactic Botulinum toxin type A Complex (Dysport®) for Migraine Without Aura. <i>Headache</i> 2011;51:52-63.	Ikke CM
Chen S et al. OnaBotulinum toxin type A: Preventive Treatment for Chronic Migraine. <i>Curr Pain Headache Rep</i> (2011) 15:4–7.	Effekt data ikke specificeret (kun om forskellen er signikant)
de Tommaso M, et al. Effects of OnabotulintoxinA on Habituation of Laser Evoked Responses in Chronic Migraine. <i>Toxins</i> 2016; 8,163	Ingen relevante endepunkter, incl migrænedage
Diener H et al. Pooled analysis of the safety and tolerability of onaBotulinum toxin type A in the treatment of chronic migraine. <i>European Journal of Neurology</i> 2014, 21: 851–859.	Pooled analyse. Indeholder ikke kritiske eller vigtige endepunkter
Dodick W et al. OnaBotulinum toxin type A for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. <i>Headache</i> 2010;50:921-936.	Pooled analyse. Indeholder ikke kritiske eller vigtige endepunkter
Dodick W et al. Botulinum toxin type A for the Prophylaxis of Chronic Daily Headache: Subgroup Analysis of Patients Not Receiving Other Prophylactic Medications: A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study. <i>Headache</i> 2005;45:315-324.	Ikke CM (kronisk daglig hovedpine)
Evers S et al. Botulinum toxin type A in the prophylactic treatment of migraine – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Cephalalgia</i> , 2004, 24, 838–843.	Ikke CM
Hollanda L et al. Botulinum toxin type A for cephalic cutaneous allodynia in chronic migraine: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. <i>Neurology International</i> 2014; 6:5133 (70-73).	Ikke rette population.
Hou M et al. Acupoint Injection of OnaBotulinum toxin type A for Migraines. <i>Toxins</i> 2015, 7, 4442-4454.	EM og CM kan ikke adskilles
Lipton RB et al. OnaBotulinum toxin type A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. <i>Neurology</i> 2011;77:1465–1472.	Pooled analyse. Indeholder ikke kritiske eller vigtige endepunkter
Lipton RB et al. OnaBotulinum toxin type A improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program 2016. <i>Cephalalgia</i> 2016, Vol. 36(9) 899–908.	Pooled analyse. Indeholder ikke kritiske eller vigtige endepunkter
Matharu M et al. The impact of onaBotulinum toxin type A on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. <i>The Journal of Headache and Pain</i> (2017) 18:78.	Pooled analyse på ikke relevant subgruppe
Millan-Guerrero RO et al. Subcutaneous histamine versus Botulinum toxin type A in migraine prophylaxis: a randomized, double-blind study. <i>European Journal of Neurology</i> 2009, 16: 88–94.	Ikke CM
Petri S et al. Botulinum toxin type A as Preventive Treatment for Migraine: A Randomized Double-Blind Study. <i>Eur Neurol</i> 2009;62:204–211.	Ikke CM
Relja M et al. A multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study of multiple treatments of Botulinum toxin type A (BoNTA) for the prophylaxis of episodic migraine Headaches. <i>Cephalalgia</i> , 2007, 27, 492–503.	Ikke CM
Silberstein SD et al. Botulinum toxin type A for the Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Mayo Clin Proc.</i> 2005;80(9):1126-1137.	Ikke CM (men daglig hovedpine)
Silberstein SD et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onaBotulinum toxin type A treatment cycle: PREEMPT. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 2015; 86:996-1001	Pooled analyse. Indeholder ikke kritiske eller vigtige endepunkter
Taylor FR. A Comparison of the Two Evidence-based Drug Therapies for Chronic Migraine. <i>Curr Pain Headache Rep</i> (2011) 15:153–156.	Ikke CM

## 8.2 Appendiks 2: Hovedkarakteristika for inkluderede studier

Nedenstående tabeller viser hovedkarakteristika for de enkelte studier. Oplysningerne er hovedsageligt kopieret fra clinicaltrials.gov samt publikationerne og er således på engelsk.

### 8.2.1 Studier med erenumab

**TABEL 51 STUDIE 295 (CM, TEPPER 2017)**

Trial name	<b>A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Chronic Migraine Prevention</b>
NCT number	NCT02066415
Objective	To evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in the number of monthly migraine days in adults with chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Tepper S, et al. Lancet Neurol. 2017</b></p> <p>Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Ashina M, et al. Cephalalgia 2018</p> <p>Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. Schwedt T, et al. J Headache Pain 2018</p> <p>Efficacy of erenumab in patients with chronic migraine achieving ≥50% Response: Subgroup analysis of a double-blind, randomized study. Dolezil D, et al. MTIS 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018. Digital poster MTIS2018-110</p> <p>Patient-reported outcomes in chronic migraine patients with prior prophylactic treatment failure receiving placebo or erenumab: Subgroup analysis of a pivotal randomized study. Lanteri-Minet M, et al. MTIS 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. 2018. Digital poster MTIS2018-066</p> <p>Efficacy of erenumab for the treatment of patients with chronic migraine in presence of medication overuse. Tepper SJ, et al. 18th International Headache Congress, Vancouver, Canada, 07-10 Sep. 2017. Digital poster EO-01-013</p>
Study type and design	<p>This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 2 study. trial. Enrolled patients were assigned 3:2:2 to placebo, erenumab 70 mg or erenumab 140 mg monthly for 3 months (12 weeks) via interactive response technology. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment.</p> <p>Participants who completed the 12-week double-blind treatment phase of Study 20120295 were eligible to enroll in an open-label extension study (Study 20130255; NCT02174861). The study is completed.</p>
Follow-up time	<p>Patients were followed up for safety for 12 weeks after end of treatment.</p> <p>Results from the 12 week double-blind phase of the study are presented here.</p>
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of at least 5 attacks of migraine without aura and/or migraine with visual sensory, speech and/or language, retinal or brainstem aura.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>History of <math>\geq 15</math> headache days per month of which <math>\geq 8</math> headache days were assessed by the subject as migraine day.</li> <li><math>\geq 4</math> distinct headache episodes, each lasting <math>\geq 4</math> hours OR if shorter, associated with use of a triptan or ergot-derivative on the same calendar day based on the eDiary calculations.</li> <li>Demonstrated at least 80% compliance with the eDiary.</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of cluster headache or hemiplegic migraine headache</li> <li>Unable to differentiate migraine from other headaches</li> <li>Failed <math>&gt; 3</math> medication categories due to lack of efficacy for prophylactic treatment of migraine.</li> <li>Received botulinum toxin in head or neck region within 4 months prior to screening.</li> <li>Used a prohibited migraine prophylactic medication, device or procedure within 2 months prior to the start of the baseline phase</li> </ul>																																																																																								
Intervention	<p>656 patients were randomly assigned to placebo (n=281), erenumab 70 mg (n=188) and erenumab 140 mg (n=187). Participants received subcutaneous injections on day 1 and at weeks 4 and 8 by in the double-blind treatment phase.</p> <p>609 patients continued in the follow up study, where all patients received erenumab by subcutaneous injections. The study is completed.</p>																																																																																								
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=286)</th> <th>Erenumab 70 mg (n=191)</th> <th>Erenumab 140 mg (n=190)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (Years)</td> <td>42-1 (11-3)</td> <td>41-4 (11-3)</td> <td>42-9 (11-1)</td> </tr> <tr> <td>Range</td> <td>18-66*</td> <td>18-64</td> <td>18-64</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Women</td> <td>226 (79%)</td> <td>166 (87%)</td> <td>160 (84%)</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>60 (21%)</td> <td>25 (13%)</td> <td>30 (16%)</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>26-3 (5-1)</td> <td>26-0 (5-3)</td> <td>26-0 (5-4)</td> </tr> <tr> <td>Ethnicity</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>White</td> <td>268 (94%)</td> <td>176 (92%)</td> <td>184 (97%)</td> </tr> <tr> <td>Black or African American</td> <td>11 (4%)</td> <td>10 (5%)</td> <td>6 (3%)</td> </tr> <tr> <td>Asian</td> <td>4 (1%)</td> <td>4 (2%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Other †</td> <td>3 (1%)</td> <td>1 (&lt;1%)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Age at migraine onset (years)</td> <td>20-4 (10-0)</td> <td>21-1 (10-5)</td> <td>21-5 (10-6)</td> </tr> <tr> <td>Disease duration (years)</td> <td>22-2 (12-6)</td> <td>20-7 (12-8)</td> <td>21-9 (11-8)</td> </tr> <tr> <td>History of migraine with aura</td> <td>124 (43%)</td> <td>81 (42%)</td> <td>71 (73%)</td> </tr> <tr> <td>Medication overuse</td> <td>117 (41%)</td> <td>79 (41%)</td> <td>78 (41%)</td> </tr> <tr> <td>History of previous preventive treatment failure</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>No drug failures <math>\pm</math></td> <td>86 (30%)</td> <td>64 (34%)</td> <td>64 (34%)</td> </tr> <tr> <td>Failure of <math>&gt;1</math> drugs [</td> <td>200 (70%)</td> <td>127 (67%)</td> <td>126 (66%)</td> </tr> <tr> <td>Failure of <math>&gt;2</math> drugs [</td> <td>142 (50%)</td> <td>93 (49%)</td> <td>92(48%)</td> </tr> <tr> <td>Previous use of preventive drug topiramate</td> <td>150 (52%)</td> <td>89 (47%)</td> <td>97 (51%)</td> </tr> <tr> <td>Previous use of onabotulinum toxin</td> <td>65 (23%)</td> <td>50 (26%)</td> <td>43 (23%)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo (n=286)	Erenumab 70 mg (n=191)	Erenumab 140 mg (n=190)	Age (Years)	42-1 (11-3)	41-4 (11-3)	42-9 (11-1)	Range	18-66*	18-64	18-64	Sex				Women	226 (79%)	166 (87%)	160 (84%)	Men	60 (21%)	25 (13%)	30 (16%)	Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26-3 (5-1)	26-0 (5-3)	26-0 (5-4)	Ethnicity				White	268 (94%)	176 (92%)	184 (97%)	Black or African American	11 (4%)	10 (5%)	6 (3%)	Asian	4 (1%)	4 (2%)	0	Other †	3 (1%)	1 (<1%)	0	Age at migraine onset (years)	20-4 (10-0)	21-1 (10-5)	21-5 (10-6)	Disease duration (years)	22-2 (12-6)	20-7 (12-8)	21-9 (11-8)	History of migraine with aura	124 (43%)	81 (42%)	71 (73%)	Medication overuse	117 (41%)	79 (41%)	78 (41%)	History of previous preventive treatment failure				No drug failures $\pm$	86 (30%)	64 (34%)	64 (34%)	Failure of $>1$ drugs [	200 (70%)	127 (67%)	126 (66%)	Failure of $>2$ drugs [	142 (50%)	93 (49%)	92(48%)	Previous use of preventive drug topiramate	150 (52%)	89 (47%)	97 (51%)	Previous use of onabotulinum toxin	65 (23%)	50 (26%)	43 (23%)
	Placebo (n=286)	Erenumab 70 mg (n=191)	Erenumab 140 mg (n=190)																																																																																						
Age (Years)	42-1 (11-3)	41-4 (11-3)	42-9 (11-1)																																																																																						
Range	18-66*	18-64	18-64																																																																																						
Sex																																																																																									
Women	226 (79%)	166 (87%)	160 (84%)																																																																																						
Men	60 (21%)	25 (13%)	30 (16%)																																																																																						
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26-3 (5-1)	26-0 (5-3)	26-0 (5-4)																																																																																						
Ethnicity																																																																																									
White	268 (94%)	176 (92%)	184 (97%)																																																																																						
Black or African American	11 (4%)	10 (5%)	6 (3%)																																																																																						
Asian	4 (1%)	4 (2%)	0																																																																																						
Other †	3 (1%)	1 (<1%)	0																																																																																						
Age at migraine onset (years)	20-4 (10-0)	21-1 (10-5)	21-5 (10-6)																																																																																						
Disease duration (years)	22-2 (12-6)	20-7 (12-8)	21-9 (11-8)																																																																																						
History of migraine with aura	124 (43%)	81 (42%)	71 (73%)																																																																																						
Medication overuse	117 (41%)	79 (41%)	78 (41%)																																																																																						
History of previous preventive treatment failure																																																																																									
No drug failures $\pm$	86 (30%)	64 (34%)	64 (34%)																																																																																						
Failure of $>1$ drugs [	200 (70%)	127 (67%)	126 (66%)																																																																																						
Failure of $>2$ drugs [	142 (50%)	93 (49%)	92(48%)																																																																																						
Previous use of preventive drug topiramate	150 (52%)	89 (47%)	97 (51%)																																																																																						
Previous use of onabotulinum toxin	65 (23%)	50 (26%)	43 (23%)																																																																																						

	<table border="1"> <tr> <td>Baseline period</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine days</td> <td>18-2 (4-7)</td> <td>17-9 (4-4)</td> <td>17-8 (4-7)</td> </tr> <tr> <td>Monthly headache hours</td> <td>235-3 (126-1)</td> <td>223-6 (126-6)</td> <td>215-1 (123-5)</td> </tr> <tr> <td>Monthly headache days</td> <td>21-1 (3-9)</td> <td>20-5 (3-8)</td> <td>20-7 (3-8)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine attacks</td> <td>4-2 (1-7)</td> <td>4-5 (1-7)</td> <td>4-3 (1-6)</td> </tr> <tr> <td>Monthly acute migraine-specific drug use days</td> <td>9-5 (7-6)</td> <td>8-8 (7-2)</td> <td>9-7 (7-0)</td> </tr> <tr> <td>Acute migraine-specific drug use  </td> <td>225 (79%)</td> <td>143 (75%)</td> <td>149 (78%)</td> </tr> </table> <p>Data are mean (SD) or n (%) unless otherwise stated. Table based on randomisation analysis set. Come percentages do not total 100% because of rounding. *One patient was 65 years old at screening but turned 66 before randomisation. † includes native Hawaiian and other Pacific Islander, multiple ethnic origins, or other. ± includes treatment-naive patients and patients who had previous use of preventive drugs, but who did not have treatment failure due to lack of efficacy or tolerability. [Failure due to lack of efficacy or poor tolerability.    Triptans and ergot derivatives only.</p>	Baseline period				Monthly migraine days	18-2 (4-7)	17-9 (4-4)	17-8 (4-7)	Monthly headache hours	235-3 (126-1)	223-6 (126-6)	215-1 (123-5)	Monthly headache days	21-1 (3-9)	20-5 (3-8)	20-7 (3-8)	Monthly migraine attacks	4-2 (1-7)	4-5 (1-7)	4-3 (1-6)	Monthly acute migraine-specific drug use days	9-5 (7-6)	8-8 (7-2)	9-7 (7-0)	Acute migraine-specific drug use	225 (79%)	143 (75%)	149 (78%)
Baseline period																													
Monthly migraine days	18-2 (4-7)	17-9 (4-4)	17-8 (4-7)																										
Monthly headache hours	235-3 (126-1)	223-6 (126-6)	215-1 (123-5)																										
Monthly headache days	21-1 (3-9)	20-5 (3-8)	20-7 (3-8)																										
Monthly migraine attacks	4-2 (1-7)	4-5 (1-7)	4-3 (1-6)																										
Monthly acute migraine-specific drug use days	9-5 (7-6)	8-8 (7-2)	9-7 (7-0)																										
Acute migraine-specific drug use	225 (79%)	143 (75%)	149 (78%)																										
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change From Baseline in Monthly Migraine Days</li> </ul> <p><b>Secondary Endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction in Monthly Migraine Days From Baseline</li> <li>Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days</li> <li>Change From Baseline in Cumulative Monthly Headache Hours</li> <li>Number of Participants With Adverse Events</li> <li>Number of Participants Who Developed Antibodies to Erenumab</li> </ul>																												
Method of analysis	<p>The randomisation analysis set included all patients who were randomly assigned to treatment or placebo in the study. The efficacy analysis set included patients in the randomisation analysis set who received at least one dose of investigational product and completed at least one post-baseline monthly electronic diary measurement. For all analyses, patients were analysed according to the randomised treatment.</p> <p>A sequential testing procedure, specifically the hierarchical gate-keeping procedures and Hochberg method, was used to maintain the two-sided study-wise type I error at 0.05 for the two erenumab doses and the primary and secondary endpoints. The test for erenumab superiority in the primary endpoint (change from baseline in mean monthly migraine days) was tested separately at a significance level of 0.04 for the erenumab 70 mg group and 0.01 for the erenumab 140 mg group. If the primary endpoint was significantly different from placebo at each dose level, the secondary endpoints were to be tested separately using the Hochberg method at the same significance levels. If the secondary endpoints were significantly different for an erenumab treatment group compared with placebo, the corresponding significance level was to be carried over to the hypothesis testing of the primary endpoint for the other erenumab treatment group, if it was not significantly different from placebo under the original significance level (0.04 for the 70 mg group and 0.01 for the 140 mg group). If the secondary endpoints were negatively correlated, the Holm method was used for the corresponding tests rather than the Hochberg method. For the primary endpoint at week 12, the least-squares mean at each timepoint was calculated with a linear mixed effects model including treatment group, baseline monthly migraine days, stratification factors (region [North America vs Europe] and medication overuse [presence vs absence]), scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit, without any imputation for missing data. The continuous secondary endpoints were analysed with the same method as for the primary endpoint. We reported the least-squares mean change from baseline for each treatment group, treatment difference compared with placebo, 95% CI, and p values for pairwise comparison. For the 50% responder secondary endpoint, we used a stratified Cochran-</p>																												



	<p>Mantel-Haenszel test after the missing data were imputed as non-response. We reported adjusted odds ratios (OR) compared with placebo, 95% CI, and p values. The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product. For all analyses, patients were analyzed according to the randomized treatment.</p>
Subgroup analyses	<p>Pre-specified (failed <math>\geq 1</math> and failed <math>\geq 2</math>) and post-hoc (failed <math>\geq 3</math>) subgroup analyses were conducted, based on number of prior treatment failure(s). Effect (change in monthly migraine days, MMD, and MSMD and <math>\geq 50\%</math> and <math>\geq 75</math> responder rates) in patients who had failed <math>\geq 1</math>, <math>\geq 2</math>) or <math>\geq 3</math> prior treatments due to lack of efficacy and/or tolerability was compared to that of the overall study population. For continuous endpoints, adjusted analyses utilized a generalized linear mixed model, which included treatment, visit, treatment by visit interaction, the two stratification factors (region and medication overuse status) and baseline value as covariates, and assumed a first-order autoregressive covariance structure. Observed data were used in analyses without imputation for missing data. For dichotomous endpoints, odds ratios were estimated from a stratified Cochran- Mantel-Haenszel test after imputation of missing data as nonresponse. The main study was not designed or powered to compare differences in efficacy between subgroups.</p> <p>A post-hoc analysis was conducted, based on responders versus non-responders (response defined as <math>\geq 50\%</math> reduction in MMD). Effect (MMDs, migraine-specific medication treatment days (MSMD), the Headache Impact Test (HIT-6™) scores, Migraine Disability Assessment (MIDAS) scores, and Migraine-Specific Questionnaire (MSQ) scores) was compared between responders and non-responders. Furthermore, a subgroup analysis was performed in patients with medication overuse at baseline. Data were presented in congress abstracts.</p>

**TABEL 52 STRIVE (EM, GOADSBY 2017)**

Trial name	<b>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention (STRIVE)</b>
NCT number	NCT02456740
Objective	The primary objective of the study was to evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine, Goadsby PJ et al. NEJM 2017</b></p> <p>Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. <a href="#">Buse DC</a>, et al. Cephalalgia 2018</p> <p>Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. <a href="#">Schwedt T</a>, et al. Journal of Headache and Pain 2018</p> <p>Efficacy Outcomes in Responder and Non-responder Patients With Episodic Migraine Treated Preventively With Erenumab in the STRIVE Study. Brössner G, et al. 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. Digital poster. Link til abstract: <a href="#">MTIS2018-074</a> side 136</p>
Study type and design	This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. Enrolled patients were assigned 1:1:1 to placebo or erenumab 70 mg or 140 mg monthly for 6 months (24 weeks) by centrally executed randomization with the use of an interactive voice or Web response system. Randomization was stratified

	by region and according to the use of migraine-preventive medication. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment. Following the double-blind treatment, patients were re-randomized 1:1 to continue treatment with either 70 mg or 140 mg erenumab every 4 weeks until week 48 with actual dose blinded. The study is completed.																																
Follow-up time	Following completion of the open-treatment phase of the study (28 weeks), patients were followed up for safety for 12 weeks. Results from the double-blind phase of the study are presented here.																																
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>History of migraine (with or without aura) for <math>\geq 12</math> months prior to screening according to the International Headache Society (IHS) International Classification of Headache Disorders (ICHD-3) classification</li> <li>Migraine frequency: <math>\geq 4</math> and <math>&lt; 15</math> migraine days per month on average across the 3 months prior to screening and during baseline</li> <li>Headache frequency: <math>&lt; 15</math> headache days per month on average across the 3 months prior to screening and baseline</li> <li>Demonstrated at least 80% compliance with the eDiary.</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Older than 50 years of age at migraine onset</li> <li>History of cluster headache or hemiplegic migraine headache</li> <li>Unable to differentiate migraine from other headache</li> <li>No therapeutic response with <math>&gt; 2</math> medication categories for prophylactic treatment of migraine after an adequate therapeutic trial</li> <li>Used a prohibited medication, device, or procedure within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase</li> <li>Concomitant use of 2 or more medications with possible migraine prophylactic effects within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase. If only 1 prophylactic medication is used, the dose must be stable within 2 months prior to the start of the baseline phase and throughout the study</li> </ul>																																
Intervention	A total of 955 patients underwent randomization (317 to the 70 mg erenumab group, 319 to the 140 mg erenumab group, and 319 to the placebo group), and 858 patients (89.8%) completed the 6-month double-blind treatment phase. 845 patients entered the open-treatment phase and were re-randomized 1:1 to either 70 mg erenumab (n=421) and 140 mg erenumab (n=424). Treatment was given by subcutaneous injection every 4 weeks.																																
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Characteristics</th> <th>Placebo (N=319)</th> <th>Erenumab, 70 mg (N=317)</th> <th>Erenumab, 140 mg (N=319)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (range) – yr</td> <td>41,3<math>\pm</math>11,2 (18-65)</td> <td>41,1<math>\pm</math>11,3(18-63)</td> <td>40,4<math>\pm</math>11,1(19-65)</td> </tr> <tr> <td>Female sex – no. (%)</td> <td>274 (85,9)</td> <td>268 (84,5)</td> <td>272 (85,3)</td> </tr> <tr> <td>Geographic region – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    North America</td> <td>158 (49,5)</td> <td>150 (50,2)</td> <td>160 (50,2)</td> </tr> <tr> <td>    Other†</td> <td>161 (50,5)</td> <td>158 (49,8)</td> <td>159 (49,8)</td> </tr> <tr> <td>Age at migraine onset – yr</td> <td>21,2 <math>\pm</math>10,2</td> <td>21,4<math>\pm</math>11,0</td> <td>20,7<math>\pm</math>9,9</td> </tr> <tr> <td>Acute headache medication use – no. (%)</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Characteristics	Placebo (N=319)	Erenumab, 70 mg (N=317)	Erenumab, 140 mg (N=319)	Age (range) – yr	41,3 $\pm$ 11,2 (18-65)	41,1 $\pm$ 11,3(18-63)	40,4 $\pm$ 11,1(19-65)	Female sex – no. (%)	274 (85,9)	268 (84,5)	272 (85,3)	Geographic region – no. (%)				North America	158 (49,5)	150 (50,2)	160 (50,2)	Other†	161 (50,5)	158 (49,8)	159 (49,8)	Age at migraine onset – yr	21,2 $\pm$ 10,2	21,4 $\pm$ 11,0	20,7 $\pm$ 9,9	Acute headache medication use – no. (%)			
Characteristics	Placebo (N=319)	Erenumab, 70 mg (N=317)	Erenumab, 140 mg (N=319)																														
Age (range) – yr	41,3 $\pm$ 11,2 (18-65)	41,1 $\pm$ 11,3(18-63)	40,4 $\pm$ 11,1(19-65)																														
Female sex – no. (%)	274 (85,9)	268 (84,5)	272 (85,3)																														
Geographic region – no. (%)																																	
North America	158 (49,5)	150 (50,2)	160 (50,2)																														
Other†	161 (50,5)	158 (49,8)	159 (49,8)																														
Age at migraine onset – yr	21,2 $\pm$ 10,2	21,4 $\pm$ 11,0	20,7 $\pm$ 9,9																														
Acute headache medication use – no. (%)																																	

Migraine-specific†	191 (59.9)	179 (56.5)	192 (60.2)
Non-migraine-specific	244 (76.5)	243 (76.7)	256 (80.3)
Migraine-preventive medication use – no. (%)§			
No current or previous use	178 (55.8)	175 (55.2)	187 (58.6)
Previous use only	131 (41.1)	133 (42.0)	124 (38.9)
Current use¶	10 (3.1)	9 (2.8)	8 (2.5)
History of preventive treatment failure – no. (%)	127 (39.8)	127 (40.1)	116 (36.4)
Lack of efficacy	90 (28.2)	89 (28.1)	83 (26.0)
Unacceptable side Effects	78 (24.5)	65 (20.5)	62 (19.4)
Assessment of migraine during baseline phase			
Migraine days per Month	8,2±2,5	8,3±2,5	8,3±2,5
Headache days per month	9,3±2,6	9,1±2,6	9,3±2,5
Migraine attacks per Month	5,1±1,5	5,2±1,5	5,2±1,4
Days of use of acute migraine-specific medication per month‡	3,4±3,4	3,2±3,4	3,4±3,5
Monthly MPFID everyday-activities score**	13,7±9,1	14,0±8,9	13,1±8,3
Monthly MPFID physical-impairment score**	12,2±9,4	12,6±9,6	12,0±9,0
<p>Plus-minus values are means ±SD. Data in the table are for the full analysis set (all patients who underwent randomization).</p> <p>There were no significant between-group differences in baseline characteristics. Percentages may not total 100 because of rounding.</p> <p>† Other includes Austria, Belgium, the Czech Republic, Finland, Germany, the Netherlands, Poland, Slovakia, Sweden, Turkey, and the United Kingdom.</p> <p>‡ During the baseline phase, 557 patients (58.5%) used triptan-based medications and 4 patients (0.4%) used ergotamine-based medications (safety analysis set).</p> <p>§ The summary of treatment with migraine-preventive medications is based on actual data collected rather than on randomization stratification.</p> <p>¶ The use of one stable migraine-preventive medication was allowed, in accordance with a late protocol amendment. Three patients (0.3%) used topiramate; 7 (0.7%) used beta blockers; 7 (0.7%) used tricyclic antidepressants; 4 (0.4%) used serotonin–norepinephrine reuptake inhibitors; 1 (0.1%) used flunarizine, verapamil, or lomerizine; 2 (0.2%) used lisinopril or candesartan; and 3 (0.3%) used other medications.</p> <p>   Treatment-failure categories were not mutually exclusive; a patient could be included in both categories.</p> <p>** The Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) contains a 7-item everyday-activities domain and a 5-item physical-impairment domain, as well as a global question to assess the overall effect of migraines. The scores were averaged over a period of 1 month and then linearly transformed to a 100-point scale, with higher scores representing greater migraine burden on functioning.</p>			

<p>Primary and secondary endpoints</p>	<p><u>Primary Endpoint:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change From Baseline in Mean Monthly Migraine Days to the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Period</li> </ul> <p><u>Secondary Endpoints:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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 (50% response rate)</li> <li>• Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days to the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Period</li> <li>• Change From Baseline in Mean Monthly Average Physical Impairment Domain Score Measured by MPFID in the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Phase</li> <li>• Change From Baseline in Mean Monthly Average Impact on Everyday Activities Score Measured by MPFID in the Last 3 Months of the Double-blind Treatment Phase</li> </ul>
<p>Method of analysis</p>	<p>The full analysis set in the final protocol included all the patients who underwent randomization. The efficacy end points are reported with the use of the following efficacy analysis set: patients who received at least one dose of erenumab or placebo and had at least one postbaseline measurement for migraine days per month during the double-blind treatment phase, analyzed according to randomly assigned trial regimen. The efficacy analysis set meets the criteria for a full analysis set. The primary end point and continuous secondary end points were analyzed with the use of a linear mixed-effects model without any imputation of with multiple imputation under missing-at-random and missing-not-at-random assumptions. For the secondary end point of a 50% or greater reduction in mean migraine days per month, a stratified Cochran–Mantel–Haenszel test was used after imputation of missing data as nonresponse. Sensitivity analyses for this end point included a generalized linear mixed-effects model without any imputation of missing data. The significance of the between-group differences with regard to the primary and secondary end points was determined after multiplicity adjustment with a prespecified hierarchical gatekeeping procedure and Hochberg-based testing procedures to maintain the two-sided, study-wise, type I error rate at an alpha level of 0.05. The primary end point was tested separately for each erenumab dose at an alpha level of 0.04 for 70 mg and of 0.01 for 140 mg. First-tier and second-tier secondary end points were then tested sequentially. The safety analysis set included all the patients who underwent randomization and received at least one dose of erenumab or placebo, analyzed according to randomly assigned trial regimen unless the dose received throughout the double-blind treatment phase differed from the one that had been randomly assigned</p>
<p>Subgroup analyses</p>	<p>A post-hoc subgroup analysis was conducted, based on number of prior treatment failure(s). Effect (change in monthly migraine days, MMD, and ≥50% responder rate) in patients who had failed ≥1 (n=369) or ≥2 (n=161) prior treatments due to lack of efficacy and/or tolerability was compared to that of the overall study population. P values for subgroup analysis are descriptive and not adjusted for multiple comparisons. Furthermore, subgroup analyses were performed in patients achieving or not achieving response, defined by ≥50% reduction from baseline in MMD. Data were presented in abstracts.</p>

**TABEL 53 ARISE (EM, DODICK 2018)**

Trial name	<b>Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) Compared to Placebo in Migraine Prevention (ARISE).</b>
NCT number	NCT02483585
Objective	To evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days, in adults with episodic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine, Dodick et al, Cephalalgia, 2018.</b>
Study type and design	This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. Enrolled patients were assigned 1:1 to placebo or erenumab 70 mg monthly for 3 months (12 weeks) by centrally executed randomization with the use of an interactive response system. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment. Following the double-blind treatment, all patients continued on 70 mg until week 36. The study is completed.
Follow-up time	A safety follow-up visit was completed 12 weeks after last dose of investigational product. Results from the double-blind phase of the study are presented here.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of migraines (with or without aura) for <math>\geq 12</math> months</li> <li>• Migraine frequency: <math>\geq 4</math> and <math>&lt; 15</math> migraine days per month on average across the 3 months prior to screening</li> <li>• Headache (i.e., migraine and non-migraine headache) frequency: <math>&lt; 15</math> headache days per month on average across the 3 months prior to screening</li> <li>• Demonstrated compliance with the eDiary</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Older than 50 years of age at migraine onset.</li> <li>• History of cluster headache or hemiplegic migraine headache.</li> <li>• Unable to differentiate migraine from other headaches</li> <li>• No therapeutic response with <math>&gt; 2</math> categories for prophylactic treatment of migraine after an adequate therapeutic trial.</li> <li>• Concomitant use of 2 or more medications with possible migraine prophylactic effects within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase. If only 1 prophylactic medication is used, the dose must be stable within 2 months prior to the start of the baseline phase and throughout the study</li> <li>• Used a prohibited medication, device, or procedure within 2 months prior to the start of the baseline phase or during the baseline phase.</li> <li>• Received botulinum toxin</li> <li>• Anticipated to require any excluded medication, device, or procedure during the study.</li> <li>• Active chronic pain syndromes (such as fibromyalgia and chronic pelvic pain).</li> <li>• History of major psychiatric disorder.</li> <li>• History of seizure disorder or other significant neurological conditions other than migraine.</li> <li>• Human immunodeficiency virus (HIV) infection by history.</li> <li>• Myocardial infarction (MI), stroke, transient ischemic attack (TIA), unstable angina, or coronary artery bypass surgery or other revascularization procedure within 12 months prior to screening.</li> <li>• The subject is at risk of self-harm or harm to others. Previously randomized into an AMG 334 study.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Unlikely to be able to complete all protocol required study visits or procedures, and/or to comply with all required study procedures.</li> </ul>																																																																														
Intervention	A total of 577 patients underwent randomization (286 to 70 mg erenumab and 291 to placebo), and 546 patients (95%) completed the 3-month double-blind treatment phase. 538 patients entered the open-treatment phase where all patients were treated with 70 mg erenumab. Treatment was given by subcutaneous injection every 4 weeks.																																																																														
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo n=291</th> <th>Erenumab 70 mg n=286</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years</td> <td>42±12</td> <td>42±11</td> </tr> <tr> <td>Female sex, no (%)</td> <td>247 (84,9)</td> <td>245 (85,7)</td> </tr> <tr> <td>White race, no (%)†</td> <td>259 (89,0)</td> <td>259 (90,6)</td> </tr> <tr> <td>Weight, kg</td> <td>76±19</td> <td>77±19</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index‡</td> <td>27,4±6,1</td> <td>27,4±6,3</td> </tr> <tr> <td>Age at onset of migraine, years</td> <td>22±11</td> <td>21±10</td> </tr> <tr> <td>Duration of disease, years</td> <td>20±12</td> <td>22±13</td> </tr> <tr> <td>History of aura (yes), no (%)</td> <td>144 (49,5)</td> <td>146 (51,0)</td> </tr> <tr> <td>Prior prophylactic therapy (yes), no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Naive</td> <td>150 (51,5)</td> <td>144 (50,3)</td> </tr> <tr> <td>    Prior use only</td> <td>125 (43,0)</td> <td>123 (43,0)</td> </tr> <tr> <td>    Current use</td> <td>16 (5,5)</td> <td>19 (6,6)</td> </tr> <tr> <td>Acute headache medication use no (%)</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    no (%)</td> <td>283 (97,3)</td> <td>280 (97,9)</td> </tr> <tr> <td>    Migraine-specific</td> <td>174 (59,8)</td> <td>178 (62,2)</td> </tr> <tr> <td>    Non-migraine-specific</td> <td>236 (81,1)</td> <td>224 (78,3)</td> </tr> <tr> <td>History of any prior preventive treatment use, no (%)</td> <td>132 (45,4)</td> <td>134 (46,9)</td> </tr> <tr> <td>    History of any prior preventive treatment failure§</td> <td>115 (87,1)</td> <td>117 (87,3)</td> </tr> <tr> <td>Baseline period</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Monthly migraine days</td> <td>8,4±2,6</td> <td>8,1±2,7</td> </tr> <tr> <td>    Monthly migraine attacks</td> <td>5,2±1,5</td> <td>5,1±1,5</td> </tr> <tr> <td>    Monthly headache days</td> <td>9,3±2,7</td> <td>9,1±2,7</td> </tr> <tr> <td>    Monthly acute migraine specific medication days</td> <td>3,4±3,6</td> <td>3,7±3,6</td> </tr> <tr> <td>    Monthly MPFID impact on everyday activities score¶</td> <td>13,2±8,9</td> <td>12,6±8,6</td> </tr> <tr> <td>    Monthly MPFID physical impairment score¶</td> <td>11,5±9,2</td> <td>10,8±9,1</td> </tr> </tbody> </table> <p>*Plus-minus values are mean standard deviation.  †Race was self-reported.  ‡The body-mass index is the weight in kilograms divided by the square of the height in meters.  §Failure due to lack of efficacy or poor tolerability.  ¶MPFID scores range from 0–100, with higher scores indicating greater impact.  ¶¶MPFID: Migraine Physical Function Impact Diary.</p>		Placebo n=291	Erenumab 70 mg n=286	Age, years	42±12	42±11	Female sex, no (%)	247 (84,9)	245 (85,7)	White race, no (%)†	259 (89,0)	259 (90,6)	Weight, kg	76±19	77±19	Body-mass index‡	27,4±6,1	27,4±6,3	Age at onset of migraine, years	22±11	21±10	Duration of disease, years	20±12	22±13	History of aura (yes), no (%)	144 (49,5)	146 (51,0)	Prior prophylactic therapy (yes), no (%)			Naive	150 (51,5)	144 (50,3)	Prior use only	125 (43,0)	123 (43,0)	Current use	16 (5,5)	19 (6,6)	Acute headache medication use no (%)			no (%)	283 (97,3)	280 (97,9)	Migraine-specific	174 (59,8)	178 (62,2)	Non-migraine-specific	236 (81,1)	224 (78,3)	History of any prior preventive treatment use, no (%)	132 (45,4)	134 (46,9)	History of any prior preventive treatment failure§	115 (87,1)	117 (87,3)	Baseline period			Monthly migraine days	8,4±2,6	8,1±2,7	Monthly migraine attacks	5,2±1,5	5,1±1,5	Monthly headache days	9,3±2,7	9,1±2,7	Monthly acute migraine specific medication days	3,4±3,6	3,7±3,6	Monthly MPFID impact on everyday activities score¶	13,2±8,9	12,6±8,6	Monthly MPFID physical impairment score¶	11,5±9,2	10,8±9,1
	Placebo n=291	Erenumab 70 mg n=286																																																																													
Age, years	42±12	42±11																																																																													
Female sex, no (%)	247 (84,9)	245 (85,7)																																																																													
White race, no (%)†	259 (89,0)	259 (90,6)																																																																													
Weight, kg	76±19	77±19																																																																													
Body-mass index‡	27,4±6,1	27,4±6,3																																																																													
Age at onset of migraine, years	22±11	21±10																																																																													
Duration of disease, years	20±12	22±13																																																																													
History of aura (yes), no (%)	144 (49,5)	146 (51,0)																																																																													
Prior prophylactic therapy (yes), no (%)																																																																															
Naive	150 (51,5)	144 (50,3)																																																																													
Prior use only	125 (43,0)	123 (43,0)																																																																													
Current use	16 (5,5)	19 (6,6)																																																																													
Acute headache medication use no (%)																																																																															
no (%)	283 (97,3)	280 (97,9)																																																																													
Migraine-specific	174 (59,8)	178 (62,2)																																																																													
Non-migraine-specific	236 (81,1)	224 (78,3)																																																																													
History of any prior preventive treatment use, no (%)	132 (45,4)	134 (46,9)																																																																													
History of any prior preventive treatment failure§	115 (87,1)	117 (87,3)																																																																													
Baseline period																																																																															
Monthly migraine days	8,4±2,6	8,1±2,7																																																																													
Monthly migraine attacks	5,2±1,5	5,1±1,5																																																																													
Monthly headache days	9,3±2,7	9,1±2,7																																																																													
Monthly acute migraine specific medication days	3,4±3,6	3,7±3,6																																																																													
Monthly MPFID impact on everyday activities score¶	13,2±8,9	12,6±8,6																																																																													
Monthly MPFID physical impairment score¶	11,5±9,2	10,8±9,1																																																																													
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12</li> </ul>																																																																														

	<p><b>Secondary Endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12 (≥50% responders)</li> <li>• Change From Baseline in Monthly Acute Migraine-specific Medication Treatment Days at Week 12</li> <li>• Percentage of Participants With at Least a 5-point Reduction From Baseline in Average Impact on Everyday Activities Domain Score Measured by MPFID at Week 12</li> <li>• Percentage of Participants With at Least a 5-Point Reduction From Baseline in Average Impact on Physical Impairment Domain Score Measured by MPFID at Week 12</li> <li>• Number of Participants With Adverse Events</li> <li>• Number of Participants Who Developed Antibodies to erenumab</li> </ul>
Method of analysis	<p>The full analysis set included all patients who were randomized in the study. The efficacy analysis set included all patients who received at least one dose of randomized treatment and had at least one change from baseline measurement for MMD during the double-blind treatment phase, analyzed according to randomized treatment.</p> <p>Continuous variables were analyzed using a linear mixed effects model including treatment group, baseline value, stratification factors (region and preventive migraine medication status), scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit, without any imputation for missing data.</p> <p>Dichotomous variables were analyzed using a stratified Cochran-Mantel-Haenszel test and using non-responder imputation, in which missing data was assumed to be non-response.</p> <p>The safety-analysis set, which included all randomized patients who received one or more doses of investigational product, was used to analyze adverse event incidence rates according to randomized treatment group unless a patient received an incorrect dose throughout the entire double-blind treatment phase.</p>
Subgroup analyses	None.

**TABEL 54 LIBERTY (EM, REUTER 2018)**

Trial name	<b>A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (LIBERTY)</b>
NCT number	NCT03096834
Objective	The purpose of this study is to determine if AMG 334 is effective in treating migraines in patients who have unsuccessfully failed other preventive migraine treatments.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Reuter U et al. Lancet 2018</b></p> <p>Effect of erenumab on patient-reported outcomes in patients with episodic migraine with 2-4 prior preventive treatment failures: Results from the LIBERTY study. Goadsby PJ, MTIS 2018, 17th biennial Migraine Trust International Symposium, London, UK, 06–09 Sep. Digital poster MTIS2018-078</p>

Study type and design	This was a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group phase 3 trial. Enrolled patients were assigned 1:1 to placebo or erenumab 140 mg monthly for 3 months (12 weeks) via interactive response technology. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment. Following the double-blind treatment, all patients are continuing on open treatment of 156 weeks. The study is ongoing..		
Follow-up time	After end of treatment patients are followed up for 12 weeks. Data from the double blind phase of the study are presented here.		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Documented history of migraine in the 12 months prior to screen</li> <li>• 4-14 days per month of migraine symptoms</li> <li>• <math>\geq 80\%</math> diary compliance during the Baseline period</li> <li>• Failure of previous migraine prophylactic treatments (2, 3 or 4 treatments)</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt; 50</math> years old at migraine onset</li> <li>• Pregnant or nursing</li> <li>• History of cluster or hemiplegic headache</li> <li>• Evidence of seizure or psychiatric disorder</li> <li>• Score of 19 or higher on BDI</li> <li>• Active chronic pain syndrome</li> <li>• Cardiac or hepatic disease</li> </ul>		
Intervention	A total of 246 patients underwent randomization (121 to 140 mg erenumab and 125 to placebo). Patients who completed the double-blinded treatment phase, could enter an open-label treatment phase. Treatment was given by subcutaneous injection every 4 weeks.		
Baseline characteristics		Erenumab group (n=121)	Placebo group (n=125)
	Age, years	44,6 (10,5)	44,2 (10,6)
	Sex		
	Male	24 (20%)	22 (18%)
	Female	97 (80%)	103 (82%)
	Race		
	White	112 (93%)	115 (92%)
	Non-white	9 (7%)	10 (8%)
	Ethnicity*		
	Hispanic or Latino	9 (7%)	10 (8%)
	Non Hispanic or Latino	104 (86%)	109 (87%)
	Weight, kg	72,8 (14,4)	72,1 (16,2)
	Body-mass index, kg/m <sup>2</sup>	25,0 (4,2)	24,9 (5,1)
	Number of previous unsuccessful preventive migraine treatments <sup>†</sup>		
	Two	43 (36%)	52 (42%)
	Three	44 (36%)	49 (39%)
	Four	33 (27%)	23 (18%)
	Previous unsuccessful preventive drugs <sup>‡</sup>		
	Amitriptyline	49 (40%)	63 (50%)
	Candesartan	26 (21%)	26 (21%)
	Flunarizine	32 (26%)	38 (30%)
	Lisinopril	2 (2%)	0
	Metoprolol	46 (38%)	48 (38%)
	Propranolol	60 (50%)	51 (41%)
	Topiramate	105 (87%)	104 (83%)
	Valproate	43 (36%)	25 (20%)
	Venlafazine	6 (5%)	7 (5%)
	Others <sup>§</sup>	9 (7%)	13 (10%)



	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Monthly migraine days</td> <td>9,2 (2,6)</td> <td>9,3 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>Aura</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Present</td> <td>42 (35%)</td> <td>45 (36%)</td> </tr> <tr> <td>    Not present</td> <td>79 (65%)</td> <td>80 (64%)</td> </tr> <tr> <td>Monthly headache days</td> <td>10,1 (2,8)</td> <td>10,1 (2,7)</td> </tr> <tr> <td>Randomisation by strata</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    4-7 monthly migraine days</td> <td>36 (30%)</td> <td>38 (30%)</td> </tr> <tr> <td>    8-14 monthly migraine days</td> <td>85 (70%)</td> <td>87 (70%)</td> </tr> <tr> <td>Acute headache medication use¶</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>    Migraine-specific</td> <td>102 (84%)</td> <td>109 (87%)</td> </tr> <tr> <td>    Only non-migraine specific</td> <td>13 (11%)</td> <td>14 (11%)</td> </tr> <tr> <td>Monthly acute migraine-specific medication days</td> <td>4,8 (2,9)</td> <td>4,4 (2,8)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are mean (SD) or n (%). *Ethnicity data were missing for eight patients in the erenumab group and 11 in the placebo group. †One patient in each group had unsuccessfully used fewer than two preventive treatments. ‡Does not include patients considered unsuitable for treatment. §Includes cinnarizine, indoramin, nadolol, oxetorone, and pizotifen. ¶Six patients in the erenumab group and two in the placebo group did not use acute headache medication at baseline.</p>	Monthly migraine days	9,2 (2,6)	9,3 (2,7)	Aura			Present	42 (35%)	45 (36%)	Not present	79 (65%)	80 (64%)	Monthly headache days	10,1 (2,8)	10,1 (2,7)	Randomisation by strata			4-7 monthly migraine days	36 (30%)	38 (30%)	8-14 monthly migraine days	85 (70%)	87 (70%)	Acute headache medication use¶			Migraine-specific	102 (84%)	109 (87%)	Only non-migraine specific	13 (11%)	14 (11%)	Monthly acute migraine-specific medication days	4,8 (2,9)	4,4 (2,8)
Monthly migraine days	9,2 (2,6)	9,3 (2,7)																																			
Aura																																					
Present	42 (35%)	45 (36%)																																			
Not present	79 (65%)	80 (64%)																																			
Monthly headache days	10,1 (2,8)	10,1 (2,7)																																			
Randomisation by strata																																					
4-7 monthly migraine days	36 (30%)	38 (30%)																																			
8-14 monthly migraine days	85 (70%)	87 (70%)																																			
Acute headache medication use¶																																					
Migraine-specific	102 (84%)	109 (87%)																																			
Only non-migraine specific	13 (11%)	14 (11%)																																			
Monthly acute migraine-specific medication days	4,8 (2,9)	4,4 (2,8)																																			
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Percentage of patients with a 50% response in the reduction of Monthly Migraine Days (MMD) at month 3</li> </ul> <p><b>Secondary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in the number of monthly migraine days (MMDs) from baseline to month 3</li> <li>Change in the Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID) "impact on everyday activities" domain score from baseline to month 3</li> <li>Change in the MPFID "physical impairment" domain score from baseline to month 3</li> <li>Change in the number of monthly acute migraine-specific medication treatment days</li> <li>Percentage of patients with a 75% response</li> <li>Percentage of patients with a 100% response</li> </ul>																																				
Method of analysis	<p>The full analysis set, which was used for efficacy analyses, included all randomly assigned patients who started their study medication, completed at least one post-baseline monthly migraine day measurement in the double-blind treatment phase, and were analyzed based on the pre-planned randomized treatment.</p> <p>For the primary endpoint, the Cochran-Mantel-Haenszel test was used to measure the association between 50% responder rate and treatment group; analysis was stratified by migraine frequency, with a one-sided significance level of 0.025 (0.05 two-sided). ORs, 95% CIs, and two-sided p values are reported. Patients with missing data for monthly migraine days at month 3 of the double-blind treatment phase were imputed as non-responders. The continuous change from baseline efficacy endpoints (least-square means) was analyzed with a linear mixed-effects model, including treatment group, baseline value, stratification factors, study visit, and the interaction of treatment group with study visit, without any imputation for missing data. The dichotomous secondary efficacy endpoints derived from corresponding continuous endpoints were analyzed with the stratified Cochran-Mantel-Haenszel test after imputation of missing data as non-response. Estimates (treatment difference or OR) of erenumab compared with placebo with associated 95% CI and p values are reported.</p> <p>The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of study drug. Analyses were based on actual treatment received.</p>																																				
Subgroup analyses	<p>A post-hoc subanalysis was conducted, based on number of prior treatment failure(s). Effect (<math>\geq 50\%</math> responder rate, <math>\geq 75\%</math> responder rate, change in monthly migraine days, MMD, and in HR QOL parameters) was compared between erenumab and placebo in patients who had failed <math>\leq 2</math> (n=43 for erenumab and n=52 for placebo) or <math>&gt; 2</math> (n=76 for erenumab and n=72 for placebo) prior treatments due to lack of efficacy and/or tolerability.</p>																																				

	<p>Dichotomous variables were analyzed using a Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test adjusting for stratification factor (4-7 vs 8-14 migraine days at Baseline) after missing data are imputed as non-response (NRI).</p> <p>Continuous variables were analyzed using a linear mixed effects model which included treatment group, baseline value, stratification factor, subgroup factor, the interaction of treatment group with subgroup, scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit.</p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**TABEL 55 STUDY 178, PHASE 2 (EM, SUN 2016)**

Trial name	<b>A Phase 2 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Erenumab (AMG 334) in Migraine Prevention</b>
NCT number	NCT01952574
Objective	A phase 2 study to evaluate the effect of erenumab compared to placebo on the change from baseline in monthly migraine days in participants with episodic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial, Sun et al., Lancet Neurol, 2016.</b>  Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study, Ashina et al., Neurology, 2017.
Study type and design	A multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled. Phase 2 study. Patients were randomly assigned in a 3:2:2:2 to monthly subcutaneous placebo, AMG 334 7 mg, AMG 334 21 mg, or AMG 334 70 mg using a sponsor-generated randomization sequence centrally executed by an interactive voice response or interactive web response system. The investigators, patients and sponsor were masked to treatment assignment. An analysis of the double-blind phase of the study was performed with a data cutoff date of 25 September 2014.  After completing the 12 week study, patients could enroll in an open-label extension study (OLE) and continue treatment with AMG 334 70 mg. A pre-planned interim analysis was conducted when all participants had completed the 1-year open label follow-up. This OLE study is currently ongoing.
Follow-up time	Median exposure of erenumab was 575 days (range 28-882 days) at the time of the pre-planned interim analysis of the OLE study.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• History of migraine for more than 12 months prior to screening</li> <li>• Migraine frequency: <math>\geq 4</math> and <math>\leq 14</math> migraine days per month in each of the 3 months prior to screening and during baseline phase</li> <li>• Headache frequency: <math>&lt; 15</math> headache days per month (with <math>&gt; 50\%</math> of the headache days being migraine days) in each of the 3 months prior to screening and during baseline phase</li> <li>• Demonstrated at least 80% compliance with the eDiary during baseline phase</li> </ul> Exclusion Criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Older than 50 years of age at migraine onset</li> <li>• History of cluster headache or basilar or hemiplegic migraine headache</li> <li>• Unable to differentiate migraine from other headaches</li> <li>• No therapeutic response with <math>&gt; 2</math> of the following eight medication categories for prophylactic treatment of migraine after an adequate therapeutic trial.</li> </ul> Medication categories are: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Category 1: Divalproex sodium, sodium valproate</li> <li>○ Category 2: Topiramate</li> <li>○ Category 3: Beta blockers (for example: atenolol, bisoprolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, pindolol, propranolol, timolol)</li> <li>○ Category 4: Tricyclic antidepressants (for example: amitriptyline, nortriptyline, protriptyline)</li> <li>○ Category 5: Venlafaxine, desvenlafaxine, duloxetine, milnacipran</li> <li>○ Category 6: Flunarizine, verapamil</li> <li>○ Category 7: Lisinopril, candesartan</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Category 8: Butterbur, feverfew, magnesium (<math>\geq 600</math> mg/day), riboflavin (<math>\geq 100</math> mg/day)</li> <li>● Overuse of acute migraine medications in any month during the 3 months prior to screening or during screening</li> </ul>																																																																					
Intervention	<p>483 patients were randomly assigned to placebo (n=160), AMG 334 7 mg (n=108), AMG 334 21 mg (n=108), or AMG 334 70 mg (n=107). Participants received subcutaneous injections on day 1 and at weeks 4 and 8 by in the double-blind treatment phase.</p> <p>383 patients continued in the follow up study, where all patients received 70 mg erenumab (AMG 334) by subcutaneous injections every 4 weeks for up to 5 years. 225 patients are currently still on treatment (as of 15 November 2018)</p>																																																																					
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo (n=160)</th> <th>Erenumab 70 mg (n=107)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>41,4 (10,0)</td> <td>42,6 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Sex</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Women</td> <td>132 (83%)</td> <td>82 (77%)</td> </tr> <tr> <td>  Men</td> <td>28 (18%)</td> <td>25 (23%)</td> </tr> <tr> <td>Body-mass index (kg/m<sup>2</sup>)</td> <td>25,9 (4,9)</td> <td>25,8 (4,9)</td> </tr> <tr> <td>Ethnic origin</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  White</td> <td>142 (89%)</td> <td>103 (96%)</td> </tr> <tr> <td>  Black</td> <td>13 (8%)</td> <td>2 (2%)</td> </tr> <tr> <td>  Asian</td> <td>2 (1%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>  Other*</td> <td>3 (2%)</td> <td>1 (1%)</td> </tr> <tr> <td>Region</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  North America</td> <td>85 (53%)</td> <td>58 (54%)</td> </tr> <tr> <td>  Europe</td> <td>75 (47%)</td> <td>49 (46%)</td> </tr> <tr> <td>Age at migraine onset (years)</td> <td>21,2 (10,9)</td> <td>21,7 (9,9)</td> </tr> <tr> <td>Disease duration (years)</td> <td>20,7 (11,5)</td> <td>21,5 (11,7)</td> </tr> <tr> <td>Previous preventive therapy</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>  Naive</td> <td>94 (59%)</td> <td>60 (56%)</td> </tr> <tr> <td>  Previous therapies</td> <td>66 (41%)</td> <td>47 (44%)</td> </tr> <tr> <td>  Treatment failure†</td> <td>60 (38%)</td> <td>34 (32%)</td> </tr> <tr> <td>  Other</td> <td>6 (4%)</td> <td>13 (12%)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine days</td> <td>8,8 (2,7)</td> <td>9,6 (2,5)</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine attacks</td> <td>5,4 (1,5)</td> <td>5,4 (1,5)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Data are mean (SD) or number (%). Data are for all randomised patients in the full analysis set. Some percentages do not total 100% because of rounding. *Other includes native Hawaiian or other Pacific Islander, multiple ethnic origins, or other. †Treatment failure includes discontinuation because of lack of efficacy or adverse reaction.</p>		Placebo (n=160)	Erenumab 70 mg (n=107)	Age (years)	41,4 (10,0)	42,6 (9,9)	Sex			Women	132 (83%)	82 (77%)	Men	28 (18%)	25 (23%)	Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (4,9)	25,8 (4,9)	Ethnic origin			White	142 (89%)	103 (96%)	Black	13 (8%)	2 (2%)	Asian	2 (1%)	1 (1%)	Other*	3 (2%)	1 (1%)	Region			North America	85 (53%)	58 (54%)	Europe	75 (47%)	49 (46%)	Age at migraine onset (years)	21,2 (10,9)	21,7 (9,9)	Disease duration (years)	20,7 (11,5)	21,5 (11,7)	Previous preventive therapy			Naive	94 (59%)	60 (56%)	Previous therapies	66 (41%)	47 (44%)	Treatment failure†	60 (38%)	34 (32%)	Other	6 (4%)	13 (12%)	Monthly migraine days	8,8 (2,7)	9,6 (2,5)	Monthly migraine attacks	5,4 (1,5)	5,4 (1,5)
	Placebo (n=160)	Erenumab 70 mg (n=107)																																																																				
Age (years)	41,4 (10,0)	42,6 (9,9)																																																																				
Sex																																																																						
Women	132 (83%)	82 (77%)																																																																				
Men	28 (18%)	25 (23%)																																																																				
Body-mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25,9 (4,9)	25,8 (4,9)																																																																				
Ethnic origin																																																																						
White	142 (89%)	103 (96%)																																																																				
Black	13 (8%)	2 (2%)																																																																				
Asian	2 (1%)	1 (1%)																																																																				
Other*	3 (2%)	1 (1%)																																																																				
Region																																																																						
North America	85 (53%)	58 (54%)																																																																				
Europe	75 (47%)	49 (46%)																																																																				
Age at migraine onset (years)	21,2 (10,9)	21,7 (9,9)																																																																				
Disease duration (years)	20,7 (11,5)	21,5 (11,7)																																																																				
Previous preventive therapy																																																																						
Naive	94 (59%)	60 (56%)																																																																				
Previous therapies	66 (41%)	47 (44%)																																																																				
Treatment failure†	60 (38%)	34 (32%)																																																																				
Other	6 (4%)	13 (12%)																																																																				
Monthly migraine days	8,8 (2,7)	9,6 (2,5)																																																																				
Monthly migraine attacks	5,4 (1,5)	5,4 (1,5)																																																																				
Primary and secondary endpoints	<p><b>Primary Endpoint:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Change From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12</li> </ul> <p><b>Secondary Endpoints:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Percentage of Participants With at Least a 50% Reduction From Baseline in Monthly Migraine Days at Week 12 (50% responder rate)</li> <li>● Change From Baseline in Monthly Migraine Attacks at Week 12</li> </ul> <p><b>Endpoints for OLE study:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Change in monthly migraine days</li> <li>● Achievement of <math>\geq 50\%</math>, <math>\geq 70\%</math> and 100% reduction in monthly migraine days</li> </ul>																																																																					
Method of analysis	<p>Patients in the full analysis set were analyzed according to randomized treatment, regardless of the treatment received. The efficacy analyses were done using a subset of the full analysis set, defined as all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product during double-blind treatment and had at least 4 migraine days during the baseline period.</p>																																																																					

	<p>For the primary endpoint and the secondary endpoint of change in monthly migraine attacks at week 12, the least squares mean at each time point was calculated from a generalized linear mixed-effect model for repeated measures. The primary endpoint was adjusted for multiple comparisons using a sequential testing procedure, which allowed for the testing of each of the AMG 334 doses against placebo from the highest to lowest dose groups to control the study-wise type I error. Statistical testing was only done for the next lower dose group if there was a significant difference between the higher dose group and placebo.</p> <p>For the secondary endpoint of the proportions of patients with at least a 50% reduction in monthly migraine days, adjusted odds ratios (ORs) were calculated from a generalized linear mixed model for repeated measures. The stratification factor of region (North America vs Europe) and baseline value for the corresponding endpoint were included in the model as covariates for all efficacy analyses and the pairwise comparison of treatment differences, and linear trend in the treatment groups were tested from the model using observed data without any missing data imputation. The study wise type I error was not controlled for the secondary endpoints in this phase 2 study, and thus for these endpoints nominal p values were reported without adjustment for multiple testing.</p> <p>The safety analysis set included all randomly assigned patients who received at least one dose of investigational product and were analyzed based on actual treatment received.</p>
Subgroup analyses	N/A

## 8.2.2 Studier med komparatorer

### Betablokkere (metoprolol/propranolol)

**TABEL 56 DIENER 2004**

Trial name	<b>Topiramate in migraine prophylaxis Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and safety of two doses of topiramate (100 and 200 mg/d) vs placebo for migraine prophylaxis, with immediate-release propranolol (160 mg/d) as an active control.
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine prophylaxis - Results from a placebo-controlled trial with propranolol as an active control, Diener HC, et al. J Neurol 2004</b>
Study type and design	A randomized, double-blind, parallel-group, multicenter trial conducted in 13 countries. The trial included four phases: baseline, core double-blind, blinded extension, and taper/exit. The study is completed.
Follow-up time	26 week core double blind phase, blinded extension phase for up to 12 months. Data from the core double blind phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 12 and 65 years</li> <li>• Established history of migraine with or without aura for at least one year, according to International Headache Society (IHS) criteria</li> <li>• 3 to 12 migraine headaches (periods)</li> <li>• No more than 15 headache days (including migraine days)</li> </ul> <p>Exclusion:</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Patients must not have failed more than two previous adequate regimens of prophylactic medications for recurrent migraine episodes.</li> <li>History of asthma, bradyarrhythmia, uncontrolled diabetes, and any other limitations to the use of beta-blockers</li> </ul>																																								
Intervention	<p>A total of 575 subjects were randomized; of these, 568 contributed efficacy data after randomization and were included in the intent-to-treat cohort for the efficacy analyses; 570 contributed to the safety analyses . The trial included four phases: baseline, core double-blind, blinded extension, and taper/exit.</p> <p>The baseline phase consisted of a 14-day washout period during which any prophylactic migraine medications were discontinued and a 28-day prospective baseline period during which subjects completed daily records of headache activity/symptoms and rescue medication usage.</p> <p>During the titration period, the initial daily dose of TPM (25 mg/d) or PROP (20 mg/d) was titrated upwards in weekly increments of 25 mg/d (TPM) or 20 mg/d (PROP) until achieving either the assigned dose or maximum tolerated dose, whichever was lower. After completing titration, subjects continued receiving the stable dose of study medication until the end of the maintenance period.</p> <p>Only subjects who completed the entire 26-week core double-blind phase were eligible to enter the blinded extension phase. All other subjects were discontinued from the trial.</p> <p>Subjects who were eligible to enter the blinded extension phase received the same dose of study medication that was achieved during the core double-blind phase. During this phase, subjects continued to receive study medication for up to 12 months after the last subject was randomized, or until they were withdrawn.</p> <p>At the end of treatment, regardless of the phase, study medication was tapered over period of up to 7 weeks.</p>																																								
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=143</th> <th>Topiramate 100 mg/d N=139</th> <th>Topiramate 200 mg/d N=143</th> <th>Propranolol 160 mg/d N=143</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, mean</td> <td>40.3</td> <td>39.8</td> <td>42.6</td> <td>40.6</td> </tr> <tr> <td>Male</td> <td>34</td> <td>29</td> <td>28</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>Female</td> <td>109</td> <td>110</td> <td>115</td> <td>119</td> </tr> <tr> <td>Mean body weight, kg</td> <td>71.2</td> <td>70.8</td> <td>70.2</td> <td>68.9</td> </tr> <tr> <td>MMD (mean monthly migraine days)</td> <td>6.1</td> <td>5.8</td> <td>6.2</td> <td>6.1</td> </tr> <tr> <td>Monthly days of rescue medication</td> <td>5.3</td> <td>5.0</td> <td>5.5</td> <td>5.4</td> </tr> <tr> <td>Migraine attack rate</td> <td>4.1</td> <td>3.6</td> <td>4.0</td> <td>3.9</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=143	Topiramate 100 mg/d N=139	Topiramate 200 mg/d N=143	Propranolol 160 mg/d N=143	Age, mean	40.3	39.8	42.6	40.6	Male	34	29	28	24	Female	109	110	115	119	Mean body weight, kg	71.2	70.8	70.2	68.9	MMD (mean monthly migraine days)	6.1	5.8	6.2	6.1	Monthly days of rescue medication	5.3	5.0	5.5	5.4	Migraine attack rate	4.1	3.6	4.0	3.9
	Placebo N=143	Topiramate 100 mg/d N=139	Topiramate 200 mg/d N=143	Propranolol 160 mg/d N=143																																					
Age, mean	40.3	39.8	42.6	40.6																																					
Male	34	29	28	24																																					
Female	109	110	115	119																																					
Mean body weight, kg	71.2	70.8	70.2	68.9																																					
MMD (mean monthly migraine days)	6.1	5.8	6.2	6.1																																					
Monthly days of rescue medication	5.3	5.0	5.5	5.4																																					
Migraine attack rate	4.1	3.6	4.0	3.9																																					
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The change in mean monthly migraine frequency from the baseline phase relative to the double-blind treatment phase.</li> <li>Comparison of topiramate with placebo with respect to change in monthly (28-day) migraine frequency averaged over the entire core double-blind phase vs the frequency at baseline.</li> </ul> <p>Secondary Endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in number of migraine days per month</li> <li>Change in the average monthly rate of rescue medication use in days</li> </ul>																																								

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder rate (response defined as at least a 50% reduction in average monthly migraine frequency)</li> <li>• Onset of action (defined as the earliest monthly time point when a statistically significant difference in the primary efficacy endpoint between the placebo and topiramate treatment groups was detected and consistently).</li> </ul>
Method of analysis	Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat cohort, which was defined as those randomized patients who had at least 1 post-baseline efficacy assessment. The primary efficacy endpoint is the change in average monthly migraine frequency (based on migraine periods). Efficacy endpoints were analyzed using a linear model with baseline value as a covariate and analysis center and treatment as factors. The least squares means, which are means adjusting for the variables in the statistical model, were used to compare treatment groups.
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 57 DIENER 1996**

Trial name	<b>Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To test the hypothesis that cyclandelate is more effective than placebo in the prophylaxis of migraine using the minimal effective dosage of 1200 mg/day, and as a secondary hypothesis, investigate the comparative efficacy with propranolol (120 mg/day).
Publications – title, author, journal, year	<b>Cyclandelate in the prophylaxis of migraine: a randomized, parallel, double-blind study in comparison with placebo and propranolol. Diener HC et al, Cephalalgia:16:441-7,1996</b>
Study type and design	A randomized, parallel-group, double-blind multicenter study. The study is completed.  Patients who fulfilled the entry criteria entered a 4-week baseline period without any prophylactic treatment. Those who recorded 2-10 attacks on their migraine headache diaries during the baseline period qualified for randomization (randomization ratio =3 : 2 : 3) to cyclandelate, placebo or propranolol. To avoid early withdrawals due to initial side effects, treatment started with a 2-week run-in period at a dosage of 400 mg tid cyclandelate placebo or 40 mg tid propranolol. This was followed by a 12-week period of active prophylaxis at a dosage of 400 mg tid cyclandelate, placebo or 40 mg tid propranolol. At the end of the study and prior to breaking the code, the attending physician evaluated all migraine headache diaries, blinded to the number and total duration of migraine attacks at baseline and in the last 4 weeks of prophylaxis. This diary database was used for primary analysis
Follow-up time	20 weeks (primary analysis)
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients between the age 18 and 60 years</li> <li>• Male or female</li> <li>• Migraine with and/or without aura according to the IHS criteria</li> <li>• Migraine history of at least 12 months' duration</li> <li>• A mean number of 2-10 migraine attacks per month within the last 3 months prior to the study</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnant or lactating women</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Psychiatric disorders</li> <li>• Concomitant non-migraine headaches 23 times per month within the last 3 months</li> <li>• Intake of centrally acting drugs or migraine prophylactic drugs during the 4 weeks preceding the trial</li> <li>• Specific contraindication to beta-blocker (asthma, diabetes, clinically relevant hypotension, etc.) or cyclandelate (acute stroke, glaucoma, coagulation disorder)</li> <li>• Intake of drugs to treat migraine attacks &gt;12 days/month. Prior to study entry and at the end of the treatment</li> </ul>																																																				
Intervention	<p>A total of 214 ITT patients in 17 centres were randomized after completing the baseline period, 81 patients (37.9%) were treated with cyclandelate, 55 (25.7%) with placebo and 78 (36.4%) with propranolol. Forty patients had to be excluded from the ITT analysis for various reasons and 174 patients (cyclandelate n=67, placebo n=39, propranolol n=68) remained for the PI' analysis.</p> <p>The study had a 2-week run-in period at a dosage of 400 mg tid cyclandelate placebo or 40 mg tid propranolol. This was followed by a 12-week period of active prophylaxis at a dosage of 400 mg tid cyclandelate, placebo or 40 mg tid propranolol.</p> <p>The study ended with a 2-week run-out period to avoid early recurrence of migraine, using the same dosages as in the run-in period. Additional medication to treat acute migraine attacks was allowed for up to 12 days/month for the duration of the study, including the baseline period. Patients were required to come for a check-up visit at the end of the baseline period and at weeks 10, 14, 18 and 20.</p>																																																				
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Cyclandelate N=81</th> <th>Propranolol N=78</th> <th>Placebo N=55</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mean Age</td> <td>39</td> <td>40</td> <td>39</td> </tr> <tr> <td>Woman</td> <td>66</td> <td>60</td> <td>41</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>15</td> <td>18</td> <td>14</td> </tr> <tr> <td>No of patients with acute migraine medication</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>- Analgesics/antirheumatics</td> <td>55</td> <td>51</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>- Specific migraine drugs</td> <td>46</td> <td>49</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>Mean number of attacks/4 weeks</td> <td>4</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td>≤ 4 attacks</td> <td>3</td> <td>3</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Additional medication under attacks</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>-Never</td> <td>6</td> <td>3</td> <td>2</td> </tr> <tr> <td>- Sometimes</td> <td>23</td> <td>24</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td>-Every Day</td> <td>52</td> <td>51</td> <td>38</td> </tr> </tbody> </table>		Cyclandelate N=81	Propranolol N=78	Placebo N=55	Mean Age	39	40	39	Woman	66	60	41	Men	15	18	14	No of patients with acute migraine medication				- Analgesics/antirheumatics	55	51	36	- Specific migraine drugs	46	49	32	Mean number of attacks/4 weeks	4	4	4	≤ 4 attacks	3	3	3	Additional medication under attacks				-Never	6	3	2	- Sometimes	23	24	15	-Every Day	52	51	38
	Cyclandelate N=81	Propranolol N=78	Placebo N=55																																																		
Mean Age	39	40	39																																																		
Woman	66	60	41																																																		
Men	15	18	14																																																		
No of patients with acute migraine medication																																																					
- Analgesics/antirheumatics	55	51	36																																																		
- Specific migraine drugs	46	49	32																																																		
Mean number of attacks/4 weeks	4	4	4																																																		
≤ 4 attacks	3	3	3																																																		
Additional medication under attacks																																																					
-Never	6	3	2																																																		
- Sometimes	23	24	15																																																		
-Every Day	52	51	38																																																		
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- "Rate of responders", i.e. patients with ≥50% reduction in the number of migraine attacks</li> <li>- Mean "migraine duration" in hours.</li> </ul> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- The efficacy of propranolol versus placebo and equivalent efficacy of cyclandelate compared to propranolol.</li> <li>- change in intensity of headache</li> <li>- Intake of analgesics or migraine drugs</li> </ul>																																																				



	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Number of working days lost due to migraine,</li> <li>- frequency and severity of adverse events.</li> </ul>
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analyzed in the publication
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 58 STOVNER 2014**

Trial name	<b>A Comparative study of candesartan vs. propranolol for migraine prophylaxis: A randomized triple-blind, placebo-controlled study</b>
NCT number	NCT008846663
Objective	To determine whether the effect of candesartan for migraine prevention, shown in one previous study, could be confirmed in a new study, and if so, whether the effect was comparable to that of propranolol (non-inferiority analysis), and whether adverse events were different.
Publications – title, author, journal, year	<b>A Comparative study of candesartan vs. propranolol for migraine prophylaxis: A randomized triple-blind, placebo-controlled study, Stovner et al, Cephalalgia 2014</b>
Study type and design	The study was designed as a placebo-controlled double-blind, double cross-over trial, with a four-week open baseline period, and three 12-week treatment periods with a four-week wash-out period between each treatment period.
Follow-up time	12 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria: I</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age 18–65 years</li> <li>• migraine with or without aura or or chronic migraine</li> <li>• <math>\geq 2</math> migraine attacks per month during the last three months before inclusion, and <math>\geq 2</math> migraine attacks during the four week baseline period documented in the diary</li> <li>• Debut of migraine <math>\geq 1</math> year prior to inclusion, and before the age of 50</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interval headache not distinguishable from migraine</li> <li>• chronic tension-type or other headache occurring on <math>\geq 15</math> days/month</li> <li>• pregnancy, nursing or not using contraceptives in fertile women</li> <li>• heart conduction block or other significant abnormality on electrocardiogram; heart rate <math>&lt;54</math> (sitting, after three minutes' rest) asthma or diabetes; decreased hepatic or renal function</li> <li>• hypersensitivity to active substances</li> <li>• history of angioneurotic oedema</li> <li>• psychiatric illness</li> <li>• use of daily migraine prophylactics less than four weeks prior to start of study</li> <li>• having tried <math>\geq 3</math> prophylactic drugs against migraine during the last 10 years</li> <li>• previous use of PRO or CAN in adequate doses (<math>\geq 16</math> mg or <math>\geq 160</math> mg) and duration (<math>\geq 6</math> weeks)</li> <li>• previous discontinuation of CAN or any beta-blocker because of AEs;</li> <li>• current use of antihypertensive medication</li> <li>• use of rizatriptan 10 mg tablet; regular ergotamines or opioids use</li> <li>• consistent failure to respond to any acute migraine medication</li> <li>• alcohol or illicit drug dependence</li> </ul>

Intervention	In a randomized, triple-blind, double cross-over study, 72 adult patients with episodic or chronic migraine went through three 12-week treatment periods on either candesartan 16 mg, propranolol slow-release 160 mg, or placebo.	
Baseline characteristics		Whole population N=72
	Age in years (SD)	31 (11)
	Females, n (%)	59 (82)
	Mean duration of headache history in years (SD)	19 (11)
	Mean number of attacks per month (SD)	4.8 (3.6)
	Mean number of migraine days per four weeks (SD)	4.9 (3.0)
Primary and secondary endpoints	Primary endpoint: Migraine days per 4 weeks. Secondary endpoints: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache days per four weeks</li> <li>• Headache hours per four weeks</li> <li>• headache intensity</li> <li>• doses of analgesics per four weeks</li> </ul>	
Method of analysis	All statistical tests were between treatment periods, and did not include baseline data. MMD was tested with Wilcoxon's paired signed rank test. Subjects fulfilling mITT-requirements were included in the main analysis.	
Subgroup analyses	N/A	

## Lisinopril

Der er ikke identificeret relevante studier med lisinopril.

## Candesartancilexetil

**TABEL 59 STOVNER 2014 (SE UNDER [PROPRANOLOL](#)).**

**TABEL 60 TRONVIK 2003**

Trial name	<b>Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II Receptor blocker</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To determine whether treatment with the angiotensin II receptor blocker Candesartan is effective as a migraine-prophylactic drug
Publications – title, author, journal, year	<b>Prophylactic treatment of Migraine with an Angiotensin II Receptor blocker. A Randomized Controlled Trial. Tronvik E, et al. JAMA 2003</b>
Study type and design	Randomized double blind, placebo-controlled cross-over study
Follow-up time	12 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Age 18-65</li> <li>• migraine occurrence with/without aura according to IHS criteria.at a rate of 2-6 attacks pr. Month</li> <li>• Debut 1 year prior randomization, before age 50</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache not distinguishable from migraine</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pregnancy/nursing</li> <li>• Hepatic impairment</li> <li>• History of angioneurotic edema, psychiatric illness</li> </ul> <p>Use of daily migraine prophylactic 12 weeks prior to study.</p>														
Intervention	Placebo run in period of 4 weeks, followed by two 12-week treatment periods separated by 4 weeks of placebo washout. 30 patients were randomized to assign to receive 16 mg candesartan/day in the first treatment period, followed by 1 placebo tablet/day in the second period. Remaining 30 received placebo followed by candesartan.														
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>ITT population N=57</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Women, n</td> <td>45</td> </tr> <tr> <td><b>Age, women. Years (SD)</b></td> <td>42 (11)</td> </tr> <tr> <td>Age, men. Years (SD)</td> <td>48 (13)</td> </tr> <tr> <td></td> <td>8.4 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>Migraine days per 4 weeks (SD)</td> <td>5.7 (2.9)</td> </tr> <tr> <td>Headache days per 4 weeks (SD)</td> <td>8.4 (3.9)</td> </tr> </tbody> </table>		ITT population N=57	Women, n	45	<b>Age, women. Years (SD)</b>	42 (11)	Age, men. Years (SD)	48 (13)		8.4 (3.9)	Migraine days per 4 weeks (SD)	5.7 (2.9)	Headache days per 4 weeks (SD)	8.4 (3.9)
	ITT population N=57														
Women, n	45														
<b>Age, women. Years (SD)</b>	42 (11)														
Age, men. Years (SD)	48 (13)														
	8.4 (3.9)														
Migraine days per 4 weeks (SD)	5.7 (2.9)														
Headache days per 4 weeks (SD)	8.4 (3.9)														
Primary and secondary endpoints	<p>Primary: Number of days with headache per 4 weeks</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hours with headache per 4 weeks</li> <li>• days with migraine per 4 weeks</li> <li>• hours with migraine per 4 weeks</li> </ul> <p>headache severity index, level of disability, doses of triptans, doses of analgetics, acceptability of treatment, days of sick leave, and QOL in the SF 36 questionnaire</p>														
Method of analysis	All statistical tests were between treatment periods, and did not include baseline data. MMD was tested with Wilcoxon's paired signed rank test. The analysis was based on the ITT analysis set.														
Subgroup analyses	N/A														

## Topiramate

**TABEL 61 BRANDES 2004**

Trial name	<b>Topiramate for migraine prevention a randomized controlled trial</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To assess the efficacy and safety of topiramate for migraine prevention in a large controlled trial
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate for migraine prevention a randomized controlled trial. Brandes JL, et al. JAMA 2004</b>
Study type and design	A 26-week, multicenter, randomized, double blind, placebo-controlled study conducted during outpatient treatment. The study is completed.
Follow-up time	26 weeks (primary analysis)
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Established history of migraine with or without aura for at least 6 month before screening.</li> <li>• Age 12 to 65 years</li> <li>• Between 3 and 12 migraines but not more than 15 headache days per 28 days during the prospective baseline phase. A headache day was defined as a</li> </ul>

	<p>calendar day during which the patient experienced headache for at least 30 minutes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women were required to be postmenopausal, surgically incapable of bearing children, or practicing a medically acceptable method of birth control for at least 1 month before study entry.</li> </ul> <p>Exclusion:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headache other than migraine, episodic tension or sinus headache</li> <li>• Failed to respond to more than 2 adequate previous regimens of migraine-preventive medications</li> <li>• Onset of migraine occurred after age 50 years</li> <li>• Overuse of analgesics or specific agents for acute treatments of migraine episodes</li> <li>• Continued use of following medication during the study: Beta blockers, tricyclic antidepressants, antiepileptics, calcium channel blockers, monoamine oxidase inhibitors, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) daily, magnesium supplements at high doses (eg, 600 mg/d), riboflavin at high doses (eg, 100 mg/d), corticosteroids, local anesthetics, botulinum toxin, or herbal preparations such as feverfew or St John's wort. Nonpharmacologic prophylactic approaches started at least 1 month before the prospective baseline phase could be continued throughout the study.</li> <li>• Patients with a history of nephrolithiasis</li> <li>• Patients who had participated in a topiramate study or had taken topiramate for more than 2 weeks.</li> <li>• Patients who had received an experimental drug or used an experimental device within 30 days of screening also were</li> </ul>																				
Intervention	<p>After evaluation for inclusion and exclusion criteria, eligible patients entered a washout period of up to 14 days, during which any migraine-preventive medications were tapered. This period was followed by a prospective baseline phase of 28 days, during which headache and medication record information completed by patients was reviewed.</p> <p>During the baseline phase, patients were permitted to take rescue medication. Patients who completed the prospective baseline phase and met all entry criteria were randomized to 1 of 4 treatment groups according to a computer-generated randomization schedule: placebo or topiramate at 50 mg/d, 100 mg/d, or 200 mg/d. Randomization was balanced by using permuted blocks of 4 and stratified by center. Patients and clinicians were blinded to study medication.</p> <p>Patients randomized to topiramate started at a dose of 25 mg/d; the daily dose was increased by 25 mg weekly (for a total of 8 weeks) until patients reached either their assigned dose or maximum tolerated dose, whichever was less. Patients then continued receiving that amount for 18 weeks in 2 divided doses (morning and evening). Patients who completed the 18-week maintenance period or who exited the double-blind phase for lack of efficacy were eligible to enter an open-label extension after a blinded transition period of 7 weeks. In the event of tolerability problems, patients were given the opportunity to reduce study medication by a maximum of 2 dose levels during the entire 26-week treatment phase.</p>																				
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=114</th> <th>Topiramate 50 mg/d N=117</th> <th>Topiramate 100 mg/d N=120</th> <th>Topiramate 200 mg/d N=117</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>38.3</td> <td>39.0</td> <td>39.1</td> <td>39.1</td> </tr> <tr> <td>Men</td> <td>20</td> <td>20</td> <td>11</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Woman</td> <td>94</td> <td>97</td> <td>109</td> <td>106</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=114	Topiramate 50 mg/d N=117	Topiramate 100 mg/d N=120	Topiramate 200 mg/d N=117	Age	38.3	39.0	39.1	39.1	Men	20	20	11	11	Woman	94	97	109	106
	Placebo N=114	Topiramate 50 mg/d N=117	Topiramate 100 mg/d N=120	Topiramate 200 mg/d N=117																	
Age	38.3	39.0	39.1	39.1																	
Men	20	20	11	11																	
Woman	94	97	109	106																	

	Monthly migraine frequency	5.6	5.4	5.8	5.1
	MMD, Monthly migraine days	6.7	6.4	6.9	6.1
	Monthly rescue medication used	5.8	5.7	6.2	5.8
	Migraine duration, days	2.6	2.3	2.6	2.1
	Monthly migraine severity	2.2	2.3	2.2	2.3
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy measure:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change from baseline in mean monthly migraine frequency.</li> </ul> <p>Secondary efficacy measures:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Responder rate (proportion of patients with ≥50% reduction in monthly migraine frequency)</li> <li>• Reductions in mean number of monthly migraine days</li> <li>• Severity, duration, and days a month requiring rescue medication</li> <li>• Adverse events.</li> <li>• The month of onset of preventive treatment action was assessed.</li> </ul>				
Method of analysis	<p>Efficacy analyses were conducted on the intent-to-treat population, which was defined as randomized patients who had at least 1 post baseline efficacy assessment. For patients discontinuing early, the mean monthly migraine frequency during the entire double-blind treatment phase and the cumulative monthly periods were computed according to the migraine periods observed before discontinuation. The primary and secondary continuous efficacy measure was assessed with a linear model, with treatment and analysis center as factors and the baseline value as a covariate. Estimates of treatment effects are based on the treatments' least squares means, which are the means adjusted for the variables in the statistical model. Analyses were done with SAS (version 6.12; SAS Institute Inc, Cary, NC) at a significance level of .05.</p>				
Subgroup analyses	N/A				

**TABEL 62 DIENER 2007**

Trial name	<b>Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	The aim of this study was to evaluate the efficacy and tolerability of topiramate for the prevention of chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Diener HC et al., Cephalalgia 2007</b>
Study type and design	A randomized, double blind, placebo controlled, parallel group, multi-center trial of topiramate for the prevention of headache in patients with chronic migraine with and without medication overuse.

	<p>A prospective, 4-week baseline phase was followed by a 16-week, double-blind treatment phase, which consisted of a 4-week titration and 12-week treatment period. The taper-down phase lasted up to 7 weeks. Computer randomization was used prior to study start. The study is completed.</p>		
Follow-up time	16 weeks (4 weeks titration og 12 weeks treatment)		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients 18–65 years of age</li> <li>• Diagnosis of chronic migraine that satisfied the second edition of The International Classification of Headache Disorders criteria of <math>\geq 15</math> migraine headache days per 4 weeks, at least during the last 3 months prior to trial entry</li> <li>• An established migraine history for at least 1 year</li> <li>• Patients could be included if they had <math>\geq 12</math> migraine days in the prospective baseline period</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients were excluded if they presented with another primary chronic headache or any secondary headache except medication overuse headache (MOH).</li> <li>• Patients who experienced onset of migraine after age 50</li> <li>• Patients who were severely depressed (Beck Depression Inventory (BDI) scale score <math>\geq 30</math>)</li> <li>• Patients taking antidepressants unless the antidepressant was used at a stable dose for at least 3 months prior to trial entry and the patient intended to continue the antidepressant throughout the trial.</li> <li>• Patients taking any migraine prophylactic drug 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.</li> <li>• Prior history of topiramate use</li> <li>• Use of other anticonvulsants within 30 days of trial entry</li> <li>• Use of a carbonic anhydrase inhibitor.</li> </ul>		
Intervention	<p>The total ITT population (n = 59) consisted of 32 patients receiving topiramate and 27 patients receiving placebo. Topiramate and placebo, identical tablets produced by the manufacturer, were titrated to the target dose of 100 mg/day (50 mg twice daily) at a rate of 25 mg/week. The dose of topiramate was required to remain stable during the last 4 weeks of the double-blind phase at the time when data for the primary end-point were collected. Randomization was stratified according to presence or absence of medication overuse in the baseline period.</p> <p>Patients were allowed to take acute rescue medications such as analgesics, non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs), triptans, opioids and ergot derivatives during any phase in the trial as usual.</p>		
Baseline characteristics		Placebo N=27	Topiramate N=32
	Age, years	44.4	47.8
	Gender (F/M), %	74/26	75/25
	MMD (Mean number of migraine days/month)	16.4	15.5
	Patients with and without medication overuse	23/4	23/9
	Beck depression Inventory	13.4	9.0

Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in the mean number of monthly migraine days from baseline to the last 4 weeks of the double-blind phase. A migraine day was defined as a calendar day with symptoms of a migraine attack lasting at least 30 min.</li> </ul> <p>Secondary endpoints</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Change in monthly migraine days from baseline to the entire double-blind phase</li> <li>The percentage of patients with <math>\geq 50\%</math> reduction in the mean number of monthly migraine days (categorical responder rates)</li> <li>Change from baseline in the mean number of days of acute medication intake</li> <li>Patient satisfaction ratings with the efficacy and tolerability of the treatment they received</li> <li>Mean changes from baseline on the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ, Version 2.1)</li> <li>Mean change from baseline on Headache Impact Test (HIT-6)</li> <li>Mean change from baseline on Migraine Disability Assessment (MIDAS) questionnaire scores.</li> </ul>
Method of analysis	Efficacy analyses were performed on the intent-to-treat (ITT) population, which consisted of all randomized patients who received at least one post baseline efficacy evaluation. Differences between treatment groups (topiramate vs. placebo) were compared using the Wilcoxon two-sample test for ordinal/continuous data, and interpreted at the 5% significance level (two-tailed comparison). Fisher's exact test was used to assess differences between nominal data. For patients who dropped out, data from the last visit available were carried forward only for the end-point visit. Data have not been corrected for multiple comparisons
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 63 DIENER 2004 (SE UNDER [PROPRANOLOL](#)).**

**TABEL 64 LIPTON 2011**

Trial name	<b>The topiramate INTREPID study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	Evaluate whether topiramate prevents development of chronic daily headache (CDH, $\geq 15$ headache days/month) in adults with high-frequency episodic migraine (HFEM, 9 - 14 migraine headache days /month). Secondary objective, to assess the efficacy of topiramate as preventive migraine treatment in this population.
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate intervention to prevent transformation of episodic migraine: The topiramate INTREPID study. Lipton RB et al. Cephalgia 2011</b>
Study type and design	Multicenter, RCT, double blind, placebo controlled study comparing topiramate 100 mg/day and placebo for 26 weeks.
Follow-up time	Primary analysis after 26 weeks double blind treatment.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>adults, 18-65 years/age</li> <li>established history of migraine headache for 12 min. month before screening</li> </ul>

	<p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previously failed more than two adequate trials of medication from different migraine prophylactics.</li> <li>• Any migraine medication use six weeks before visit 2.</li> </ul>		
Intervention	Patients were randomized to topiramate 100 mg/day (n=188) or placebo (n=197)		
Baseline characteristics	Efficacy evaluable analysis set	Topiramate N= 159	Placebo N=171
	Age, years (SD)	39.6 (10.6)	40.9 (11.2)
	Female, n (%)	138 (86.8)	156 (91.2)
	BMI, kg/m <sup>2</sup> (SD)	30,2 (8.5)	30,4 8.4)
	Headache days per 28 days, n (SD)	13.0 (2.5)	13.1 (2.6)
	Migraine days per 28 days, n (SD)	11.6 (2.0)	11.8 (2.2)
	Days of acute headache medication use per 28 days	8.6 (3.2)	8.6 (3.5)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary: Onset of new-onset of CDH at month 6.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Number of migraine days per 28 days</li> <li>• Number of headache days per 28 days</li> </ul>		
Method of analysis	The analyses were based on the ITT analysis set which comprised randomized subjects who received at least 1 dose of study drug and at least 1 post-dose efficacy assessment. Secondary efficacy variables were analyzed using an analysis of variance (ANCOVA) model with treatment, center and baseline value as explanatory variables.		
Subgroup analyses	N/A		

**TABEL 65 Mei 2004**

Trial name	<b>Topiramate in migraine prophylaxis: a Randomized double blind versus placebo study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate, given at the dose of 100 mg/day in the prophylactic treatment of migraine
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine prophylaxis: a Randomized double blind versus placebo study, Mei et al., Neurol Sci, 2004</b>
Study type and design	Randomized double blind versus placebo
Follow-up time	16 weeks double blind treatment
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnosed Migraine with/without aura</li> <li>• Frequency of crises ranging from 2 to 6 in a month</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Renal pathologies</li> <li>• women taking oral contraceptives</li> <li>• potential fertile sexual active women not using contraceptives</li> <li>• those who presented episodes indistinguishable from migraine without aura in the intercritical period</li> <li>• those who had commenced any form of prophylactic therapy in the 2 months preceding trial.</li> </ul>



Intervention	Patients were randomized using a computer-generated random number scheme to topiramate (n=58) or placebo (n=57). TPM started at a dose of 25 mg/day, increased by 25 mg weekly until 100 mg (first 4 weeks). Patients continued on 100 mg for 12 weeks, then decreased by 25 mg weekly.		
Baseline characteristics	Patients completing the study	Topiramate N=35	Placebo N=37
	Age, years (SD)	39.,74 (12.02)	38.70 (11.04)
	<b>Gender</b>		
	Female, n	19	20
	Male, n	16	17
	Frequencies of crises, n (SD)	5.26 (1.29)	5.76 (0.98)
Primary and secondary endpoints	Primary efficacy measures: reduction of mean migraine headache frequency compared to baseline and proportion of subjects responding to treatment (≥50% reduction in migraine headache frequency) Secondary: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effect of the quantity of symptomatic drugs taken during the period of therapy</li> <li>• Numbers of days of disability</li> </ul>		
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication		
Subgroup analyses	N/A		

**TABEL 66 SILBERSTEIN 2007**

Trial name	<b>Efficacy and safety of Topiramate for the treatment of Chronic Migraine: A randomized, Double blind, Placebo Controlled Trial</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and tolerability of topiramate, given at the dose of 100 mg/day compared with placebo
Publications – title, author, journal, year	<b>Efficacy and safety of Topiramate for the treatment of Chronic Migraine: A randomized, Double blind, Placebo Controlled Trial, Silberstein, Headache, 2007</b>
Study type and design	Randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial with topiramate versus placebo. The study consisted of a pretreatment phase lasting up to 56 days, a double-blind treatment phase lasting 16 weeks and a taper/exit period lasting up to 2 weeks
Follow-up time	Data from the 16 weeks double-blind treatment phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	Inclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adults with a diagnosis of CM according to Silberstein/Lipton criteria for transformed migraine</li> <li>• At least 15-headache days per 28 days</li> <li>• A MIDAS score of at least 11 at visit 1.</li> </ul> Exclusion criteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previously failed more than 2 adequate migraine preventive medication (incl. topiramate)</li> <li>• History of cluster headache</li> <li>• Migraine onset after age 50</li> <li>• Overuse of acute medication</li> <li>• History of hepatic disorder, progressive neurologic disorder, pregnancy or nursing</li> </ul>

Intervention	Eligible patients were randomized and assigned sequentially 1:1 to either topiramate or placebo at the end of the prospective baseline period. 165 received topiramate and 163 received placebo		
Baseline characteristics	IIT population	Topiramate N=153	Placebo N=153
	Age, years. Mean (SD)	37.8 (12.38)	37.6 (11.80)
	<b>Gender</b>		
	Female	83.7 %	86.9%
	Race		
	Caucasian	82.4%	78.45%
	Black	12.4%	17.0%
	Weight, kg. Mean (SD)	80.0 (20.3)	76.8 (22.2)
	Monthly rate of migraine days	15.2 (6.4)	15.1 (5.8)
	Monthly rate of total headache days	20.4 (4.8)	20.8 (4.6)
Number of days per month of acute medication use	11.9 (7.0)	11.4 (6.6)	
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: Change in mean monthly migraine frequency pr. 28 days, during the entire double blind phase, compared with the prospective baseline period in the ITT population, which included all randomized subjects who received <math>\geq 1</math> dose of study drug and provided <math>\geq</math> post baseline efficacy evaluation.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median percent reduction in monthly migraine frequency</li> <li>• proportion of responders (those with <math>\geq 50</math>, <math>\geq 75\%</math>, or <math>100\%</math> reduction in monthly migraine frequency).</li> </ul>		
Method of analysis	<p><b>Statistical Analysis</b></p> <p>Analyses of treatment effectiveness were performed on the intent-to-treat population (full analysis set), which consisted of all randomized subjects who received at least 1 dose of study medication and provided at least 1 post randomization efficacy evaluation. The mean monthly rate of migraine/migrainous headache days and migraine headache days were analyzed using an analysis of covariance (ANCOVA) with treatment and center were qualitative design factors, and baseline rate as a covariate.</p>		
Subgroup analyses	N/A		

**TABEL 67 SILBERSTEIN 2006**

Trial name	<b>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</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	The paper evaluates the efficacy and safety data from a pilot study of TPM 200 mg/d as preventive therapy in adult subjects with a history of migraine with or without aura.
Publications – title, author, journal, year	<b>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”, Silberstein et al, Clinical Therapeutics 2006</b>
Study type and design	Multicenter, randomized, double blind, placebo controlled, parallel-group, out patient trial. The trial consists of an up to 4 weeks screening/washout period, a 4 week prospective baseline period, and a 20 week double blind treatment phase, which included an 8 weeks titration phase and a 12 week maintenance phase.
Follow-up time	Data from the 20 week double blind treatment phase is presented.

Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects between the ages of 18 and 65 years</li> <li>• a history of migraine with or without aura, as assessed by International Headache Society criteria, 1° for at least 12 months before screening.</li> <li>• Subjects must have experienced an average of 3 to 8 migraine episodes per month (defined as 28 days) for 3 months (84 days) before screening. For the purposes of this study, a migraine episode was defined as the period from the onset of painful symptoms to the resolution of pain or 24 hours after onset, whichever was sooner. Migraine pain that recurred within 24 hours was considered part of the same episode.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• previously failed to respond to topiramate therapy</li> <li>• had taken preventive medication within 2 weeks (14 days) of the start of the prospective baseline period</li> <li>• subjects who had &gt;15 headache days per month during the 3 months before screening, during screening, or during the prospective baseline period</li> <li>• subjects with a diagnosis of cluster headache; basilar, ophthalmoplegic, hemiplegic, or transformed migraine; or migraine aura exclusively (without headache)</li> <li>• subjects who had previously failed to respond to &gt;2 adequately dosed migraine preventive medications, had migraine onset after the age of 50 years, or overused acute migraine treatment (eg, triptan use on &gt;8 days per month)</li> <li>• receipt of injected corticosteroids, local anesthetics, or botulinum toxin within 60 days before screening</li> <li>• women of childbearing age were required to be using an approved method of birth control or to abstain from sexual intercourse</li> <li>• pregnant or lactating women were excluded</li> <li>• serum alanine and/or aspartate aminotransferase levels &gt;2 times the upper limit of the normal range were excluded, as were subjects with active liver disease.</li> </ul>		
Intervention	Subjects who met the eligibility criteria were randomized 2:1 to topiramate 200 mg/d or placebo. The double-blind treatment phase consisted of an 8-week titration period (25 mg/d for the first week, followed by weekly increases of 25 mg) and a 12-week maintenance period. In total 213 patients were randomized, 140 to topiramate and 73 to placebo.		
Baseline characteristics	IIT	Topiramate: 200 mg N= 138	Placebo: N=73
	Age, years Mean (SD)	39.9 (11.8)	41.7 (9.4)
	Gender no.		
	Female, n (%)	118 (85.5)	63 (86.3)
	Male, n (%)	20 (14.5)	10 (13.7)
	Weight, kg. Mean (SD)	74.6 (17.5)	80.7 (20.3)
	No. of migraine episodes per 28 days		
	Mean (SD)	4.8 (1.5)	5.2 (1.7)
	Range	2-8	2-9
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: change in mean monthly migraine frequency.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• median percent reduction in monthly migraine frequency</li> <li>• proportion of responders (≥50%, ≥75%, or 100% reduction in monthly migraine frequency)</li> </ul>		

Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication.
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 68 SILBERSTEIN 2004**

Trial name	<b>Topiramate in migraine Prevention</b>				
NCT number	Not stated in publication				
Objective	To assess the efficacy and safety of Topiramate as a migraine-preventive therapy				
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial. Silberstein SD et al. Arch Neurol 2004</b>				
Study type and design	A 26 weeks, randomized, double blind, placebo-controlled study. The study consisted of a 28 day prospective baseline phase. The double-blind phase was divided into titration (8 weeks) and maintenance (18 weeks).				
Follow-up time	Data from the 26 weeks double-blind treatment phase are presented.				
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients age 12-65 years with 3-12 migraines during the prospective 28-day baseline phase.</li> <li>• Women needed to be post –menopausal, surgically incapable of childbearing or, or using contraceptives.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Headaches other than migraine</li> <li>• failed previously 2 migraine preventive drugs</li> <li>• had migraine onset after age 50.</li> <li>• &gt;8 treatment days pr. month of ergots or triptans</li> <li>• used B-blockers, tricyclic anti-depressants, AED's. ACE inhibitors etc.</li> <li>• patients with renal impairments</li> <li>• patients who had participated in previous topimaratate study,</li> <li>• patients who had used topimaratate for 2 weeks or longer</li> <li>• patients who had used an experimental drug or device within 30 days prior screening</li> </ul>				
Intervention	469 patients composed the IIT population. Participants were randomized to placebo or topiramate, 50, 100 or 200 mg/WK to the assigned dose or as tolerated in 8 weeks; Maintenance therapy continued for 18 weeks.				
Baseline characteristics		Topiramate 50 mg N= 117	Topiramate 100 mg N=125	Topiramate 200 mg N=112	Placebo N=115
	Age, years (SD)	40.2 (11.5)	40.6 (11.0)	40.5 (11.4)	40.4 (11.5)
	Female; n	107	112	94	103
	Male; n	10	3	18	12
	MMD	6.4 (2.7)	6.4 (2.7)	6.6 (3.1)	6.4 (2.6)
	Weight	75.7 (18.9)	78.9 (19.3)	76.7 (20.1)	75.6 (18.5)
	Days of acute headache medication use pr. 28 days	5.8 (2.5)	6.4 (2.7)	6.1 (3.1)	6.1 (3.0)
	Data shown are mean (SD), unless otherwise indicated.				
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: Reduction in monthly migraine frequency across the 6 month treatment phase</p> <p>Secondary endpoints:</p>				

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• time to onset of action</li> <li>• the proportion of patients responding (<math>\geq 50\%</math> reduction in monthly migraine frequency)</li> <li>• Mean change in migraine days per month</li> <li>• mean change in days with rescue medication per month</li> </ul>
Method of analysis	The primary endpoint was analysed using a linear model with treatment and analysis center as factors and baseline value as covariate. The least square means, which are means adjusted for the variables in the statistical model, were used to compare treatment groups. Efficacy analyses were conducted on the intent to treat population, Which was defined as those randomized patients who had at least 1 post baseline efficacy assessment. For subjects discontinuing the study early, the average monthly migraine period rate was computed based on the migraine periods observed before discontinuation.
Subgroup analyses	N/A

**TABEL 69 STOREY 2001**

Trial name	<b>Topiramate in migraine Prevention: A double blind placebo Controlled Study</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy of Topiramate in the preventive treatment of episodic migraine
Publications – title, author, journal, year	<b>Topiramate in migraine Prevention: A double blind placebo Controlled Study, Storey, Headache, 2001</b>
Study type and design	Single center double blind, placebo-controlled randomized trial to evaluate the efficacy and safety of topiramate for the preventive treatment of migraine. The study consisted of a 4-week baseline phase, an 8-week titration phase and an 8 week maintenance phase.
Follow-up time	16 weeks double blind treatment
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• men and women aged 18-65 years</li> <li>• diagnosed with migraine – with or without aura, based on IHD criteria</li> <li>• migraine throughout a period of 1 year, with a frequency of two or more/month</li> <li>• negative pregnancy test 72 hours prior study medication</li> <li>• two or more migraines per 28 days during the baseline phase</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients were excluded from the study if they required medication for the symptomatic relief of migraine within a 24 hours period, plus three times per week</li> <li>• If presented with a history of more than 12 tension type headaches pr. month and unable to distinguish between headache and migraine</li> <li>• If they met the DSM-IV, criteria for any substance related disorder within 12-month prior screening visit</li> <li>• Usage of any experimental drug 30 days prior study entry</li> <li>• History of renal calculi, Multiple Sclerosis, or a history of any medical condition, that would expose them to an increased risk of significant AE's to interfere with the assessment of efficacy and safety of the trial</li> </ul>
Intervention	At the end of the 4-week baseline phase, eligible patients were randomized 1:1 to topiramate (n=19) or placebo (n=20). Topiramate or matched placebo was given and

	titrated weekly in 25 mg increments over 8 weeks, to 200 mg. pr. day or to the maximum tolerated doses.		
Baseline characteristics		Topiramate N=19	Placebo N=21
	Age, years (range)	38.3 (19-62)	38.1 (24-56)
	Gender		
	Female	19	20
	Male		1
	Migraine frequency per 28 daysn, (SD)	5.14 (1.56)	4.37 (1.96)
	Weight, lb (SD)	170.8 (33,3)	181.0 (41.6)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: The mean reduction in the 28 days migraine rate during the entire double blind phase (week5-20). The 28 day migraine rate was determined by dividing the number of migraines in the in the period and multiplying by 28.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mean percent reduction in migraine rate</li> <li>• the percentage of responders in each group</li> </ul>		
Method of analysis	<p>Statistical Analysis: Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication</p>		
Subgroup analyses	N/A		

### TCA (amitriptylin/nortriptylin)

**TABEL 70 COUCH 2011**

Trial name	<b>Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache</b>
NCT number	Not stated
Objective	To compare amitriptyline with placebo in the treatment of intermittent migraine and chronic daily headache
Publications – title, author, journal, year	<b>Amitriptyline in the Prophylactic Treatment of Migraine and Chronic Daily Headache. Couch JR, et al. Headache 2011</b>
Study type and design	<p>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.</p> <p>Patients received placebo for 4 weeks (Period A – baseline period).</p> <p>After 4 weeks patients with at least 2 moderate or worse migraine headaches during Period A could be randomized into the double-blind period of 5-20 weeks (Periods B and C). Patients were randomized to either amitriptyline or placebo therapy on a 1:1 basis in blocks of 4 subjects.</p> <p>During Periods B and C the patient received pills that were identical to each other and identical to those dispensed in Period A, which contained either amitriptyline 25 mg or placebo.</p> <p>The first 4 weeks (Phase B) was a dose titration phase, and the following 12 weeks (Phase C) was a dose maintenance phase.</p>
Follow-up time	Data from the 20-week double-blind treatment phase is presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria Patients between 18 and 70 years of age with at least two moderate or worse migraine headaches per month</p> <p>Exclusion criteria</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• absence of migraine headache</li> <li>• secondary headache</li> <li>• pregnant females or nursing mother</li> <li>• known allergy to amitriptyline</li> <li>• urinary retention, glaucoma, any cardiac disease, sustained hypertension</li> <li>• subjects taking guanethidine or monoamine oxidase inhibitors</li> <li>• prostatic hypertrophy</li> <li>• thyroid disease or taking thyroid medication</li> <li>• seizure disorder</li> <li>• patients taking any known preventative antimigraine agent including methysergide, propranolol, cyproheptadine, antianxiety agents, or other tricyclic antidepressants.</li> </ul>												
Intervention	Placebo or amitriptyline in doses of 25-100 mg/day, depending on the tolerance of the patient. 194 patients received amitriptyline and 197 received placebo												
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=197</th> <th>Amitriptyline N=194</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>35,7</td> <td>34,1</td> </tr> <tr> <td>Male (n)</td> <td>34 (17%)</td> <td>40 (21%)</td> </tr> <tr> <td>Female (n)</td> <td>163 (83%)</td> <td>154 (79%)</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=197	Amitriptyline N=194	Age (years)	35,7	34,1	Male (n)	34 (17%)	40 (21%)	Female (n)	163 (83%)	154 (79%)
	Placebo N=197	Amitriptyline N=194											
Age (years)	35,7	34,1											
Male (n)	34 (17%)	40 (21%)											
Female (n)	163 (83%)	154 (79%)											
Primary and secondary endpoints	<p>The major efficacy measures for this study are the frequency, duration, and severity of headaches</p> <p>Headache frequency was measured as number of days per 4 weeks with a headache of any degree of severity.</p> <p>Duration was measured in hours.</p> <p>Headache severity was measured on a 5-point scale as follows: disabling (4) – a headache so severe the patient must lie down; severe (3) – a headache severe enough that usual activity is diminished by 50% or more; however, some activity is possible; moderate (2) – a headache that limits usual activity by less than 50%; mild (1) – a headache that is present but does not limit activity; no headache (0).</p>												
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication												
Subgroup analyses	None												

**TABEL 71 GONCALVES 2016**

Trial name	<b>Double Blind Randomized Study Controlled by Placebo and Amitriptylin to Evaluate the Efficacy of Melatonin in the Preventive Treatment of Migraine</b>
NCT number	NCT01357031
Objective	The purpose of this study was to determine the effectiveness of melatonin 3 mg compared to placebo and amitriptyline 25 mg in the preventive treatment of migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Randomised clinical trial comparing melatonin 3 mg, amitriptyline 25 mg and placebo for migraine prevention. Gonçalves AL, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016</b>
Study type and design	The study was a randomized, multicenter, parallel-group study. Melatonin 3 mg was compared with amitriptyline 25 mg and placebo. The study consisted of a 4-week period to established baseline measures followed by a 12-week treatment period. Randomization was performed centrally with the use of

	randomization lists with randomly permuted block lengths stratified according to center. Patients, treating clinicians and the outcome assessor were blinded.		
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind treatment period is presented.		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• age of 18–65 years;</li> <li>• migraine with or without aura criteria according to the International Classification of Headache Disorders, third edition, <math>\beta</math>-version12 for at least 1 year</li> <li>• age of onset before 50 years,</li> <li>• at least three migraine headache attacks or four migraine headache days (defined as any occurrence of migraine headache pain of at least 30 min in duration with acute treatment) per month,</li> <li>• presents with migraine or non-migraine headache attacks &lt;15 days per month during each of the 3 months prior to the screening visit and the reference period.</li> <li>• Migraine diagnosis was performed by a trained neurologist headache specialist.</li> <li>• Women were eligible if they were unable to bear children or if they were not pregnant and using adequate contraception.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• history of psychiatric disorder (in the past or present);</li> <li>• ergotamine, triptan, opioid, or combination medication intake for &gt;10 days per month, or simple analgesic intake for &gt;15 days per month for &gt;3 months;</li> <li>• in use of preventive medications such as <math>\beta</math>-blockers, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, antiepileptic drugs, bupropion, serotonergic norepinephrine reuptake inhibitors; and were unable to discontinue the treatment</li> <li>• had previously taken melatonin, amitriptyline or agomelatine;</li> <li>• had uncontrolled hypertension (ie, sitting systolic blood pressure &gt;160 mm Hg or sitting diastolic blood pressure &gt;90 mm Hg) at the screening visit or at randomization.</li> </ul>		
Intervention	Patients were randomized 1:1:1 to amitriptyline 25 mg/day (n=59), melatonin 3 mg/day (n=60) and placebo (n=59)		
Baseline characteristics		Placebo N=59	Amitriptyline N=59
	Age (years)	36.6	37.2
	Female (n)	45 (76.3%)	44 (74.6%)
	BMI Kg/m <sup>2</sup>	24.6	411
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy outcome measure was frequency in number of migraine headache days per month comparing baseline with the past 4 weeks of treatment. Secondary end points included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reduction in migraine intensity, attack duration,</li> <li>• number of analgesics used and</li> <li>• percentages of patients with greater than 50% reductions in migraine headache days.</li> </ul>		
Method of analysis	Efficacy data were analyzed for the intention-to-treat population, defined as randomized patients who received at least one dose of the study medication and provided at least one post-baseline efficacy assessment. Missing days as non-migraine headache days. An analysis of covariance (ANCOVA) model was used to test the null		



	hypothesis of no difference between placebo and the average of the values for the three groups. Results were summarized using the adjusted mean and SE for each treatment group, a 95% CI for the change from baseline for each treatment group, a model estimate of the difference between each active treatment group and placebo, a 95% CI for the difference, and an associated p value and adjusted p value for the difference. Analysis of the primary end point was carried out using a combination of a sequential method and a Hochberg procedure to maintain the experiment-wise $\alpha$ level of 0.05.
Subgroup analyses	None

## Valproat

**TABEL 72 FREITAG 2002**

Trial name	<b>A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis</b>
NCT number	Not stated in publication
Objective	To evaluate the efficacy and safety of extended-release divalproex sodium compared with placebo in prophylactic monotherapy treatment of migraine headache.
Publications – title, author, journal, year	<b>A randomized trial of divalproex sodium extended-release tablets in migraine prophylaxis. Freitag FG, et al. Neurology 2002.</b>
Study type and design	<p>This was a 17-week multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study consisting of three phases: a 4-week baseline phase; a 12-week double-blind experimental phase; and a 1-week double-blind termination phase. During the baseline phase, subjects maintained a headache diary in which headache activity was recorded. Subjects compliant in maintaining a headache diary and who had at least two migraine headache attacks (separated by a headache-free interval of at least 24 hours) during the 4-week baseline phase were eligible to be randomized. Following the 4-week baseline phase, eligible subjects were randomly assigned in a 1:1 ratio at each center to receive either extended-release divalproex sodium or identical gray ovaloid placebo tablets, and entered into the 12-week experimental phase. The experimental phase consisted of a 2-week dose titration/adjustment period followed by a 10-week fixed-dose treatment period.</p> <p>Headache diaries were used to collect information regarding the start and end times, characteristics, and symptomatic medication usage associated with each headache attack. Headache attacks separated by any headache-free interval were to be reported separately. Based on review of the diaries, the headache type of each attack was determined by the investigator per the IHS diagnostic criteria.</p> <p>The tolerability and safety of study medication were monitored through adverse event reporting and assessments of prior and concurrent medication, physical and brief neurologic examinations, routine laboratory evaluations, and serum pregnancy tests for women of childbearing potential.</p>
Follow-up time	Data from the 12-week double-blind experimental phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Men or woman more 12 years or older</li> <li>• More than two migraine headache attacks during a 4-week baseline period</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Women who were lactating or pregnant</li> <li>• subjects who had headaches an average of <math>\geq</math> 15 days per month; had ever experienced cluster headaches;</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• had previously received an adequate course of treatment with valproate or divalproex sodium for migraine headaches</li> <li>• had a CNS neoplasm or infection, demyelinating disease, degenerative neurologic disease, or progressive CNS disease</li> <li>• had failed more than two adequate trials of prophylactic antimigraine regimens</li> <li>• or who had received prophylactic antimigraine medication within five half-lives of that medication before entering the baseline phase.</li> </ul>																		
Intervention	Subjects initiated treatment on 500 mg once daily for 1 week, and the dose was then increased to 1,000 mg once daily with an option, if intolerance occurred, to permanently decrease the dose to 500 mg during the second week. 122 patients was randomized to active treatment and 101 patients completed																		
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=115</th> <th>Treatment 1 N=122</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>41.3</td> <td>39.8</td> </tr> <tr> <td>Male (n)</td> <td>25 (22%)</td> <td>25 (20%)</td> </tr> <tr> <td>Female (n)</td> <td>90 (78%)</td> <td>97 (80%)</td> </tr> <tr> <td>Weight (kg)</td> <td>74.5</td> <td>74.39</td> </tr> <tr> <td>Height (cm)</td> <td>166.88</td> <td>166.88</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=115	Treatment 1 N=122	Age (years)	41.3	39.8	Male (n)	25 (22%)	25 (20%)	Female (n)	90 (78%)	97 (80%)	Weight (kg)	74.5	74.39	Height (cm)	166.88	166.88
	Placebo N=115	Treatment 1 N=122																	
Age (years)	41.3	39.8																	
Male (n)	25 (22%)	25 (20%)																	
Female (n)	90 (78%)	97 (80%)																	
Weight (kg)	74.5	74.39																	
Height (cm)	166.88	166.88																	
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy variable was the experimental phase reduction from baseline (i.e., the baseline phase) in 4-week migraine headache rate. The 4-week rates for the experimental and baseline phases were calculated for each subject as the number of migraine headaches during the study phase multiplied by the ratio of 28 days to the actual number of days in the phase.</p> <p>The principal secondary variables were the experimental phase percent reduction from baseline in 4-week migraine headache rate, assessing both actual percentages and the proportion of subjects achieving at least a 50% reduction, and the experimental phase reduction from baseline in the number of migraine headache days per 4 weeks.</p> <p>Other secondary variables included the experimental phase changes from baseline in the proportions of migraine headaches treated with particular classes of symptomatic medications (e.g., triptans).</p>																		
Method of analysis	<p>The primary and secondary efficacy variables chosen for the current study were specified in the protocol and were based on (or were slight modifications of) variables included in the IHS committee guidelines for controlled trials of drugs in migraine,<sup>14</sup> including the committee's recommended use of the 4-week migraine headache rate as the primary efficacy variable and the 24-hour headache free rule in calculating the migraine headache rates. Per this rule, migraine headache attacks separated by a 24-hour headache-free interval were combined and considered as a single migraine headache in calculations of 4-week migraine headache rates. 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.</p> <p>The primary efficacy variable was the experimental phase reduction from baseline (i.e., the baseline phase) in 4-week migraine headache rate. The 4-week rates for the experimental and baseline phases were calculated for each subject as the number of migraine headaches during the study phase multiplied by the ratio of 28 days to the actual number of days in the phase.</p> <p>The principal secondary variables were the experimental phase percent reduction from baseline in 4-week migraine headache rate, assessing both actual percentages</p>																		

	<p>and the proportion of subjects achieving at least a 50% reduction, and the experimental phase reduction from baseline in the number of migraine headache days per 4 weeks.</p> <p>The nonparametric van Elteren method of linearly combining Wilcoxon test results from individual investigators, using weights recommended by Lehmann, was the protocol-specified primary analysis method for the continuous variables. Ninety-five percent CI of weighted treatment differences in means for these variables were derived using the analogous protocol-specified alternative analysis method, an analysis of variance (ANOVA) model that weighted treatment differences at each investigator site inversely proportional to the variance of the estimated treatment group difference.</p>
Subgroup analyses	None

**TABEL 73 JENSEN 1994**

Trial name	<b>Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study</b>
NCT number	None
Objective	To evaluate if sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura.
Publications – title, author, journal, year	<b>Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: A triple-blind, placebo-controlled crossover study. Jensen R, et al. Neurology 1994</b>
Study type and design	A triple-blind, dose-controlled, crossover study in patients with migraine without aura. After a 4-week medication-free run-in period, patients eligible for inclusion were randomized to sodium valproate or placebo. After randomization, all patients were given three apparently identical tablets per day during the entire trial. The treatment periods were separated by a 4-week wash-out period with three placebo tablets per day. Thereafter, the patients were shifted to either placebo or sodium valproate in a similar 12-week treatment period.
Follow-up time	Data from the 12 week triple-blind treatment phases is presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• a diagnosis of migraine without aura, a history of migraine for at least 1 year</li> <li>• 2 to 10 days with migraine per month</li> <li>• age between 18 and 70 years</li> <li>• women of childbearing potential had to use adequate contraceptive measures throughout the study.</li> </ul> <p>Exclusion criteria</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• daily headache</li> <li>• more than six attacks per year of migraine with aura</li> <li>• cluster headache or trigeminal neuralgia</li> <li>• other neurologic, somatic, or psychiatric diseases</li> <li>• other migraine prophylaxis</li> <li>• any form of drug abuse or dependency, including daily ergotamine or large amounts of plain analgesics</li> <li>• previous participation in more than two migraine drug trials.</li> </ul>
Intervention	Randomization assigned 22 patients to the sodium valproate-placebo sequence (group A) and 21 patients to the placebo-sodium valproate sequence (group B). Doses of valproate was 1000-1500 mg based on serum valproate level.

Baseline characteristics		Group A Valproate- Placebo N=22	Group B Placebo- Valproate N=21
	Age		
	Mean (years)	45	47
	Range	28-58	27-62
	Male/Female	4/18	2/19
	Frequency of migraine/4 weeks		
	Mean	6.3	6.8
	Range	(3-10)	(4-10)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoints: The mean number of days with migraine during sodium valproate as compared with the placebo period.</p> <p>Secondary endpoints: Frequency of tension-type headache, headache intensity, headache duration, and drug consumption.</p> <p>Responders defined as those patients for whom the frequency of migraine days was reduced to 50% or less when compared with the baseline period.</p>		
Method of analysis	<p>Patients who dropped out of the trial after randomization were excluded from the statistical analysis, but reasons for dropping out were recorded. The primary efficacy variable was the treatment effect, i.e., the mean number of days with migraine during sodium valproate as compared with the placebo period. Other variables were considered secondary. A nonparametric statistical test, Wilcoxon's rank sum test, was used to test the treatment effect. A 5% level of significance was used.</p>		
Subgroup analyses	None		

**TABEL 74 KLAPPER 1997**

Trial name	<b>Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study</b>
NCT number	None
Objective	To evaluate the efficacy and safety of divalproex sodium (DVPX) when used as prophylactic monotherapy in patients with migraine.
Publications – title, author, journal, year	<b>Divalproex sodium in migraine prophylaxis: a dose-controlled study. Klapper J et al. Cephalalgia 1997</b>
Study type and design	<p>Design: Multicenter, double-blind, placebo-controlled, parallel group.</p> <p>During a 4-week (single-blind) baseline phase (BP), patients received placebo and completed a headache diary. Patients completing the BP who had experienced at least two migraine attacks during this period were randomized to one of four treatment groups (placebo, or either 500 mg, 1000 mg, or 1500 mg DVPX) in a 1 : 1 : 1 : 1 ratio within each study center.</p> <p>The experimental phase (EP) lasted 12 weeks, the first 4 weeks for dose escalation to randomized dose, and the remaining 8 weeks for maintenance at that dose.</p>
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind experimental phase are presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <p>Patients 16 years or older were eligible to enroll in the study if they had suffered migraine attacks with or without aura (as defined by the International Headache Society criteria) for at least 6 months prior to the study and had averaged at least two migraine attacks per month during the previous 3 months.</p>

	<p>Patients previously untreated for migraine or patients who, in the opinion of the investigator, had previously failed no more than two adequate trials (e.g. at least 1 month of treatment at a full therapeutic dose) of prophylactic therapy were eligible. Patients already receiving prophylactic treatment were required to discontinue these medications and complete a washout period of a length equivalent to at least five half-lives of the medication prior to enrollment.</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>Patients were excluded from the study if they experienced other headache types (i.e. interval headaches) on more than 15 days per month, had migraines which were always unassociated with headache, or had cluster headaches.</p> <p>Also excluded were pregnant women, women of child-bearing potential not practicing effective birth control, patients previously treated with valproate, and patients with a significant medical or psychiatric disorder, particularly one requiring medication that could have confounded data interpretation.</p> <p>Disallowed concomitant medications included beta-adrenergic blocking agents, tricyclic antidepressants, calcium channel blockers, monoamine oxidase inhibitors, methysergide maleate, lithium carbonate, phenobarbital, phenytoin, arbamazepine, warfarin, and any of the following used on a daily basis: ergotamine preparations, non-steroidal anti-inflammatory agents, analgesics, benzodiazepines, or cyproheptadine hydrochloride.</p> <p>Treatment with symptomatic medications was allowed on an as-needed basis for treatment of individual headaches during the study, but was to average less than 3 days per week.</p>				
Intervention	<p>Patients were randomized to receive a valproate daily dose of 500 (n=45), 1000 (n=43), or 1500 (n=44) mg, or to placebo (n=44).</p> <p>The EP began with a 4-week dose titration period and was followed by an 8-week dose maintenance period. The initial daily dose for DVPX-treated patients was 250 mg. The daily dose was then increased by 250 mg every 4 days (every 8 days for the 500 mg group) until the assigned randomized dose was achieved, at which time study medication was taken twice daily in equal, divided doses, morning and evening. The dose then remained fixed at the randomized dose throughout the remainder of the study.</p>				
Baseline characteristics		<p>Placebo N=44</p>	<p>Divalproex sodium 500 mg N=45</p>	<p>Divalproex sodium 1000 mg N = 43</p>	<p>Divalproex sodium 1500 mg N = 44</p>
	Age (years)				
	Mean	40.2	40.2	40.2	40.2
	Range	(19-67)	(19-67)	(19-67)	(19-67)
	Gender				
	Female	91%	93	88%	84%
	Race				
	Caucasian	89%	89%	89%	89%
	Black	7%	7%	7%	7%
	Other	5%	5%	5%	5%
	Weight				
	Mean (kg)	68.4	68.4	68.4	68.4
	Range	(37.2-109.5)	(37.2-109.5)	(37.2-109.5)	(37.2-109.5)
	Years with migraine	21.0	20.6	23.7	21.3
	Previously used other prophylactic antimigraine medications	55%	56%	56%	45%

Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy variable was the 4-week migraine attack frequency (i.e. the number of migraine attacks, with or without aura, during the EP' multiplied by the ratio of 28 days to the actual number of days the patient was treated).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>The proportional reduction from baseline in migraine attack frequencies was also evaluated.</li> </ul> <p>Other headache characteristics evaluated included</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>the duration and peak severity of migraine attacks that continued to occur</li> <li>the numbers of days per 4 weeks with migraine attacks that impair usual activities or necessitating symptomatic medication, and</li> <li>the 4-week attack frequencies of migraines with nausea, vomiting, photophobia and/or phonophobia and of all non-migraine headache types combined.</li> </ul>
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analysed in the publication
Subgroup analyses	None

**TABEL 75 MATHEW 1995**

Trial name	<b>Migraine Prophylaxis With Divalproex</b>
NCT number	None
Objective	To compare the effectiveness and safety of divalproex sodium (Depakote) and placebo in the prophylaxis of migraine headache.
Publications – title, author, journal, year	<b>Migraine prophylaxis with Divalproex. Mathew NT, et al. Arch Neurol. 1995</b>
Study type and design	The investigation was conducted as a randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group, multicenter study, designed to compare the efficacy and safety of divalproex with that of placebo in the prophylaxis of migraine headache. The study was divided into two phases: a baseline phase (4 weeks) and treatment phase (12 weeks with 4-week dose adjustment and 8-week maintenance). Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio of divalproex to placebo within each center. Total duration of the study was 16 weeks.
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind treatment phase is presented.
Study type and design	The investigation was conducted as a randomized, placebo controlled, double-blind, parallel-group, multicenter study, designed to compare the efficacy and safety of divalproex with that of placebo in the prophylaxis of migraine headache. The study was divided into two phases: a baseline phase (4 weeks) and treatment phase (12 weeks with 4-week dose adjustment and 8-week maintenance). Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio of divalproex to placebo within each center. Total duration of the study was 16 weeks.
Follow-up time	Data from the 12 week double-blind treatment phase is presented.
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>16 to 75 years of age</li> <li>have suffered migraine episodes with or without aura per International Headache Society criteria for 6 or more months previously;</li> <li>migraine frequency was required to be two or more episodes per month for the previous 3 months</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>the patient had not received prophylactic treatment previously or had failed no more than two adequate trials, in the investigator's opinion, of established prophylactic antimigraine regimens.</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>only migraine episodes unassociated with headache</li> <li>chronic daily headaches or tension-type headaches occurring more than 15 days per month</li> <li>cluster headaches</li> <li>a history of any significant medical or psychiatric disorder (particularly one that would confound data interpretation or required medication whose known effects included antimigraine prophylaxis)</li> <li>a history of poor compliance with previous medication regimens</li> <li>a history of previous valproate use</li> <li>women of child bearing potential</li> </ul>															
Intervention	Patients were randomized to groups receiving divalproex or placebo in a 2:1 ratio of divalproex (n=70) to placebo (n=37). Treatment with divalproex sodium was started at a dose of 250 mg/d; doses were then titrated upward at recommended increments of 250 mg every other day (or 250 mg every third day for patients weighing <60 kg) with the goal of achieving a trough plasma valproate sodium concentration of approximately 70 to 120 mg/L. The dose of placebo was adjusted in a similar fashion to maintain the blind.															
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N=37</th> <th>Valproate N=70</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age (years)</td> <td>43</td> <td>47</td> </tr> <tr> <td>Female %</td> <td>73</td> <td>80</td> </tr> <tr> <td>Duration of migraine diagnosis</td> <td colspan="2">25</td> </tr> <tr> <td>Previous prophylactic treatments</td> <td colspan="2">1.3</td> </tr> </tbody> </table>		Placebo N=37	Valproate N=70	Age (years)	43	47	Female %	73	80	Duration of migraine diagnosis	25		Previous prophylactic treatments	1.3	
	Placebo N=37	Valproate N=70														
Age (years)	43	47														
Female %	73	80														
Duration of migraine diagnosis	25															
Previous prophylactic treatments	1.3															
Primary and secondary endpoints	<p>The primary outcome measure was the 4-week migraine headache frequency (ie, the number of migraine headaches, with or without aura, per 4 weeks) during the treatment phase.</p> <p>Secondary outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>proportion of patients with a reduction of 50% or more in 4-week migraine headache frequencies compared with the baseline phase</li> <li>the average duration of episodes</li> <li>the average severity of episodes at peak intensity (peak severity)</li> <li>the average severity related to functional ability (assessment of functional restriction)</li> <li>the average symptomatic medication usage (measuring usage days of each medication summed across medications) per episode</li> <li>the 4-week frequencies of migraine headaches with associated nausea, vomiting, aura, photophobia, and phonophobia</li> <li>the number of days per 4 weeks with migraine headaches</li> </ul>															
Method of analysis	Analyses were performed using all data from randomized patients. The nonparametric Van Elteren method of linearly combining Wilcoxon test results from individual investigators, using weights recommended by Lehmann, was the method used to compare treatment groups with respect to the primary efficacy outcome measure. The Cochran-Mantel-Haenszel statistic was used to compare treatment groups with respect to the proportion of patients with a 50% or greater reduction in 4-week migraine headache frequencies. All hypothesis tests were two tailed, and values of .05 or less were considered significant.															
Subgroup analyses	None															

**TABEL 76 SARCHIELLI 2014**

Trial name	<b>Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial</b>		
NCT number	None		
Objective	To assess the efficacy, safety and tolerability of sodium valproate (800mg/day) compared with placebo in medication overuse headache patients with a history of migraine without aura.		
Publications – title, author, journal, year	<b>Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: A randomized controlled trial. Sarchielli P, et al. European Neuropsychopharmacology 2014</b>		
Study type and design	A double-blind placebo-controlled study. Treatment included a 4-week baseline period, during which no study medication was given), followed by a 6-day in patient detoxification phase (in which abused drugs were promptly discontinued) and a 12-week double-blind treatment period, with valproate 800mg/day or placebo. After the detoxification phase, the patients were advised to discontinue the overused medication. Eligible patients who completed the prospective baseline period and detoxification phase were sequentially assigned in a 1:1 ratio to either VPA or placebo and received a random computer- generated medication code number, in compliance with a permuted block randomization design. Neither the patients nor the clinic staff were aware of the study medication assigned.		
Follow-up time	Data from the 12-week double-blind treatment period are presented.		
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Outpatients aged 18–65 year</li> <li>• Established past history of episodic migraine without aura, and a diagnosis of medication overuse headache according to the International Headache Society revised criteria (Silberstein et al., 2008) during the previous 3 months with all other causes of secondary headache ruled out</li> <li>• Patients had to be willing to comply with all appointments for clinic visits, tests, and with the procedures required by the protocol, and had to have returned the informed consent form.</li> <li>• Females were eligible only if of non-childbearing potential or using an adequate contraceptive method</li> </ul> <p>Exclusion criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patients taking a headache-prevention medication during the month preceding enrollment</li> <li>• Known allergic reactions to drugs</li> <li>• Assuming prohibited concomitant therapy (other antiepileptic drugs; tricyclic antidepressants; anticoagulants; neuroleptics; abused benzodiazepines)</li> <li>• History or suspicion of alcohol abuse or illicit drug use in the previous 2 years</li> <li>• Past or present history of a serious illness, or metabolic disorder</li> </ul>		
Intervention	44 patients received valproate 800 mg and 44 patients received placebo.		
Baseline characteristics		Placebo N=44	Amitriptyline N=44
	Female	35 (79.5%)	34 (77.3%)
	Male	9 (20.5%)	10 (22.7%)
	Age 18-34	5	8
	Age 35-44	20	14
	Age 45-54	13	17
	Age 55-64	6	5



	BMI < 18	24	27
	BMI 18-24,9	14	9
	BMI 25-29,9	1	2
	BMI ≥ 30	5	5
	Headache duration < 10 years	6 (13.6%)	7 (15.9%)
Primary and secondary endpoints	<p>Primary endpoint: the proportion of patients with ≥ 50% reduction in headache days per month (responder rate) from the prospective 4-week baseline phase to the last 4 weeks of the 3-month treatment.</p> <p>Secondary endpoints:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• the number of days with headache</li> <li>• headache intensity</li> <li>• the monthly frequency, duration and severity of headache attacks</li> <li>• the number of days per month with acute medications</li> </ul>		
Method of analysis	<p>Descriptive statistics were reported as counts and percentages, mean and standard deviation (SD) or median and range. Categorical and continuous variables were compared between the two groups with the Fisher Exact test or the ChiSquare test as appropriate and the Wilcoxon–Mann–Whitney Test. Changes in headache frequency, number of days with acute medications, and number of rescue drugs were compared using Analysis of Variance for repeated measures. Correlations within patients were modeled using the “unstructured” correlation matrix. The results of ANOVA have been displayed as “treatment”, “time” and “treatment_time” effects. Wilcoxon–Mann–Whitney and the signed-rank tests were used to assess differences between and within each group. Multivariable logistic regression models were applied on the primary end point to adjust for possible confounders or imbalances in the two groups (age, sex, disease duration, chronicity duration, co-morbidities and antecedent surgeries). Results are reported as ORs (odds ratios) and 95% confidence intervals (95% CIs). The Poisson distribution for count data was used to assess incidence and 95% CI of adverse events in the two arms. Statistical analyses were performed in both the intent-to-treat (ITT) and completers populations. All efficacy outcomes in the ITT population were assessed using the last observation carried forward (LOCF) approach. Results reported in this work always refer to the ITT population</p>		
Subgroup analyses	None		

## Botox

**TABEL 77 AURORA 2010. PREEMPT 1.**

Trial name	<b>PREEMPT I</b>
NCT number	NCT00156910
Objective	This is the first of a pair of studies designed to assess efficacy, safety and tolerability of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) as headache prophylaxis in adults with chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT I trial, Aurora SK. et al. Cephalalgia, 2010.</b></p> <p>Pooled analyses:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Aurora SK, et al. Headache 2011</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. Silberstein SD, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015</li> <li>• OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Dodick DW, et al. Headache. 2010</li> <li>• OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. Aurora SK et al. Acta Neurol Scand 2014</li> <li>• Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. Diener H et al. European Journal of Neurology 2014</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine, Lipton R.B. et al. Neurology, 2011</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program Lipton RB et al. Cephalgia 2016</li> <li>• The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. Matharu M et al. The Journal of Headache and Pain 2017</li> </ul>
Study type and design	Phase III with a 24-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase followed by a 32-week, open-label phase. Enrolled patients were randomly assigned 1:1, Randomization was stratified based on the frequency of acute headache pain medication intake during the 28-day baseline as yes/no overuse of acute headache pain medications, where medication overuse–yes was defined as intake during baseline of simple analgesics on 15 days, or other medication types or combination of types for 10 days, with intake 2 days/week from the category of overuse. The randomization sequence was generated using SAS programming language (SAS Institute, Cary, NC, USA). Randomization programmers had access to the central server, where the randomization sequence was kept. The study is Completed.
Follow-up time	Primary analysis after 24 weeks
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent migraine (<math>\geq 15</math> headache days per month)</li> <li>• <math>\geq 4</math> distinct headache episodes lasting <math>\geq 4</math> hours</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> of baseline headache days migraine/probable migraine days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous use of botulinum toxin of any serotype or immunization to any botulinum toxin serotype</li> <li>• Any medical condition that puts the patient at increased risk with exposure to BOTOX</li> <li>• Diagnosis of complicated migraine, chronic tension-type headache, hypnic headache, hemicrania continua, new daily persistent headache</li> <li>• Use of prophylactic headache medication within 28 days prior to week -4</li> <li>• Unremitting headache lasting continuously throughout the 4-week baseline period</li> <li>• Known or suspected Temporomandibular Disorders (TMD)</li> <li>• Diagnosis of fibromyalgia</li> <li>• Beck depression inventory score <math>&gt;24</math> at week-4</li> <li>• Psychiatric problems that may have interfered with study participation</li> </ul>
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biological: Botulinum Toxin Type A</li> </ul>

	<p>Two treatment sessions in the double-blind phase and three treatment sessions in the open-label extension phase. Total minimum dose is 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas with the total maximum dose of 195 U with 39 head/neck injections.</p> <p>Other Name: BOTOX®</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Other: Placebo (saline)</li> </ul> <p>Two treatment sessions in the double-blind phase. Total minimum dose in 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas and the total maximum dose is 195 U with 39 head/neck injections.</p>																							
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="488 573 836 645"></th> <th data-bbox="836 573 1150 645">Placebo N= 338</th> <th data-bbox="1150 573 1466 645">Botulinum Toxin Type A N= 341</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="488 645 836 678">Age</td> <td data-bbox="836 645 1150 678">42.1</td> <td data-bbox="1150 645 1466 678">41.2</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 678 836 712">Female, %</td> <td data-bbox="836 678 1150 712">85.8</td> <td data-bbox="1150 678 1466 712">89.1</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 712 836 745">Monthly migraine days</td> <td data-bbox="836 712 1150 745">19.1 (4.1)</td> <td data-bbox="1150 712 1466 745">19.1 (4.0)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 745 836 813">% patients with 1 or more prophylaxis</td> <td data-bbox="836 745 1150 813">64.2</td> <td data-bbox="1150 745 1466 813">59.5</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 813 836 846">Mean BMI</td> <td data-bbox="836 813 1150 846">27.3</td> <td data-bbox="1150 813 1466 846">26.7</td> </tr> <tr> <td data-bbox="488 846 836 913">% patients with medication overuse</td> <td data-bbox="836 846 1150 913">69.8</td> <td data-bbox="1150 846 1466 913">66.3</td> </tr> </tbody> </table>				Placebo N= 338	Botulinum Toxin Type A N= 341	Age	42.1	41.2	Female, %	85.8	89.1	Monthly migraine days	19.1 (4.1)	19.1 (4.0)	% patients with 1 or more prophylaxis	64.2	59.5	Mean BMI	27.3	26.7	% patients with medication overuse	69.8	66.3
	Placebo N= 338	Botulinum Toxin Type A N= 341																						
Age	42.1	41.2																						
Female, %	85.8	89.1																						
Monthly migraine days	19.1 (4.1)	19.1 (4.0)																						
% patients with 1 or more prophylaxis	64.2	59.5																						
Mean BMI	27.3	26.7																						
% patients with medication overuse	69.8	66.3																						
Primary and secondary endpoints	<p>The primary endpoint in PREEMPT 1 was mean change from baseline in frequency of headache episodes for the 28-day period ending with week 24.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of headache days (defined as a calendar day [00:00 to 23:59] when the patient reported 4 continuous hours of headache diary episode)</li> <li>• Migraine days (defined as a calendar day with 4 continuous hours of headache meeting ICHD-II criteria for migraine 1.1, 1.2, or 1.6)</li> <li>• Migraine episodes (defined as patient-reported headache with a start and stop time indicating that the pain lasted 4 continuous hours and met ICHD-II criteria for migraine 1.1, 1.2, or 1.6)</li> <li>• Overall acute headache pain medication use (all categories; referred to hereafter as acute pain medication intakes)</li> </ul>																							
Method of analysis	<p>All efficacy analyses used the intent-to-treat population, which included all randomized patients. Analysis of covariance (ANCOVA) of the change from baseline, with the same variable's baseline values as covariate, with main effects of treatment group and medication overuse strata.</p> <p>Scores for months with <math>\geq 20</math> days of diary data were prorated to 28-day equivalents. Scores for months with <math>&lt; 10</math> days of diary data were estimated using a modified last observation carried forward (mLOCF) methodology. This involved the substitution of the patient's previous 28-day period score multiplied by the ratio of the mean across all patients in the 28-day period of interest divided by the mean across all patients in the previous 28-day period. Scores for months with 10–19 days of diary data were estimated using an average of the prorated and mLOCF estimates. The mLOCF method of imputation of missing data was prespecified, but sensitivity analyses were also done (e.g., using observed data without imputation). For binomial variables, the between-group comparisons were done with Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests, except that logistic regression with the same variable's baseline as covariate was used for variables with baseline imbalance. A two-sided test with <math>p \leq .05</math> was considered to be statistically significant. No control of the type-1 error rate for multiple secondary endpoints was prespecified in PREEMPT 1. Therefore, a highly conservative Bonferroni adjustment was</p>																							

	applied to compare the week 24 p values to a critical level of .01, which adjusted the prespecified type-1 error rate of .05 for the five variables that were prespecified as primary or secondary.
Subgroup analyses	None

**TABEL 78 DIENER 2010. PREEMPT 2.**

Trial name	<b>PREEMPT II</b>
NCT number	NCT00168428
Objective	This is the second of a pair of studies designed to assess efficacy and safety of onabotulinumtoxinA (BOTOX®) for prophylaxis of headaches in adults with chronic migraine.
Publications – title, author, journal, year	<p><b>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial, Diener H.C. et al. Cephalalgia, 2010</b></p> <p>Pooled analysis:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. Aurora SK, et al. Headache 2011</li> <li>• <u>Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. Silberstein SD, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015</u></li> <li>• <u>OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. Dodick DW, et al. Headache. 2010</u></li> <li>• OnabotulinumtoxinA for chronic migraine: efficacy, safety, and tolerability in patients who received all five treatment cycles in the PREEMPT clinical program. Aurora SK et al. Acta Neurol Scand 2014</li> <li>• Pooled analysis of the safety and tolerability of onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine. Diener H et al. European Journal of Neurology 2014</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine, Lipton R.B. et al. Neurology, 2011</li> <li>• OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program Lipton RB et al. Cephalalgia 2016</li> <li>• The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. Matharu M et al. The Journal of Headache and Pain 2017</li> </ul>
Study type and design	<p>Phase III with a 24-week, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase followed by a 32-week, open-label phase.</p> <p>Qualified subjects were randomized (1:1) in a double-blind fashion to onabotulinumtoxinA or placebo. Randomization was stratified based on the frequency of acute headache pain medication use during baseline (designated as “medication overuse–yes” or “medication overuse–no”), with treatments balanced in blocks of four within each medication-overuse stratum for each investigator site. The randomization sequence was generated using SAS programming language (SAS</p>

	Institute, Cary, NC, USA) and was stored in a central server with access granted to the randomization programmers. The study is completed.																						
Follow-up time	Primary analysis after 24 weeks																						
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent migraine (<math>\geq 15</math> headache days per month)</li> <li>• <math>\geq 4</math> distinct headache episodes lasting <math>\geq 4</math> hours</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> of baseline headache days migraine/probable migraine days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous use of botulinum toxin of any serotype or immunization to any botulinum toxin serotype</li> <li>• Any medical condition that puts the patient at increased risk with exposure to BOTOX</li> <li>• Diagnosis of complicated migraine, chronic tension-type headache, hypnic headache, hemicrania continua, new daily persistent headache</li> <li>• Use of prophylactic headache medication within 28 days prior to week -4</li> <li>• Unremitting headache lasting continuously throughout the 4-week baseline period</li> <li>• Known or suspected TMD</li> <li>• Diagnosis of fibromyalgia</li> <li>• Beck depression inventory score <math>&gt;24</math> at week-4</li> <li>• Psychiatric problems that may have interfered with study participation</li> </ul>																						
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Biological: Botulinum Toxin Type A Two treatment sessions in the double-blind phase and three treatment sessions in the open-label extension phase. Total minimum dose is 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas with the total maximum dose of 195 U with 39 head/neck injections. Other Name: BOTOX®</li> <li>• Other: Placebo (saline) Two treatment sessions in the double-blind phase. Total minimum dose in 155 U with 31 fixed-site, fixed dose injections across seven specific head/neck muscle areas and the total maximum dose is 195 U with 39 head/neck injections.</li> </ul>																						
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N= 358</th> <th>Botulinum Toxin Type A N= 347</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age</td> <td>41.0</td> <td>40.9</td> </tr> <tr> <td>Female, %</td> <td>84.6</td> <td>86.2</td> </tr> <tr> <td>MMD (SD)</td> <td>18.7 (4.1)</td> <td>19.2 (3.9)</td> </tr> <tr> <td>% patients with 1 or more prophylaxis</td> <td>66.2</td> <td>64.0</td> </tr> <tr> <td>Mean BMI</td> <td>27.1</td> <td>26.7</td> </tr> <tr> <td>% patients with medication overuse</td> <td>69.8</td> <td>66.3</td> </tr> </tbody> </table>			Placebo N= 358	Botulinum Toxin Type A N= 347	Age	41.0	40.9	Female, %	84.6	86.2	MMD (SD)	18.7 (4.1)	19.2 (3.9)	% patients with 1 or more prophylaxis	66.2	64.0	Mean BMI	27.1	26.7	% patients with medication overuse	69.8	66.3
	Placebo N= 358	Botulinum Toxin Type A N= 347																					
Age	41.0	40.9																					
Female, %	84.6	86.2																					
MMD (SD)	18.7 (4.1)	19.2 (3.9)																					
% patients with 1 or more prophylaxis	66.2	64.0																					
Mean BMI	27.1	26.7																					
% patients with medication overuse	69.8	66.3																					
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy endpoint was mean change from baseline in frequency of headache days for the 28-day period ending with week 24.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequency of migraine days (defined as a calendar day with <math>\geq 4</math> continuous hours of headache meeting ICHD-II criteria for migraine 1.1, 1.2 or 1.6)</li> <li>• Frequency of moderate/severe headache days (defined as a calendar day with 4 continuous hours of headache and a maximum severity of moderate or</li> </ul>																						

	<p>severe, per the patient diary among all headache episodes reported on that day regardless of duration)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Monthly cumulative headache hours on headache days</li> <li>• Proportion of patients with severe (<math>\geq 60</math>) Headache Impact Test (HIT)-6 score</li> <li>• Frequency of headache episodes (defined as patient-reported headache with a start and stop time indicating that the pain lasted <math>\geq 4</math> continuous hours).</li> </ul>
Method of analysis	<p>All efficacy analyses used the intent-to-treat population, which included all randomized patients. For each primary and secondary variable, prespecified comparisons between treatment groups were done by analysis of covariance of the change from baseline, with the same variable's baseline value as a covariate, with main effects of treatment group and medication overuse strata. The baseline covariate adjustment was prespecified as the primary analysis; sensitivity analyses (e.g., rank-sum test on changes from baseline without a baseline covariate) were also performed. Scores for months with at least 20 days of diary data were prorated to 28-day equivalents. Scores for months with less than 10 days of diary data were estimated using a modified last observation carried forward (mLOCF) methodology. This involved the substitution of the patient's previous 28-day period score multiplied by the ratio of the mean across all patients in the 28-day period of interest divided by the mean across all patients in the previous 28-day period. Scores for months with 10–19 days of diary data were estimated using an average of the prorated and the mLOCF estimates. The mLOCF method of imputation of missing data was prespecified, but sensitivity analyses were also done (e.g., using observed data, without imputation). For binomial variables, the between-group comparisons were done with Pearson's Chi-square or Fisher's exact tests, except that logistic regression, with the same variable's baseline as covariate, was used for variables with baseline imbalance. A two-sided test with <math>p \leq .05</math> was considered statistically significant.</p> <p>To control the type 1 error rate for multiple secondary endpoints in the amended PREEMPT 2 protocol and analysis plan, a fixed-sequence gate-keeping approach was used for the five ranked secondary variables at the week 24 primary visit. If the p value of a secondary endpoint was not <math>\leq .05</math>, the tests of any lower-ranked secondary endpoints were not considered statistically significant, regardless of individual p value.</p>
Subgroup analyses	None

**TABEL 79 FREITAG 2008**

Trial name	<b>Botulinum Toxin Type A in the treatment of Chronic Migraine Without Medication Overuse</b>
NCT number	None.
Objective	The objective of this study was to assess the efficacy and safety of Botulinum Toxin Type A compared with placebo in the treatments of chronic migraine not associated with medication overuse headache
Publications – title, author, journal, year	<b>Botulinum toxin type a in the treatment of chronic migraine without medication overuse, Freitag FG. et al. Headache, 2008</b>
Study type and design	This was a double-blind, parallel-group, placebo-controlled randomized study. 28 days screening phase, 16 week study. Patients were blind to their treatment allocation and randomized to active or placebo treatment using a list generated in Microsoft Excel (Redmond, WA, USA). The study medication BoNTA or placebo was prepared by a registered nurse in the research department familiar with the preparation of BoNTA following the preassigned randomization schedule. The

	research nurse responsible for the monitoring of the patient, review of diary logs, and completion of case report forms was different from the nurse preparing the study medication.																						
Follow-up time	Primay analysis after 16 weeks.																						
Population (inclusion and exclusion criteria)	<p>Inclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Frequent migraine (<math>\geq 15</math> headache days per month)</li> <li>• <math>\geq 4</math> distinct headache episodes lasting <math>\geq 4</math> hours</li> <li>• 6 month chronic migraine history</li> <li>• Stable preventive medications for 60 days</li> </ul> <p>Exclusion Criteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Previous use of botulinum toxin of any serotype for any therapeutic reason.</li> <li>• Myasthenia gravis, Eaton-Lambert syndrome, Amyotrophic lateral sclerosis,</li> <li>• Other disorder of neuromuscular function, Use of aminoglycoside antibiotics</li> <li>• Curare-like agents, Other agents that might interfere with neuromuscular function</li> <li>• Patients with diagnoses of migraine beginning for the first time after age 50 years, cluster headaches or basilar, ophthalmoplegic, or hemiplegic migraine, exclusively having migraine aura without headache</li> <li>• Patients with a more painful condition than their migraine pain, progressive neurological disorders, or a structural disorder of the brain from birth, trauma, or past infection.</li> <li>• Patients who had received injections or oral corticosteroids within 30 days prior to the baseline diary initiation visit</li> <li>• Patients with a significant major psychiatric disorder (eg, major depression) or receiving antipsychotic medication, or who had a Beck Inventory of Depression Scores greater than 24</li> <li>• Patients who have received an investigational drug or used an investigational device within 30 days of study entry</li> </ul>																						
Intervention	Biological: Botulinum Toxin Type A (BOTOX®, Allergan, Inc., Irvine, CA, USA) 100 U or placebo (sterile saline).																						
Baseline characteristics	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Placebo N= 21</th> <th>Botulinum Toxin Type A N= 20</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Age, years (range)</td> <td>42.4 (22-55)</td> <td>42.2 (19-64)</td> </tr> <tr> <td>Female/male</td> <td>15/6</td> <td>15/5</td> </tr> <tr> <td>Caucasian/other</td> <td>20/1</td> <td>18/2</td> </tr> <tr> <td>Monthly migraine episodes, n</td> <td>14.6</td> <td>13.8</td> </tr> <tr> <td>Monthly headache days, n</td> <td>23</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>Acute medication doses per month, n (range)</td> <td>21 (5-36)</td> <td>19 (5-46)</td> </tr> </tbody> </table>			Placebo N= 21	Botulinum Toxin Type A N= 20	Age, years (range)	42.4 (22-55)	42.2 (19-64)	Female/male	15/6	15/5	Caucasian/other	20/1	18/2	Monthly migraine episodes, n	14.6	13.8	Monthly headache days, n	23	23	Acute medication doses per month, n (range)	21 (5-36)	19 (5-46)
	Placebo N= 21	Botulinum Toxin Type A N= 20																					
Age, years (range)	42.4 (22-55)	42.2 (19-64)																					
Female/male	15/6	15/5																					
Caucasian/other	20/1	18/2																					
Monthly migraine episodes, n	14.6	13.8																					
Monthly headache days, n	23	23																					
Acute medication doses per month, n (range)	21 (5-36)	19 (5-46)																					
Primary and secondary endpoints	<p>The primary efficacy parameter was the change in monthly migraine episode frequency per 4-week assessment period compared with baseline. Secondary efficacy parameters also assessed change from the baseline by 4-week assessment periods for the BoNTA and placebo groups.</p> <p>Secondary:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Change in number of total headache days</li> <li>• The headache index (HAI) (the HAI being calculated by multiplying the maximal severity of a headache in a headache days times the duration of the headache in fraction of the 24-hour day the headache was experienced by the patient, summing the total of all the headaches for the evaluation period then dividing by the number of the days in the evaluation period).</li> </ul>																						

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The 50% responder rate (the percentage of patients who experience a 50% or greater reduction in their monthly migraine episode frequency)</li> <li>• Change in the amount of acute medication used</li> <li>• Change in MIDAS, and change in the Headache Pain Specific Quality of Life measure. Safety and tolerability (AEs) in each treatment group.</li> </ul>
Method of analysis	Not applicable since the endpoints for this application are not the same as those analyzed in the publication
Subgroup analyses	None



## 8.3 Appendiks 3: Resultater per PICO (kliniske spørgsmål)

### 8.3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

Adskillige komparatorer indgår i klinisk spørgsmål 1, og ligeledes er der to doser af erenumab. Resultaterne vil derfor blive præsenteret i følgende seks tabeller:

- Erenumab 70 mg vs candesartan
- Erenumab 140 mg vs candesartan
- Erenumab 70 mg vs propranolol
- Erenumab 140 mg vs propranolol
- Erenumab 70 mg vs topiramate
- Erenumab 140 mg vs topiramate

Der blev ikke fundet data for metoprolol eller lisinopril, hvorfor de ikke optræder i tabel-form.

**TABEL 80 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 1: ERENUMAB 70 MG VS CANDESARTAN**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Stovner (2014), Tronvik (2003)	-0,01	(-0,11; 0,08)	p=0,766				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Stovner (2014)	-5,87%	(-22,35%; 14,32%)		OR: 0,78	(0,344; 1,78)	p=0,5592	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned								
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Tronvik (2003)	-5,71%	(-9,63%; 25,02%)		OR: 0,4	(0,034; 4,851)	p=0,4743	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 81 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 1: ERENUMAB 140 MG VS CANDESARTAN**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Stovner (2014), Tronvik (2003)	-0,05	(-0,16; 0,06)	p=0,3892				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Stovner (2014)	1,11%	(-17,44%; 21,49%)		OR: 1,05	(0,455; 2,407)	p=0,9157	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned								
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Tronvik (2003)	-6,97%	(-9,74%; 17,24%)		OR: 0,28	(0,024; 3,369)	p=0,3168	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 82 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 1: ERENUMAB 70 MG VS PROPRANOLOL**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Diener (2004), Stovner (2014)	-0,01	(-0,03; 0)	p=0,0776				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Stovner (2014)	-3,01%	(-19,35%; 16,98%)		OR: 0,88	(0,39; 1,987)	p=0,7595	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Diener (2004)	-6,6%	(-25,74%; 12,59%)	p=0,5012				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Diener (1996), Diener (2004)	-5,40%	(-10,22%; 6,63%)		OR: 0,54	(0,181; 1,642)	p=0,2806	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 83 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 1: ERENUMAB 140 MG VS PROPRANOLOL**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Diener (2004), Stovner (2014)	-0,05	(-0,11; 0,01)	p=0,1212				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Stovner (2014)	3,96%	(-14,42%; 24,17%)		OR: 1,18	(0,516; 2,686)	p=0,6991	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Diener (2004)	-27,3%	(-50,8%; -3,85%)	p=0,0225				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Diener (1996), Diener (2004)	-7,52%	(-10,97%; 1,47%)		OR: 0,38	(0,127; 1,134)	p=0,0829	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 84 RESULTATER TIL KLINISK SPØRSMÅL 1: ERENUMAB 70 MG VS TOPIRAMATE**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Brandes (2004), Diener (2004), Diener (2007), Lipton (2011), Silberstein (2004), Silberstein (2007)	0,01	(-0,08; 0,1)	p=0,8531				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Diener (2007), Silberstein (2009)	-9,22%	(-26,95%; 41,09%)		OR: 0,61	(0,065; 5,735)	p=0,6645	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Brandes (2004), Diener (2004), Diener (2007), Lipton (2011), Silberstein (2009)	-3,5%	(-15,29%; 8,25%)	p=0,5581				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Dodick (2018), Goadsby (2017), Sun (2016), Tepper (2017), Brandes (2004), Diener (2004), Diener (2007), Lipton (2011), Mei (2004), Silberstein (2004), Silberstein (2006), Silberstein (2007), Storey (2001)	-9,24%	(-15,43%; 5,48%)		OR: 0,46	(0,151; 1,385)	p=0,1662	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 85 RESULTATER TIL KLINISK SPØRSMÅL 1: ERENUMAB 140 MG VS TOPIRAMATE**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Brandes (2004), Diener (2004), Diener (2007), Lipton (2011), Silberstein (2004), Silberstein (2007)	-0,03	(-0,14; 0,08)	p=0,6434				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Diener (2007), Silberstein (2009)	-4,11%	(-26,11%; - 46,79%)		OR: 0,81	(0,086; 7,696)	p=0,8571	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Brandes (2004), Diener (2004), Diener (2007), Lipton (2011), Silberstein (2009)	-17,9%	(-32,89%; - 2,81%)	p=0,02				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Goadsby (2017), Reuter (2018), Tepper (2017), Brandes (2004), Diener (2004), Diener (2007), Lipton (2011), Mei (2004), Silberstein (2004), Silberstein (2006), Silberstein (2007), Storey (2001)	-11,93%	(-16,4%; -0,67%)		OR: 0,32	(0,106; 0,957)	p=0,0415	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

### 8.3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

Adskillige komparatorer indgår i klinisk spørgsmål 2, og ligeledes er der to doser af erenumab. Resultaterne vil derfor blive præsenteret i følgende fire tabeller:

- Erenumab 70 mg vs amitriptyline
- Erenumab 140 mg vs amitriptyline
- Erenumab 70 mg vs Valproate
- Erenumab 140 mg vs Valproate

Der blev ikke fundet data for nortriptylin, hvorfor dette produkt ikke optræder i tabel-form.



**TABEL 86 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 2: ERENUMAB 70 MG VS AMITRIPTYLIN**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Ashina (2018), Goncalves (2016)	0,00	(-0,15; 0,16)	p=0,9755				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Ashina (2018), Goncalves (2016)	7,37%	(-15,59%; 31,98%)		OR: 1,35	(0,478; 3,825)	p=0,5694	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned								
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Ashina (2018), Couch (2011)	-0,43%	(-6,45%; 57,52%)		OR: 0,93	(0,035; 24,993)	p=0,9664	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 87 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 2: ERENUMAB 140 MG VS AMITRIPTYLIN**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Ashina (2018), Reuter (2018), Goncalves (2016)	-0,03	(-0,18; 0,11)	p=0,6474				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Ashina (2018), Reuter (2018), Goncalves (2016)	7,68%	(-13,46%; 30,09%)		OR: 1,37	(0,536; 3,496)	p=0,5108	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned								
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Ashina (2018), Reuter (2018), Couch (2011)	-1,47%	(-6,19%; 30,64%)		OR: 0,77	(0,071; 8,298)	p=0,8283	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 88 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 2: ERENUMAB 70 MG VS VALPROAT**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Ashina (2018), Freitag (2002), Mathew (1995), Jensen (1994)	0,15	(0,02; 0,28)	p=0,0204				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Ashina (2018), Mathew (1995), Jensen (1994)	-10,41%	(-30,11%; 13,96%)		OR: 0,65	(0,242; 1,769)	p=0,4028	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Ashina (2018), Sarchielli (2014)	17,6%	(-53,8%; 89,1%)	p=0,6283				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Ashina (2018), Freitag (2002), Klapper (1997), Mathew (1995), Jensen (1994), Sarchielli (2014)	-7,95%	(-11,65%; 39,48%)		OR: 0,3	(0,011; 7,869)	p=0,4693	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 89 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 2: ERENUMAB 140 MG VS VALPROAT**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Ashina (2018), Reuter (2018), Freitag (2002), Mathew (1995), Jensen (1994)	0,12	(0; 0,24)	p=0,0598				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Ashina (2018), Reuter (2018), Mathew (1995), Jensen (1994)	-10,11%	(-28,21%; 11,72%)		OR: 0,66	(0,273; 1,608)	p=0,3626	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6								
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Ashina (2018), Reuter (2018), Sarchielli (2014)	16,6%	(-65,67%; 98,81%)	p=0,6929				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Ashina (2018), Reuter (2018), Freitag (2002), Klapper (1997), Mathew (1995), Jensen (1994), Sarchielli (2014)	-8,61%	(-11,49%; 13,96%)		OR: 0,25	(0,023; 2,594)	p=0,2436	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

### 8.3.3 Klinisk spørgsmål 3

Hvad er den kliniske merværdi af erenumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger inden for to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med Botox?

Kun Botox er komparator i klinisk spørgsmål 3 og der indgår to doser af erenumab. Resultaterne vil derfor blive præsenteret i følgende to tabeller:

- Erenumab 70 mg vs botulinum toxin type A
- Erenumab 140 mg vs botulinum toxin type A

**TABEL 90 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMÅL 3: ERENUMAB 70 MG VS BOTOX**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Ashina (2018), Aurora (2011)	-0,05	(-0,12; 0,02)	p=0,1411				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Ashina (2018), Aurora (2011)	17,64%	(1,42%; 30,83%)		OR: 2,07	(1,058; 4,058)	p=0,0336	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	Lanteri-Minet (2018), Aurora (2011)	-1,50	(-3,31; 0,31)	p=0,1043				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model. Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet.
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Ashina (2018), Aurora (2011)	-23,5%	(-38,81%; - 8,25%)	p=0,0025				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Ashina (2018), Aurora (2011), Freitag (2008)	-1,22%	(-1,39%; 3,61%)		OR: 0,13	(0,004; 3,717)	p=0,2323	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

**TABEL 91 RESULTATER TIL KLINISK SPØRGSMAÅL 3: ERENUMAB 140 MG VS BOTOX**

Resultater per effekt mål	Studier inkluderet i analysen	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt			Metoder brugt til kvantitativ syntese
		Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value	
Procentvis reduktion af MMD	Ashina (2018), Aurora (2011)	-0,12	(-0,19; -0,06)	p=0,0003				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel af patientpopulation, som opnår > 50% reduktion af MMD	Ashina (2018), Aurora (2011)	22,59%	(7,31%; 34,27%)		OR: 2,61	(1,341; 5,07)	p=0,0047	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	Lanteri-Minet (2018), Aurora (2011)	-1,30	(-3,07; 0,47)	p=0,151				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model. Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet.
Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Ashina (2018), Aurora (2011)	-38,8%	(-54,6%; -23,05%)	p<0,0001				Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,
Andel patienter, som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Ashina (2018), Aurora (2011), Freitag (2008)	-1,22%	(-1,39%; 3,61%)		OR: 0,13	(0,004; 3,717)	p=0,2323	Anvendelse af Buchers metode til indirekt sammenligning, Random effects-model, Studier af både 3 og 6 måneders varighed er inkluderet,

## 8.4 Appendiks 4: Bivirkninger mm. Sammenligning mellem erenumab og komparatorer

### 8.4.1 Klinisk spørgsmål 1

**TABEL 92 ERENUMAB SAMMENLIGNET MED METOPROLOL, PROPRANOLOL, CANDESARTAN, LISINOPRIL OG TOPIRAMAT MED FOKUS PÅ BIVIRKNINGER ETC. (FRA LÆGEMIDDELSTYRELSENS PRODUKTRESUMÉER)**

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
<b>GODKENDT TIL FOREBYGGENDE BEHANDLING AF MIGRÆNE</b>	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja	Ja
<b>GODKENDT INDIKATION</b>	Forebyggelse af migræne	Forebyggelse af migræne			Topiramate er indiceret til forebyggelse af migræne hos voksne efter omhyggelig evaluering af alternative behandlingsmuligheder	Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned
<b>EFFEKT I MIGRÆNE BESKREVET I PRODUKTRESUMÉ (pkt. 5)</b>	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja
<b>EPAR TILGÆNGELIG</b>	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej	Ja
<b>BIVIRKNINGER</b>  Pkt. 4.8 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.  I dette skema er de "meget almindelige" (>1/10), "almindelige" (>1/100 og <1/10) og "ikke almindelige" (>1/1000 og <1/100) bivirkninger fra produktresuméerne beskrevet.	Bivirkninger forekommer hos 10-20% af patienterne i behandling med metoprolol. Bivirkningerne er ofte dosisafhængige og er sædvanligvis milde og reversible.  <u>Meget almindelig (&gt;1/10)</u> Udtalt fald i blodtryk og ortostatisk hypotension (meget sjældent med synkope). Træthed.	Generelt betragtet vil mellem 10 og 20 % af de behandlede patienter opleve bivirkninger. De mest almindelige er træthed, diaré, kvalme, opkastning, dyspepsi og bradykardi. Muskeltræthed og kolde ekstremiteter er de mest generende bivirkninger.  <u>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</u> Søvnforstyrrelser, mareridt. Bradykardi. Kolde ekstremiteter.	<u>Behandling af hypertension</u> I kontrollerede kliniske undersøgelser var bivirkningerne milde og forbigående. Den samlede hyppighed af bivirkninger viste ingen sammenhæng med dosis eller alder. Seponering af behandling på grund af bivirkninger var ens for candesartan cilexetil (3,1 %) og placebo (3,2 %).  I en samlet analyse af resultaterne fra kliniske	<u>Almindelig (≥1/100 til &lt;1/10)</u> Svimmelhed, hovedpine. Ortostatisk manifestationer (herunder hypotension). Hoste. Diarré, opkast. Renal dysfunktion.  <u>Ikke almindelig (≥1/1.000 til &lt;1/100)</u> Humørsvingninger, paræstesi, vertigo, smagsforstyrrelser, søvnforstyrrelser.	Sikkerheden af topiramate er evalueret ud fra en klinisk studiedatabase, bestående af 4.111 patienter (3.182 på placebo) og 929 på topiramate og 2.847 patienter, der har deltaget i 20 dobbelt-blindede studier, henholdsvis 2.847 patienter, der har deltaget i 34 ikke-blindede studier. Topimax blev givet som adjuverende terapi for primære generaliserede tonisk-kloniske anfald,	<u>Resumé af sikkerhedsprofilen</u> De rapporterede bivirkninger for 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6%/4,5%), obstipation (1,3%/3,2%), muskelkramper (0,7%/2,0%) og pruritus (1,0%/1,8%). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad. Mindre end 2 % af forsøgspersonerne udgik

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
<b>Vedrørende "sjældne" og "meget sjældne" bivirkninger henvises til de enkelte produktresumeer.</b>	<p><u>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</u> Svimmelhed, hovedpine. Bradykardi, balanceforstyrrelser (meget sjældent med associeret synkope), palpitationer. Udtalt fald i blodtryk og ortostatisk hypotension (meget sjældent med synkope). Kolde hænder og fødder. Funktionsdyspnø. Kvalme, abdominalsmerter, diaré, obstipation.</p> <p><u>Ikke almindelig (&gt;1/1000 og &lt;1/100)</u> Depression, koncentrationsbesvær, søvnforstyrrelser, mareridt, hallucinationer. Paræstesi, muskelkrampes. Midlertidig forværring af symptomerne på hjertesvigt, kardiogen shock hos patienter med akut myokardieinfarkt, hjerteinsufficiens, atrio-ventrikulært blok af 1.grad, hjertearytmier, prækordialsmerter, ledningsforstyrrelser. Bronkospasmer. Opkastning. Eksantem, herunder psoriasiformt og lichenoid udslæt. Urticaria. Muskelspasmer. Ødem, øget svedtendens. Vægtøgning.</p>	<p>Dyspnø. Diaré. Dyspepsi. Kvalme. Opkastning. Muskelsvaghed. Træthed.</p> <p><u>Ikke almindelig (&gt;1/1000 og &lt;1/100)</u> Hypoglykæmi, se pkt. 4.4. Hypertyreoidisme. Rastløshed. Uro. Forvirring. Desorientering. Humørsvingninger. Paranoide forestillinger. Hallucinationer. Ataksi. Bronkospasmer hos disponerede. Eksfoliativ dermatitis. Psoriasislignende udslæt. Forværring af psoriasis. Eksantem. Lichenoid udslæt. Hyperkeratoser. Negleforandringer. Pruritus. Urticaria.</p>	<p>forsøg med hypertensive patienter blev bivirkninger ved candesartan cilexetil defineret på basis af en hyppighed, der var mindst 1 % højere for candesartan cilexetil end for placebo. Ifølge denne definition var de hyppigst rapporterede bivirkninger svimmelhed, hovedpine og luftvejsinfektion.</p> <p>Ved behandling af hypertension og hjerteinsufficiens:</p> <p><u>Almindelig (≥1/100 til &lt;1/10)</u> Luftvejsinfektion. Svimmelhed/vertigo, hovedpine. Hypotension. Hyperkalæmi. Nedsat nyrefunktion, herunder nyresvigt hos disponerede patienter (se pkt. 4.4).</p>	<p>Myokardieinfarkt eller blodprop i hjernen formentlig som følge af svær hypotension hos høj-risiko patienter (se pkt. 4.4), palpitationer, takykardi, Raynauds fænomen. Rhinitis. Kvalme, smerter i abdomen og dårlig fordøjelse. Udslæt, kløe, hypersensitivitet/angioneurotisk ødem i ansigtet, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx (se pkt. 4.4). Impotens. Træthed, asteni. Stigning af urinstof i serum, serumkreatinin og leverenzymmer. Hyperkalæmi.</p>	<p>partielle anfald, anfald associeret med Lennox-Gastauts syndrom, monoterapi for nye eller nyligt diagnosticerede epileptikere eller migræneprofylakse. Størstedelen af bivirkningerne var milde til moderate.</p> <p><u>Meget almindelig ≥ 1/10</u> Nasofaryngitis. Depression. Paræstesi døsighed, svimmelhed. Kvalme, diarré. Træthed. Vægttab.</p> <p><u>Almindelig _____ ≥ 1/100 til &lt; 1/10</u> Anæmi. Overfølsomhed. Anoreksi, nedsat appetit. Bradyfreni, søvnløshed, ekspressive sprogforstyrrelser, angst, konfusion, desorientering, aggression, humørændring, agitation, humørsvingninger, nedtrykthed, vrede, unormal opførsel. Uopmærksomhed, hukommelsessvækkelse, amnesi, kognitiv lidelse, nedsatte åndsevner, nedsatte psykomotoriske evner, krampes, unormal koordination, tremor, letargi, hypæstesi,</p>	<p>af studierne på grund af bivirkninger.</p> <p><u>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</u> Obsipation. Pruritus. Muskelkrampes. Reaktioner på injektionsstedet.</p> <p>Immunogenicitet I de kliniske studier var incidensen af udvikling af anti-erenumab-antistoffer i den dobbeltblindede behandlingsfase 6,3 % (56/884) blandt de forsøgspersoner, der fik en 70 mg dosis af erenumab (hvor 3 af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro), og 2,6 % (13/504) blandt de forsøgspersoner, der fik en 140 mg dosis af erenumab (hvor ingen af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro). Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.</p>



	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>nystagmus, dysgeusi, balance-forstyrrelser, dysartri, intentions-tremor, sedation.            Sløret syn, diplopi, synsforstyrrelser.            Vertigo, tinnitus, ørepine.            Dyspnø, epistaxis, tilstoppet næse, rinoré, hoste.            Opkastning, forstoppelse, øvre abdominalsmerter, dyspepsi, abdominalsmerter, mundtørhed, ubehag i maven, oral parestesi, gastritis, abdominalt ubehag.            Alopeci, udslæt, pruritus.            Artralgi, muskelkræmper, myalgi, muskeltrækninger, muskelsvaghed, muskuloskeletale brystmerter.            Nefrolitiasis, pollakisuri, dysuri.            Feber, asteni, irritabilitet, gang-forstyrrelser, følelsen af at være unormal, utilpashed.            Vægtstigning.</p> <p><u>Ikke almindelig <math>\geq 1/1.000</math>            til <math>&lt; 1/100</math></u>            Selvmordstanker, selvmordsforsøg, hallucinationer, psykiske forstyrrelser, auditive hallucinationer, visuelle hallucinationer, apati, tab af spontan tale,</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>søvnforstyrrelser, affektlabilitet, nedsat libido, rastløshed, grådlibilitet, dysfemi, eufori, paranoia, perseveration, panikanfald, let til tårer, læsebesvær, initial søvnløshed, manglende affekt, unormal tankegang, tab af libido, manglende interesse, moderat søvnløshed, distraktion, vågner tidligt, panisk reagerende, opstemthed. Bevidstheds-svækkelse, grand malkramper, defekt synsfelt, komplekse partielle anfald, taleforstyrrelser, psykomotorisk hyperaktivitet, synkope, føleforstyrrelser, savlen, hypersomni, afasi, ensformig tale, hypokinesi, dyskinesi, ortostatisk svimmelhed, dårlig søvnkvalitet, brændende fornemmelse, tab af følelse, parosmi, cerebellart syndrom, dysæstesi, hypogeusi, stupor, klodsethed, aura, ageusi, dysgrafi, dysfasi, perifer neuropati præsynkope, dystoni, myrekryb. Reduceret visuelt skarpsyn, skotom, myopi*, unormal følelse i øjet*, øjentørhed, fotofobi, blefarospasme, tåreflåd,</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramát (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>fotopsi, mydriasis, presbyopi.</p> <p>Døvhed, ensidet døvhed, neurosensorisk døvhed, ubehag i øret, nedsat hørelse.</p> <p>Bradykardi, sinusbradykardi, palpitationer.</p> <p>Hypotension, ortostatisk hypotension, flushing, varmfølelse.</p> <p>Anstrengelses-dyspnø, paranasal sinushypersekretion, dysfoni.</p> <p>Pancreatitis, flatulens, gastroøsofageal reflux, nedre abdominalsmerter, oral hypæstesi, gingivalblødning, abdominal distension, epigastrisk ubehag, abdominal ømhed, hypersekretion af spyt, oral smerte, dårlig ånde, glossodyn.</p> <p>Anhidrose, facial hypæstesi, urticaria, erytem, generaliseret pruritus, makulært udslæt, misfarvning af huden, allergisk dermatitis, hævelse i ansigtet.</p> <p>Hævelse af led, muskuloskeletal stivhed, flanksmerter, muskeltræthed.</p> <p>Uretral calculus, urininkontinens, hæmaturi, inkontinens, imperiøs vandladning, nyrekolik, nyresmerter.</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					Erektile dysfunktion, seksuel dysfunktion. Hypertermi, tørst, influenzalignende symptomer*, ugidelighed, perifer kuldefornemmelse, følelse af at være beruset, følelse af at være anspændt. Krystaller i urinen, tandem-gangtest unormal, nedsat antal hvide blodlegemer, forhøjede leverenzzymer. Indlæringsvanskeligheder.	
<b>KONTRA-INDIKATIONER</b>  <b>Pkt. 4.3 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</b>  <b>Der er ikke forkortet i teksten.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AV-blok af 2. eller 3. grad.</li> <li>• Ubehandlet hjerteinsufficiens (lungeødem, nedsat blodgennemstrømning eller hypotension) og kontinuerlig eller periodisk inotrop behandling, der virker gennem betareceptor agonist systemet.</li> <li>• Manifest og klinisk signifikant sinusbradykardi (hjerterefrekvens &lt; 50/min.)</li> <li>• Syg sinus-syndrom (med mindre patienten har pacemaker).</li> <li>• Kardiogen shock</li> <li>• Svær lidelse i det perifere arterielle kredsløb.</li> <li>• Hypotension.</li> <li>• Metabolisk acidose</li> <li>• Svær astma bronkiale eller kronisk obstruktiv lungesygdom.</li> <li>• Ubehandlet fæokromocytom</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Astma bronchiale eller anden obstruktiv lungesygdom</li> <li>• AV-blok grad II eller III med mindre pacemaker er in situ</li> <li>• Kardiogen shock</li> <li>• Ukontrolleret hjerteinsufficiens</li> <li>• Cor pulmonale</li> <li>• Prinzmetals angina pectoris</li> <li>• Intermitterende eller permanent sinoatrial blok med mindre pacemaker er in situ (syg sinusyndrom)</li> <li>• Hypotension</li> <li>• Alvorlig bradykardi (45-50 slag pr. minut)</li> <li>• Svære perifere kredsløbsforstyrrelser</li> <li>• Ubehandlet fæokromocytom</li> <li>• Metabolisk acidose</li> <li>• Overfølsomhed over for propranolol eller over for et eller flere af hjælpestofferne</li> </ul>	<p>Overfølsomhed over for candesartancilexetil eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</p> <p>Andet og tredje trimester af graviditeten (se pkt. 4.4 og 4.6).</p> <p>Stærkt nedsat leverfunktion og/eller kolestase.</p> <p>Børn under 1 år (se pkt. 5.3).</p> <p>Samtidig brug af Atacand og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Overfølsomhed over for lisinopril eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1 eller nogen anden angiotensin konverterende enzym (ACE)-hæmmer</li> <li>• Tidligere angioneurotisk ødem i relation til behandling med ACE-hæmmere</li> <li>• Arveligt eller idiopatisk angioneurotisk ødem</li> <li>• Graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.4 og 4.6).</li> <li>• Samtidig brug af Lisinopril Sandoz og lægemidler indeholdende aliskiren er kontraindiceret hos patienter med diabetes mellitus eller nedsat nyrefunktion (GFR &lt; 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (se pkt. 4.5 og 5.1).</li> </ul>	<p>Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</p> <p>Som migræneprofylakse til gravide kvinder og til fertile kvinder, der ikke bruger en meget effektiv form for kontrception.</p>	<p>Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</p>

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ved mistanke om akut myokardieinfarkt og en hjertefrekvens på &lt; 45 slag/min., et PQ-interval &gt; 0,24 sekunder eller et systolisk blodtryk &lt; 100 mmHg.</li> <li>Overfølsomhed over for det aktive stof, andre betablokkere eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</li> </ul>					
<p><b>SÆRLIGE ADVARSLER OG FORSIGTIGHEDSREGLER</b></p> <p><b>Pkt. 4.4 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</b></p> <p><b>Der er ikke forkortet i teksten.</b></p>	<p><u>Seponering</u> Pludselig seponering bør undgås. Hvis seponering er nødvendig, bør det foretages gradvist over 10-14 dage ved reducere af dosis til 25 mg én gang daglig de sidste 6 dage. Pludselig seponering kan, især hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, forårsage en akut forværring af patientens tilstand. Hypertension og arytmier kan forekomme. Disse patienter skal derfor observeres meget nøje i denne periode. Risikoen for iskæmiske episoder inklusive pludselig hjertedød kan øges under nedtrapning af betablokade.</p> <p><u>Anæstesi</u> Forud for kirurgiske indgreb skal anæstesiologen informeres om, at patienten er i behandling med metoprolol. Det er ikke altid nødvendigt at afbryde behandlingen med</p>	<p>Propranolol er kontraindiceret ved ukontrolleret hjerteinsufficiens, men kan anvendes til velbehandlede symptomfrie patienter. Forsigtighed bør udvises hos symptomfrie patienter med udtalt reduktion i hjertereservekapaciteten.</p> <p>Forsigtighed til patienter med AV-blok af 1. grad.</p> <p>Forsigtighed ved Raynauds sygdom og claudicatio intermittens, da behandling med propranolol kan forværre perifer vaskulær sygdom.</p> <p>Forsigtighed ved patienter med diabetes mellitus, da propranolol kan sløre symptomerne på hypoglykæmi (takykardi, tremor).</p> <p>Forsigtighed ved patienter, der har fastet i lang tid på grund af disposition for</p>	<p><i>Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS)</i> Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkalæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk. ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos</p>	<p>Symptomatisk hypotension Symptomatisk hypotension ses sjældent hos patienter med ukompliceret hypertension. Blandt hypertensive patienter i Lisinopril-behandling forekommer hypotension oftere, hvis patienten er volumendepletet, f.eks. som følge af behandling med diuretika, saltfattig diæt, dialyse, diarré eller opkast eller svær renin-afhængig hypertension (se pkt. 4.5 og 4.8). Hos patienter med hjerteinsufficiens, med eller uden samtidig nyreinsufficiens, er der observeret symptomatisk hypotension. Dette forekommer oftest hos patienter med mere udtalt hjerteinsufficiens, som er afspejlet af behandling med høje doser loop-diuretika, med hyponatriæmi eller med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med forøget risiko for symptomatisk</p>	<p>I situationer, hvor topiramate af medicinske grunde skal seponeres hurtigt, anbefales passende monitorering (se pkt. 4.2).</p> <p>Som for andre antiepileptika kan nogle patienter opleve en øget anfaldsfrekvens eller start af nye typer af anfald ved brug af topiramate. Disse fænomener kan være en konsekvens af overdosis, nedsat plasmakonzentration af andre antiepileptika brugt samtidig, progression af sygdommen eller en paradokseffekt.</p> <p>Tilstrækkelig hydrering er meget vigtig ved topiramatebehandling. Dette kan reducere risikoen for nefrolitiasis (se nedenfor). Rigelig væskeindtagelse før og under aktiviteter såsom</p>	<p>Patienter med visse kardiovaskulære sygdomme blev ekskluderet fra de kliniske studier (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen sikkerhedsdata for disse patienter.</p> <p>Personer, der er overfølsomme over for latex. Den aftagelige hætte på den fyldte injektionssprøjte/pen med Aimovig indeholder tørt naturgummi/latex, som kan forårsage allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex.</p>

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>betablokker hos patienter, der skal opereres.</p> <p>Hvis det er nødvendigt at seponere før bedøvelse, skal administrationen af metoprolol stoppes 48 timer før. Det kan i visse tilfælde være tilrådeligt at give en betablokker som præmedicinering til nogle patienter, som skal opereres.</p> <p>Akut opstart af metoprolol i høj dosis bør undgås hos patienter der skal have foretaget non-kardiel kirurgi, da dette har været forbundet med bradykardi, hypotension og slagtilfælde inklusive tilfælde med fatal udgang hos kardiovaskulære risiko patienter.</p> <p>Ved at skåne hjertet for stress kan betablokkeren forebygge en for stor sympatisk stimulering og derfor arytmier eller akut hjerteinsufficiens.</p> <p>Til patienter som bruger betablokkere, skal der bruges et anæstetikum med den mindst negative inotrope effekt før bedøvelse.</p> <p><u>Hjerte og kredsløb</u> Intravenøs indgift af calciumantagonister af typen verapamil og diltiazem bør ikke gives til patienter i</p>	<p>hypoglykæmi samt andre med nedsat evne til hurtigt at kompensere for hypoglykæmi.</p> <p>Propranolol kan forårsage hypoglykæmi hos ikke-diabetikere f.eks. børn, ældre, patienter i dialyse eller patienter med kronisk leversygdom.</p> <p>Patienter med fæokromocytom bør kun sættes i behandling med propranolol, hvis der administreres en alfablokker samtidig.</p> <p>Propranolol kan maskere symptomerne på tyreotoksikose.</p> <p>Behandling med betablokkere kan forstærke en anafylaktisk reaktion.</p> <p>Behandling med adrenalin i normaldosering giver ikke altid den forventede terapeutiske effekt, se evt. pkt. 4.5 "Interaktioner".</p> <p>Ved alvorligt nedsat nyrefunktion er der i sjældne tilfælde set yderligere forværring af nyrefunktionen.</p> <p>Hos patienter med portal hypertension kan propranolol øge risikoen for hepatisk encefalopati.</p>	<p>patienter med diabetisk nefropati.</p> <p><u>Nedsat nyrefunktion</u> Som for andre lægemidler, der hæmmer renin-angiotensin-aldosteronsystemet, kan der forventes ændring i nyrefunktionen hos disponerede patienter, der behandles med Atacand.</p> <p>Når Atacand anvendes til hypertensive patienter med nedsat nyrefunktion, anbefales det at monitorere serum-kalium- og serum-kreatininniveauet regelmæssigt. Der er begrænset erfaring hos patienter med meget alvorlig eller slutstadium af nyreinsufficiens (<math>Cl_{kreatinin} &lt; 15</math> ml/ minut). Hos disse patienter bør Atacand titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket.</p> <p>Evaluerings af patienter med hjerteinsufficiens bør omfatte regelmæssig vurdering af nyrefunktionen, især hos ældre patienter på 75 år eller derover og hos patienter med nedsat nyrefunktion. Under dosistitreringen af Atacand anbefales det at monitorere serum-kreatinin og serum-kalium regelmæssigt. Kliniske</p>	<p>hypotension bør behandlingens start og justering af dosis monitoreres nøje. Lignende overvejelser bør gøres med hensyn til patienter med iskæmisk hjerte- eller cerebrovaskulær sygdom, for hvilke et stort fald i blodtrykket kan forårsage myokardieinfarkt eller blodprop i hjernen.</p> <p>Hvis der opstår hypotension, bør patienten placeres i liggende stilling og, om nødvendigt, have tilført en intravenøs infusion af natriumchloridopløsning. Et forbigående hypotensivt respons kontraindicerer ikke yderligere doser, som almindeligvis kan administreres uden vanskeligheder, så snart blodtrykket er steget efter volumenekspansion.</p> <p>Hos nogle patienter med hjerteinsufficiens, der har normalt eller lavt blodtryk, kan der under behandling med lisinopril opstå yderligere sænkning af det systemiske blodtryk. Denne effekt er forudsigelig og sædvanligvis ikke årsag til seponering af behandlingen. Hvis hypotensionen bliver symptomatisk, kan en reduktion af dosis eller</p>	<p>motion og udsættelse for varme temperaturer kan nedsætte risikoen for varmerelaterede bivirkninger (se pkt. 4.8).</p> <p>Kvinder i den fertile alder: Topiramate kan forårsage fosterskader og væksthæmning hos fostre (lille størrelse i forhold til gestationsalder og lav fødselsvægt), hvis det administreres til en gravid kvinde. Data fra North American Antiepileptic Drug-graviditetsregistret for topiramate monoterapi viste en omkring 3 gange så høj forekomst af alvorlige medfødte misdannelser (4,3 %) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik antiepileptika (1,4 %). Data fra andre studier peger også på, at der er en øget risiko for teratogen virkning ved brug af antiepileptika i kombinationsterapi sammenlignet med monoterapi.</p> <p>Inden behandling med topiramate indledes hos en kvinde i den fertile alder, skal der udføres graviditetstest, og kvinden skal rådes til at anvende en yderst effektiv form for kontraception (se pkt. 4.5).</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>behandling med betablokkere (undtagelse: intensivafdeling, se pkt. 4.5).</p> <p>En svær - af og til livstruende - forværring af hjertefunktionen kan forekomme, især hos patienter hvis hjertefunktion er afhængig af sympatikusstimulering. Dette skyldes ikke så meget den kraftige betablokerende effekt, men mere fordi patienter med stærkt nedsat hjertefunktion ikke tåler selv meget små reduktioner i graden af sympatisk stimulering. Dette vil forårsage fald i inotrop effekt, fald i hjertefrekvens og forsinkelse af AV-overledning. Lungeødem, AV-blok og chok kan blive resultatet. I få isolerede tilfælde kan en forværring af eksisterende AV-overledningsforstyrrelser forekomme, hvilket kan medføre AV-blok.</p> <p>Hvis patienten får tiltagende bradykardi, bør metoprolol gives i lavere doser eller gradvis seponeres.</p> <p>Ved perifere kredsløbsforstyrrelser som Raynauds syndrom eller Claudicatio intermittens kan der ske en forværring af symptomerne, især på grund</p>	<p>Tæt monitorering af den kardiovaskulære funktion under generel anæstesi; propranolol bør seponeres mindst 24 timer før anæstesi, se pkt. 4.2 "Dosering og indgivelsesmåde".</p> <p>Forværring af psoriasis under behandling med betablokkere er blevet rapporteret, og indikationen må overvejes nøje.</p>	<p>forsøg med hjerteinsufficiens inkluderede ikke patienter med serum-kreatinin &gt; 265 µmol/l (&gt; 3 mg/dl).</p> <p><u>Pædiatrisk population, herunder pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion</u></p> <p>Atacand er ikke undersøgt hos børn med en glomerulær filtrationshastighed på under 30 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (se pkt. 4.2).</p> <p><u>Samtidig behandling med ACE-hæmmer ved hjerteinsufficiens</u></p> <p>Risikoen for bivirkninger, specielt hypotension, hyperkæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) kan være øget, når Atacand anvendes i kombination med en ACE-hæmmer. Trippelkombination med en ACE-hæmmer, en mineralokortikoid-receptora ntagonist og candesartan bør heller ikke anvendes. Sådanne kombinationer bør kun anvendes under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.</p> <p>ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos</p>	<p>seponering af behandlingen blive nødvendig.</p> <p>Hypotension ved akut myokardieinfarkt Behandling med lisinopril må ikke påbegyndes hos patienter med akut myokardieinfarkt, hvis der er risiko for yderligere alvorlig hæmodynamisk forværring efter behandling med en vasodilator. Dette er patienter med et systolisk blodtryk på 100 mm Hg eller mindre eller med kardiogent shock. I løbet af de første 3 dage efter infarkt bør dosis reduceres, hvis det systoliske blodtryk er 120 mm Hg eller lavere. Vedligeholdelsesdosis bør reduceres til 5 mg eller midlertidigt 2,5 mg, hvis det systoliske blodtryk er 100 mm Hg eller lavere. Hvis hypotensionen vedvarer (systolisk blodtryk på under 90 mm Hg i mere end 1 time), bør lisinopril seponeres.</p> <p>Aorta- og mitralklapstenose/hypertrofi sk hjertemyopati Som det er tilfældet med andre ACE-hæmmere, bør lisinopril gives med forsigtighed til patienter med mitralklapstenose eller obstruktion i outflow fra venstre ventrikel så som</p>	<p>Patienten skal informeres fuldt ud om risiciene i forbindelse med brug af topiramate under graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).</p> <p>Oligohydrose (nedsat svedtendens) er rapporteret i forbindelse med brug af topiramate. Nedsat svedtendens og hypertermi (øget legemstemperatur) kan især forekomme hos mindre børn, der udsættes for høj omgivelsestemperatur.</p> <p>Humørsvingninger/ depression: En øget forekomst af humørsvingninger og depressioner er observeret ved behandling med topiramate.</p> <p>Selv mord/ selvmordstanker: Selvmordstanker og suicidal opførsel er rapporteret i flere tilfælde hos patienter, der var i behandling med antiepileptisk medicin. En meta-analyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har vist en svagt øget risiko for selvmordstanker og suicidal opførsel.</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>af den blodtryksnedsættende virkning. Betablokkere skal gives med største forsigtighed, hvis symptomerne forværres.</p> <p>Ved samtidig digitalis behandling bør det overvejes, at begge lægemidler vil forlænge AV-overledningstiden. Mindre hjerte-kar-komplikationer som svimmelhed, bradykardi og tendens til kollaps kan også udvikles. Ved øget bradykardi bør doseringen reduceres eller gradvist stoppes.</p> <p>Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med Prinzmetals angina.</p> <p><u>Astma</u> Betablokkere skal gives med forsigtighed til astmatikere. Selv om metoprolol ved normal dosering har mindre negativ effekt på bronkialmuskulaturen end non-selektive betablokkere, er det nødvendigt med fortsat opmærksomhed. Hvis en astmatiker skal i behandling med metoprolol, bør der samtidig gives en beta<sub>2</sub>-agonist (tablet og/eller inhalation). Doseringen af beta<sub>2</sub>-agonisten kan kræve justering (øgning), når</p>		<p>patienter med diabetisk nefropati.</p> <p><u>Hæmodialyse</u> Under dialyse kan blodtrykket være særligt følsomt over for AT<sub>1</sub>-receptorblokkade på grund af reduceret plasmavolumen og aktivering af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Atacand bør derfor titreres forsigtigt med omhyggelig monitorering af blodtrykket hos patienter i hæmodialyse.</p> <p><u>Nyrearteri stenose</u> Andre lægemidler, der påvirker renin-angiotensin-aldosteron-systemet, herunder angiotensin II-receptor-antagonister (AIIIRA), kan forårsage forhøjet serum-urinstof og serum-kreatinin hos patienter med bilateral nyrearteri stenose eller stenose i arterien til en nyre (hos patienter med kun en nyre).</p> <p><u>Nyretransplantation</u> Der er begrænset klinisk erfaring med anvendelse af Atacand til nyretransplanterede patienter.</p> <p><u>Hypotension</u> Hypotension kan opstå hos patienter med</p>	<p>aortastenose eller hypertrofisk hjertemyopati.</p> <p>Nedsat nyrefunktion I tilfælde af nyresvigt (kreatinin clearance &lt;80 mg/min), bør den initiale dosis tilpasses patientens kreatinin clearance (se tabel 1 under pkt. 4.2) og efterfølgende patientens respons til behandlingen. Rutine monitorering af kalium og kreatinin er normal medicinsk praksis hos disse patienter.</p> <p>Hos patienter med hjerteinsufficiens kan hypotension, som følge af initialbehandling med ACE-hæmmere, føre til yderligere nedsættelse af nyrefunktionen. Akut nyresvigt, sædvanligvis reversibel, har været rapporteret i sådanne situationer.</p> <p>Hos nogle patienter med enkel eller bilateral nyrearteri stenose, der har været i behandling med ACE-hæmmere, er der set stigninger i blod-urinstof og serum-kreatinin som sædvanligvis er reversibel ved behandlingsophør. Dette er specielt tilfældet for patienter med nyreinsufficiens. Hvis</p>	<p>Mekanismen bag dette er ikke kendt, og tilgængelige data udelukker ikke en øget risiko ved brug af topiramate.</p> <p>I dobbeltblindede kliniske studier forekom selvmordsrelaterede events (SREs) (selvmordstanker, selvmordsforsøg og selvmord) med en frekvens på 0,5 % hos topiramatebehandlede patienter (46 ud af 8.652 behandlede patienter), hvilket er en næsten 3 gange højere frekvens end hos dem, der blev behandlet med placebo (0,2 %; 8 ud af 4.045 behandlede patienter). Patienter skal derfor monitoreres for tegn på selvmordstanker og suicidal opførsel og passende behandling overvejes. Patienter (og deres støttepersoner) bør instrueres i at søge medicinsk bistand, hvis tegn på selvmordstanker og suicidal adfærd opstår.</p> <p>Nefrolitiasis: Nogle patienter, specielt de der er prædisponerede for nefrolitiasis, kan have en øget risiko for nyrestensdannelse og associerede symptomer</p>	



	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>metoprololbehandlingen påbegyndes. Metoprolol depottabletter påvirker beta<sub>2</sub>-receptorer i mindre grad end almindelige tabletformer med beta<sub>1</sub>-selektive betablokkere.</p> <p><u>Diabetes</u> Metoprolol kan nedsætte virkningen ved behandling af diabetes og tilsløre symptomerne på hypoglykæmi. Risikoen for en lidelse i kulhydratmetabolismen eller tilsløring af symptomerne på hypoglykæmi er lavere ved brug af metoprolol depottabletter, end når der bruges almindelige tabletformer for beta<sub>1</sub>-selektive betablokkere og signifikant lavere end ved brug af ikke-selektive betablokkere.</p> <p>Særlig medicinsk overvågning er nødvendigt efter langvarig, restriktiv diæt og kraftig fysisk udfoldelse (pga. risiko for alvorlige hypoglykæmiske episoder).</p> <p><u>Fæokromocytom</u> Når metoprolol ordineres til patienter med fæokromocytom, skal der før og under behandlingen med metoprolol gives en alfa-blokker.</p>		<p>hjerterinsufficiens i behandling med Atacand. Ligeledes kan der opstå hypotension hos hypertensive patienter med nedsat intravaskulært volumen, såsom patienter der behandles med høje doser diuretika. Der bør udvises forsigtighed ved behandlingens start, og det bør forsøges at korrigere for hypovolæmi.</p> <p>Til børn med muligt nedsat intravaskulært volumen (f.eks. patienter, som behandles med diuretika, især patienter med nedsat nyrefunktion), bør Atacandbehandlingen indledes under nøje monitorering, og en lavere startdosis bør overvejes (se pkt. 4.2).</p> <p><u>Anæstesi og kirurgi</u> Hos patienter behandlet med angiotension II-antagonister kan hypotension opstå under anæstesi og kirurgi på grund af blokering af renin-angiotension-systemet. Meget sjældent kan hypotensionen være så alvorlig, at det nødvendiggør anvendelse af intravenøs væske og/eller vasopressorbehandling.</p>	<p>renovaskulær hypertension også er til stede, er der en øget risiko for svær hypotension og nyreinsufficiens. Hos sådanne patienter bør behandlingen initieres under tæt medicinsk overvågning med lav dosis og forsigtig dosis titrering. Da diuretika behandling kan medvirke til ovenstående, bør denne behandling afbrydes, og nyrefunktionen bør monitoreres igennem de første uger af behandlingen med lisinopril.</p> <p>Nogle hypertensive patienter uden åbenbar forudeksisterende vaskulær nyresygdom har udviklet, sædvanligvis mindre og forbigående, forhøjelser i blod-urinstof og serumkreatinin, især når lisinopril er blevet givet samtidig med et diuretikum. Dette forekommer oftere hos patienter med forudeksisterende nedsat nyrefunktion. Dosisreduktion af lisinopril og/eller seponering af diuretikum og/eller lisinopril kan blive nødvendig.</p> <p>Ved akut myokardieinfarkt bør lisinopril-behandling ikke initieres hos patienter med bevis på renal dysfunktion, defineret som en serum-</p>	<p>som nyrekolik, rygsmerter eller flankesmerter.</p> <p>Risikofaktorer for nefrolitiasis omfatter tidligere stendannelse, en familieanamnese med nefrolitiasis og hyperkalciuri. Ingen af disse risikofaktorer kan dog på pålidelig vis forudsige stendannelse under topiramatebehandling. Ydermere kan patienter, der er i behandling med andre lægemidler, som disponerer til nefrolitiasis, have en øget risiko.</p> <p>Nedsat nyrefunktion: Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance ≤ 70 ml/min) bør topiramate administreres med forsigtighed, da plasma- og renal clearance af topiramate er nedsat. For specifikke doseringsanbefalinger hos patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.2.</p> <p>Nedsat leverfunktion: Ved nedsat leverfunktion bør topiramate administreres med forsigtighed, da udskillelsen af topiramate kan være nedsat.</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p><u>Tyreotoksikose</u> Metoprolol kan maskere symptomerne på tyreotoksikose.</p> <p><u>Øvrigt</u> Betablokkere kan øge følsomheden for allergener og alvorligheden af en anafylaktisk reaktion. Derfor bør betablokkere kun bruges på tvingende indikation til patienter med kraftige hypersensitivetsreaktioner i anamnesen eller som er under hyposensibilisering. Hos patienter der er i behandling med en betablokker, kan anafylaktisk shock antage en mere alvorlig form. Behandling med adrenalin giver ikke altid den ønskede terapeutiske virkning hos personer, der tager betablokkere (se pkt. 4.5).</p> <p>Betablokkere kan udløse eller forværre psoriasis. Betablokkere må kun bruges efter grundig afvejning af forventede fordele og risici hos patienter med aktiv, anamnetisk eller familier psoriasis.</p> <p>Hos patienter med alvorlige leversygdomme kan det være nødvendigt at reducere dosis af metoprolol (se pkt. 4.2).</p>		<p><u>Stenose i aorta- og mitralklapper (obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati)</u> Som for andre vasodilatorer er særlig forsigtighed indiceret hos patienter, der lider af hæmodynamisk relevant stenose i aorta- eller mitralklapper eller obstruktiv hypertrofisk kardiomyopati. <u>Primær hyperaldosteronisme</u> Patienter med primær hyperaldosteronisme responderer sædvanligvis ikke på antihypertensive lægemidler, der virker via hæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet. Atacand anbefales derfor ikke til disse patienter.</p> <p><u>Hyperkaliæmi</u> Samtidig anvendelse af Atacand og kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler, der kan øge kaliumniveauerne (for eksempel heparin, CoTrimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol), kan medføre stigning i serum-kalium hos hypertensive patienter. Monitorering af serum-kalium bør foretages, når det er relevant.</p>	<p>kreatininkoncentration over 177 mikromol/l og/eller proteinuri, der overstiger 500 mg pr. døgn. Hvis der udvikles renal dysfunktion under behandling med lisinopril (serumkreatininkoncentration større end 265 mikromol/l eller en fordobling af værdien før behandling), bør det overvejes at seponere lisinopril.</p> <p>Hypersensibilitet/angioneurotisk ødem: Angioneurotisk ødem i ansigtet, ekstremiteter, læber, tunge, glottis og/eller larynx er rapporteret som sjældne bivirkninger hos patienter behandlet med ACE-hæmmere, inkl. lisinopril. Dette kan forekomme på et hvilket som helst tidspunkt under behandlingen. I sådanne tilfælde bør lisinopril straks seponeres, og passende behandling og monitorering iværksættes for at sikre, at symptomerne forsvinder fuldstændigt, før patienten hjemsendes. Selv i de tilfælde, hvor hævelsen er afgrænset til tungen, uden åndedrætsbesvær, kan patienten behøve forlænget observation eftersom behandling med antihistaminer og</p>	<p>Akut myopi og sekundært snærvinklet glaukom Et symptom bestående af akut myopi associeret med sekundært snærvinklet glaukom er blevet rapporteret hos patienter i behandling med topiramate. Symptomerne omfatter akut synsnedsettelse og/eller okulære smerter. Oftalmologiske fund kan omfatte myopi, affladiget forkammer, okulær hyperæmi (rødme) og forøget intraokulært tryk. Mydriasis kan være til stede, men er det ikke i alle tilfælde. Dette syndrom kan være associeret med supraciliær effusion, og kan resultere i anterior forskydning af linsen og iris med sekundært snærvinklet glaukom. Symptomerne opstår typisk i løbet af første måned efter behandlingsstart. I modsætning til primært snærvinklet glaukom, der er usædvanligt under 40-års alderen, har sekundært akut snærvinklet glaukom i forbindelse med topiramate været rapporteret hos både børn og voksne. Behandling indbefatter seponering af topiramate så</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Da patienter med allerede eksisterende alvorlig nyreinsufficiens i sjældne tilfælde har oplevet forværring af nyrefunktionen under behandling med betablokkere, bør behandling med metoprolol ledsages af monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.2).</p> <p><u>Stomipatienter</u> Før en eventuel behandling af stomipatienter skal der som for andre depotpræparater foretages en individuel vurdering af præparatets egnethed. Initialt bør behandlingen følges nøje.</p>		<p>Der kan opstå hyperkalæmi hos patienter med hjerteinsufficiens, der behandles med Atacand. Regelmæssig monitorering af serum-kalium anbefales. Kombination af en ACE-hæmmer, et kaliumbesparende diuretikum (for eksempel spironolacton) og Atacand anbefales ikke og bør kun overvejes efter omhyggelig evaluering af de mulige fordele og risici.</p> <p><i>Generelt</i> Hos patienter, hvis kationus og nyrefunktion overvejende er afhængig af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (for eksempel patienter med alvorlig hjerteinsufficiens eller underliggende nyresygdom, inkl. nyrearteriestenose), har behandling med andre lægemidler, som påvirker dette system, været forbundet med akut hypotension, azotæmi, oliguri eller i sjældne tilfælde akut nyresvigt. Muligheden for tilsvarende virkninger kan ikke udelukkes for AIIRA'er. Som for andre antihypertensive lægemidler kan en kraftig blodtryksreduktion hos patienter med iskæmisk hjertesygdom eller cerebrovaskulær iskæmisk</p>	<p>kortikosteroider kan være utilstrækkelig.</p> <p>I meget sjældne tilfælde er der rapporteret dødsfald som følge af Angioneurotisk ødem i forbindelse med larynxødem og tungeødem. Når tunge, glottis eller larynx er involveret er det sandsynligt at det fører til luftvejsobstruktion, især hos patienter med en foregående luftvejsoperation. I sådanne tilfælde, bør en passende akut terapi straks initieres. Denne kan inkludere administration af adrenalin og/eller vedligeholdelse af frie luftveje. Patienten bør være under tæt medicinsk overvågning, indtil symptomerne er aftaget fuldstændigt og vedvarende.</p> <p>Der ses en øget hyppighed af angioneurotisk ødem i forbindelse med ACE-hæmmere hos sorte patienter.</p> <p>Patienter, der tidligere har haft angioneurotisk ødem uden forbindelse til ACE-hæmmer behandling, kan have en højere risiko for angioneurotisk ødem under behandling med ACE-hæmmere (se pkt. 4.3).</p>	<p>hurtigt som muligt efter den behandlende læges vurdering og tiltag for at reducere det intraokulære tryk. Disse tiltag nedsætter generelt det intraokulære tryk.</p> <p>Forhøjet intraokulært tryk af enhver art kan, hvis ubehandlet, medføre alvorlige sequelae, herunder permanent synstab.</p> <p>Det skal vurderes, om patienter med øjenlidelser i anamnesen bør behandles med topiramate.</p> <p>Synsfeltdefekter: Der er blevet rapporteret om synsfeltdefekter hos patienter, der får topiramate, uafhængigt af forhøjet intraokulært tryk. I kliniske studier var de fleste af disse hændelser reversible efter seponering af topiramate. Hvis der forekommer synsfeltdefekter på noget tidspunkt under behandling med topiramate, skal det overvejes at seponere behandling med lægemidlet.</p> <p>Metabolisk acidose: Hyperkloræmisk, non-anion gap metabolisk</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
			<p>lidelse resultere i myokardieinfarkt eller slagtilfælde.</p> <p>Den antihypertensive virkning af candesartan kan forstærkes af lægemidler med blodtryksænkende effekt, uanset om disse er ordineret som antihypertensiva eller til andre indikationer.</p> <p>Atacand indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.</p>	<p>Samtidig brug af mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) Patienter, der får behandling med samtidige mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus), kan have en øget risiko for angioødem (f.eks. hævelse i luftvejene eller tungen, med eller uden åndedræts hæmning) (se pkt. 4.5).</p> <p>Anafylaktiske reaktioner hos patienter i hæmodialyse Der er rapporteret om anafylaktiske reaktioner hos patienter, i dialyse med high flux membraner (f.eks. AN 69) og samtidig i behandling med en ACE-hæmmer. Hos sådanne patienter bør man overveje at bruge en anden type dialysemembran eller en anden gruppe af antihypertensiva.</p> <p>Anafylaktiske reaktioner i forbindelse med low-density lipoproteins (LDL) apheresis I sjældne tilfælde har patienter i ACE-hæmmer behandling under low-density lipoprotein (LDL) apheresis med dextran sulfat haft livstruende anafylaktiske reaktioner. Disse symptomer kunne undgås ved midlertidigt at seponere ACE hæmmer</p>	<p>acidose (serumhydrogencarbonat under det normale referenceinterval i fravær af respiratorisk acidose) er associeret med topiramatebehandling og skyldes topiramats hæmmende effekt på renal kulsyreanhydrase. Normalt opstår faldet i hydrogencarbonat tidligt i behandlingen, men kan forekomme på ethvert tidspunkt under behandlingen. Det er sædvanligvis mildt til moderat (gennemsnitlig fald på 4 mmol/l ved doser på 100 mg/døgn eller derover hos voksne og på ca. 6 mg/kg/døgn hos børn). I sjældne tilfælde er set fald til værdier under 10 mmol/l. Tilstande eller behandlinger, der disponerer for acidose (som nyresygdom, alvorlige respiratoriske tilstande, status epilepticus, diaré, operation, ketogen diæt eller visse lægemidler) kan virke additivt til topiramats nedsættelse af hydrogencarbonatkoncentrationen.</p> <p>Kronisk metabolisk acidose øger risikoen for dannelsen af nyresten og</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramat (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
				<p>behandlingen før hver apheresis.</p> <p>Desensibilisering: Patienter der anvender ACE-hæmmere under desensibiliserende behandling (f.eks. hymenoptera venom) har vedvarende anafylaktiske reaktioner. I de samme patienter har disse reaktioner været undgået, når ACE-hæmmerne midlertidigt blev holdt tilbage, men de kom igen ved utilsigtet udsættelse for ACE-hæmmere.</p> <p>Leversvigt: I meget sjældne tilfælde, har ACE-hæmmere været forbundet med et syndrom, der begynder med kolestatisk gulsot eller hepatitis og som udvikler sig til voldsom nekrose og (undertiden) død. Mekanismen bag dette syndrom er ikke klarlagt. Patienter i lisinopril-behandling der udvikler gulsot eller markant stigning i leverenzymmer bør seponere lisinopril-behandlingen og modtage passende medicinsk opfølgning.</p> <p>Neutropeni/agranulocytose Neutropeni/agranulocytose, trombocytopeni og anæmi er set hos patienter under ACE-</p>	<p>kan potentielt føre til osteopeni.</p> <p>Kronisk metabolisk acidose hos børn kan reducere væksthastigheden.</p> <p>Effekten af topiramat på knoglerelaterede følgesygdomme er ikke systematisk undersøgt hos børn eller voksne.</p> <p>Afhængig af den tilgrundsiggende sygdom anbefales passende evaluering (inklusive serumhydrogencarbonatniveau) ved topiramatbehandling. Det anbefales at bestemme bicarbonat i serum i tilfælde af symptomer (f.eks. Kussmauls respirationstype, anoreksi, kvalme, opkastning, overdreven træthed, takykardi eller arytmi), som kan indikere metabolisk acidose. Ved vedvarende metabolisk acidose bør dosisreduktion eller seponering af topiramat overvejes (brug dosisnedtrapning).</p> <p>Topiramat skal gives med forsigtighed til patienter med tilstande eller behandlinger, der repræsenterer en</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
				<p>hæmmer behandling. Hos patienter med normal nyrefunktion og uden andre komplikationer, ses neutropeni sjældent. Neutropeni og agranulocytose er reversibelt ved seponering af ACE-hæmmer behandlingen. Lisinopril bør administreres med yderste forsigtighed hos patienter med collagen vaskulær sygdom, under immunsuppreserende behandling, i behandling med allopurinol eller procainamid, eller ved kombination af disse omstændigheder, især ved præ-eksisterende nedsat nyrefunktion. Nogle af disse patienter fik alvorlige infektioner og i få tilfælde reagerede de ikke på intensiv antibiotika behandling. Hvis lisinopril bruges hos denne type patienter, bør koncentrationen af hvide blodlegemer monitoreres regelmæssigt og patienter bør instrueres i at melde tilbage ved et hvilket som helst tegn på infektion.</p> <p>Race: Andelen af patienter der får angioneurotisk ødem som følge af ACE-hæmmer behandling er større blandt sorte patienter end ikke sorte patienter. Som det også er tilfældet med andre</p>	<p>risikofaktor for metabolisk acidose.</p> <p>Svækkelse af den kognitive funktion Kognitiv svækkelse ved epilepsi har flere årsager og kan skyldes den tilgrundliggende ætiologi, epilepsien eller behandlingen af epilepsi. I litteraturen er der rapporteret nedsat kognitiv funktion hos voksne i behandling med topiramate, og dette indebar et behov for at reducere dosis eller seponere behandlingen. Antallet af studier af kognitiv påvirkning hos børn i behandling med topiramate er dog utilstrækkeligt, og der er behov for at belyse lægemidlets påvirkning af den kognitive funktion yderligere.</p> <p>Hyperammoniæmi og encefalopati</p> <p>Hyperammoniæmi med eller uden encefalopati har været rapporteret i forbindelse med behandling med topiramate (se pkt. 4.8). Risikoen for hyperammoniæmi med topiramate synes at være dosisrelateret.</p> <p>Hyperammoniæmi</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
				<p>ACE-hæmmere, kan lisinopril være mindre effektiv til blodtryksnænkning hos sorte patienter end hos ikke sorte patienter, det kan muligvis skyldes en større hyppighed af lav-renin tilstande hos disse patienter.</p> <p>Hoste: Hoste har været rapporteret i forbindelse med brug af ACE-hæmmere. Der er typisk tale om en tør, vedvarende hoste, der forsvinder ved behandlingens ophør. ACE-hæmmere induceret hoste bør betragtes som en særskilt diagnose.</p> <p>Operation/anæstesi: Hos patienter, der gennemgår en større operation eller er i anæstesi med stoffer, der forårsager hypotension, kan lisinopril blokere angiotensin-II-dannelsen sekundært til den kompensatoriske reninfrigørelse. Hvis der opstår hypotension som følge af denne mekanisme, kan der korrigeres med volumenekspansion.</p> <p>Hyperkaliæmi: Stigning i serum kalium har været rapporteret hos patienter i ACE-hæmmer behandling deriblandt lisinopril. Risikopatienter for udvikling af hyperkaliæmi er</p>	<p>rapporteres hyppigere, når topiramate bruges samtidigt med valproat (se pkt. 4.5).</p> <p>Hos patienter, som oplever uforklaret letargi eller ændringer i mental status i forbindelse med topiramate som monoterapi eller adjuverende behandling, anbefales det at overveje hyperammoniemisk encefalopati og måling af ammoniak-koncentrationen.</p> <p>Kostsupplement: Nogle patienter kan opleve vægttab, mens de er i behandling med topiramate. Det anbefales, at patienter i topiramatebehandling kontrolleres for vægttab. Det kan være nødvendigt at give kosttilskud eller øge kostindtaget, hvis patienten taber sig under behandlingen med topiramate.</p> <p>Lactoseintolerans: Topimax tabletter indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form for arvelig lactasemangel (Lapp lactase deficiency) eller</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
				<p>patienter med nedsat nyrefunktion, diabetes mellitus, eller dem der samtidig får kalium besparende diuretika, kalium tilskud eller kaliumholdig salt tilskud, eller patienter som tager andre lægemidler som fører til en stigning i serum kalium (f.eks. heparin, cotrimoxazol, også kendt som trimethoprim/sulfamethoxazol). Hvis samtidig brug af nogen af de ovennævnte lægemidler anses for at være nødvendig, anbefales regelmæssig monitorering af serum kalium (se pkt. 4.5).</p> <p>Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS): Der er tegn på, at samtidig brug af ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren øger risikoen for hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt). Dobbelthæmning af RAAS ved kombination af ACE-hæmmere med angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren frarådes derfor (se pkt. 4.5 og 5.1). Hvis dobbelthæmmende behandling anses for absolut nødvendig, bør dette kun ske under supervision af en speciallæge og under tæt monitorering af patientens</p>	glucose/galactosemalabsorption.	



	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
				<p>nyrefunktion, elektrolytter og blodtryk.</p> <p>ACE-hæmmere og angiotensin II-receptorantagonister bør ikke anvendes samtidigt hos patienter med diabetisk nefropati.</p> <p>Diabetikere: Hos diabetikere, der behandles peroralt med antidiabetika eller insulin, bør den glykæmiske kontrol monitoreres nøje den første måned af ACE-hæmmer behandlingen (se pkt. 4.5).</p> <p>Lithium: Kombinationen af lisinopril og lithium kan generelt ikke anbefales (se pkt. 4.5).</p>		
<p><b>INTERAKTIONER</b></p> <p>Pkt. 4.5 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</p> <p>Der er ikke forkortet i teksten.</p>	<p><u>Hjerte og kredsløb</u></p> <p><i>Calciumantagonister:</i> Som andre betablokkere skal metoprolol bruges med stor forsigtighed, hvis calciumantagonister gives samtidigt, idet hypotension, bradykardi og andre hjerterytme-forstyrrelser kan forekomme. Dette gælder især for verapamil og i mindre grad for diltiazem, som har en ugunstig virkning på kontraktionsevnen og på AV-overledningen. Intravenøs indgift af calciumantagonister af typen verapamil eller diltiazem bør ikke gives til patienter i</p>	<p><u>Hjerte og kredsløb</u></p> <p><i>Sympatomimetika</i> Adrenalin Mulig mekanisme: Propranolol blokerer adrenalins betareceptorstimulerende effekt. Effekt: Hypertension, bradykardi.</p> <p>Phenylephrin Mulig mekanisme: Alfa-adrenerg stimulation. Effekt: Hypertension.</p> <p><i>Antihypertensiva</i> Additiv blodtryks-sænkende effekt.</p>	<p>De kemiske forbindelser, som er undersøgt i kliniske farmakokinetikstudier, inkluderer hydrochlorthiazid, warfarin, digoxin, orale kontraceptiva (dvs. ethinylestradiol/levonorgestrel), glibenclamid, nifedipin og enalapril. Der er ikke påvist klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner med disse lægemidler.</p> <p>Samtidig anvendelse af kaliumbesparende diuretika, kaliumtilskud, kaliumholdige salterstatninger eller andre lægemidler (for eksempel</p>	<p>Diuretika Når et diuretikum lægges oveni en lisinopril-behandling er den antihypertensive effekt almindeligvis additiv.</p> <p>Hos patienter, der allerede er i diuretika behandling, og især hos dem, der for nyligt er sat i diuretika behandling, kan der ses et lejlighedsvist svært blodtryksfald, når lisinopril adderes. Risikoen for symptomatisk hypotension under lisinopril-behandling kan mindskes ved seponering af diuretikum før</p>	<p>Effekt af Topimax på andre antiepileptika</p> <p>Tillæg af Topimax til andre antiepileptika (phenytoin, carbamazepin, valproat, phenobarbital, primidon) har ingen effekt på steady-state plasmakoncentrationer af disse undtagen i særlige tilfælde, hvor tillæg af Topimax til phenytoin kan resultere i en øget plasmakoncentration af phenytoin. Dette kan muligvis skyldes hæmning af en specifik enzymform</p>	<p>Der forventes ingen effekt på eksponering af samtidigt administrerede lægemidler, baseret på metabolisering af monoklonale antistoffer. Der er ikke set nogen interaktioner med oral kontraceptiva (ethinyl estradiol/norgestimat) eller sumatriptan i studier med raske frivillige forsøgspersoner.</p>

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>behandling med betablokkere. Der bør gå mindst 48 timer mellem administrationen af betablokkere og disse calciumantagonister indgivet intravenøst (se pkt.4.4). Ved samtidig behandling med nifedipin kan et stort fald i blodtrykket forekomme. Kombinationen kan anvendes med dosisjustering af metoprolol. Hos patienter med nedsat hjertefunktion er disse kombinationer kontraindiceret (se pkt. 4.3).</p> <p><i>Antiarytmika:</i> Forsigtighed skal udøves ved samtidig behandling med flere antiarytmika. Den hjertedæmpende effekt af metoprolol og antiarytmika kan være additiv. F.eks.: Quinidin eller propafenon nedsætter den hepatiske metabolisme af metoprolol medførende metoprololtoksicitet (bl.a. bradykardi). Amiodaron har forstærkende effekt på AV-overledningstiden og den negative inotrope effekt medførende nedsat sinusfrekvens og forværring af AV-blok hos disponerede patienter. Plasmakoncentration af lidocain stiger 30-40 % og lidocainclearance falder tilsvarende ved samtidig behandling med lidocain og</p>	<p>Methyldopa Mulig mekanisme: Alfa-adrenerg stimulation. Effekt: Kraftigt (paradoks) hypertensivt respons, takykardi eller arytmie ved fysiologisk stress eller udsættelse for eksogene katekolaminer.</p> <p>Alfablokkere (f.eks. prazosin) Mulig mekanisme: Hæmning af den betamedierede kompensatoriske stigning i hjerterytmen. Effekt: Kraftigt hypotensivt respons efter første indgift af alfablokker.</p> <p><i>Antiarytmika</i> Amiodaron (klasse III antiarytmikum) Mulig mekanisme: Additiv negativ inotrop effekt. Effekt: Hypotension, bradykardi, evt. hjertestop.</p> <p>Quinidin (klasse Ia antiarytmikum) Mulig mekanisme: Additiv negativ inotrop effekt. Quinidin hæmmer muligvis metabolismen af propranolol. Effekt: Hypotension, bradykardi, evt. hjertestop.</p> <p>Flecainid (klasse Ic antiarytmikum)</p>	<p>heparin) kan øge kaliumniveauerne. Serumkalium bør monitoreres, når det er relevant (se pkt. 4.4).</p> <p>Reversible stigninger i serum-lithium-koncentrationer og toksicitet er blevet rapporteret ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere. En tilsvarende virkning kan forekomme med AIIRA'er. Brug af candesartan samtidig med lithium anbefales ikke. Hvis samtidig behandling er nødvendig, anbefales omhyggelig monitorering af serum-lithium-niveauer.</p> <p>Når AIIRA'er anvendes samtidigt med non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (f.eks. selektive COX-2 hæmmere, acetylsalicylsyre (&gt; 3 g/dag) og non-selektive NSAID'er), kan den antihypertensive virkning svækkes.</p> <p>Som for ACE hæmmere kan samtidig anvendelse af AIIRA'er og NSAID'er medføre øget risiko for forværring af nyrefunktionen, inklusive mulig akut nyresvigt og en stigning i serum-kalium, især hos patienter med allerede nedsat nyrefunktion. Kombinationen bør administreres med</p>	<p>behandlingsstart med lisinopril (se pkt. 4.4 samt 4.2).</p> <p>Kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika eller kaliumholdige salttilskud I kliniske forsøg forblev serum-kalium sædvanligvis inden for normalområdet. Dog er der i enkelte tilfælde observeret hyperkaliæmi. Risikofaktorer for udvikling af hyperkaliæmi inkluderer nyreinsufficiens, diabetes mellitus og samtidig anvendelse af kaliumbesparende diuretika (såsom spironolakton, triamteren eller amilorid), kaliumtilskud eller kaliumholdige salttilskud. Anvendelsen af kaliumtilskud, kaliumbesparende diuretika eller kaliumholdige salttilskud, især hos patienter med nedsat nyrefunktion, kan føre til en signifikant stigning i serumkalium. Hvis lisinopril ordineres sammen med et kaliumtabende diuretikum, kan den diuretiske inducerede hypokaliæmi forbedres.</p> <p>mTOR-hæmmere (f.eks. sirolimus, everolimus, temsirolimus) Patienter, der får samtidig behandling med mTOR-</p>	<p>(CYP2C19). Som en konsekvens heraf bør alle patienter i phenytoinbehandling, der udviser kliniske symptomer på toksicitet, have monitoreret phenytoinniveauet.</p> <p>Et farmakokinetisk interaktionsstudie med epilepsipatienter indikerede, at tillæg af topiramate i doser på 100-400 mg/døgn til lamotrigin ikke havde nogen effekt på steady-state plasmakoncentrationen af lamotrigin. Desuden var der ikke nogen ændring i steady-state plasmakoncentrationen af topiramate under og efter seponering af lamotriginbehandling (gennemsnitlig døgndosis 327 mg).</p> <p>Topiramate inhiberer enzymet CYP2C19 og kan interferere med andre stoffer, der bliver metaboliseret via dette enzym (f.eks. diazepam, imipramin, moclobemid, proguanil, omeprazol).</p> <p>Effekt af andre antiepileptika på Topimax</p> <p>Phenytoin, og carbamazepin reducerer</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer																														
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)																														
	<p>metoprolol medførende lidocaintoksicitet (hypotension, kramper, AV-blok)</p> <p>Patienter i behandling med metoprolol må ikke gives antiarytmika intravenøst (se pkt. 4.4).</p> <p><i>Antihypertensiva:</i> Metoprolol kan øge effekten af andre antihypertensiva som gives samtidig med metoprolol.</p> <p>Alfa-stimulation forekommer, hvis clonidin seponeres ved samtidig behandling med en ikke-selektiv betablokker og muligvis også med en selektiv betablokker medførende alvorlig hypertension (rebound-effekt). Hvis samtidig behandling med clonidin skal stoppes, skal metoprolol seponeres adskillige dage før clonidin seponeres.</p> <p>Samtidig brug af metoprolol og hjerteglykosider, <math>\alpha</math>-methyl dopa eller clonidin kan medføre yderligere nedsat hjerterytme eller forsinke hjerteimpulsoverledningen.</p> <p>Samtidig brug af metoprolol og glyceroltrinitrat, diuretika, vasodilatorer eller andre</p>	<p>Mulig mekanisme: Additiv negativ inotrop effekt. Nedsat metabolisme af både flecaïn og propranolol.</p> <p>Effekt: Bradykardi, nedsat slagvolumen.</p> <p>Lidocain (klasse Ib antiarytmikum) Mulig mekanisme: Nedsat lidocainclearance. Effekt: Lidocaintoksicitet (negativ inotrop effekt, hjerrestop).</p> <p>Propafenon (klasse Ic antiarytmikum) Mulig mekanisme: Additiv negativ inotrop virkning. Nedsat metabolisme af propranolol. Effekt: Bradykardi, hypotension, risiko for hjerrestop.</p> <p><i>Digoxin</i> Mulig mekanisme: Forlænget AV-overledningstid og muligvis øget biotilgængelighed af digoxin. Effekt: AV-blokade og risiko for digoxintoksicitet.</p> <p><i>Calciumantagonister</i> Diltiazem og verapamil Mulig mekanisme: Additiv kardiovaskulær effekt, specielt hos patienter med venstre ventrikel dysfunktion eller unormal SA- eller AV-overledning. Nedsat</p>	<p>forsigtighed, især hos ældre. Patienterne bør være velhydrerede, og monitorering af nyrefunktionen bør overvejes efter opstart af samtidig behandling og herefter periodisk.</p> <p>Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).</p>	<p>hæmmere, kan have en øget risiko for angioødem (se pkt. 4.4).</p> <p>Co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol) Patienter, der får samtidig co-trimoxazol (trimethoprim/sulfamethoxazol), kan have en øget risiko for hyperkaliæmi (se pkt. 4.4).</p> <p>Lithium Der er rapporteret om reversible stigninger i serum lithium koncentration og toksicitet ved samtidig brug af lithium og ACE-hæmmere. Samtidig behandling med thiazid diuretika, kan øge risikoen for lithium toksicitet der allerede er øget pga. samtidig behandling med ACE-hæmmere. Samtidig behandling med lisinopril og lithium er ikke anbefalet, men hvis det er nødvendigt bør lithium serum niveauet monitoreres nøje (se pkt. 4.4).</p> <p>Non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer (NSAID) inklusive acetylsalicylsyre <math>\geq</math> 3g/dag Kronisk administration af NSAID'er kan nedsætte den antihypertensive effekt af en ACE-hæmmer. Non-steroidale anti-inflammatoriske stoffer</p>	<p>plasmakoncentrationen af Topimax. Tillæg eller seponering af phenytoin eller carbamazepin til Topimaxbehandling kan kræve en justering af Topimaxdosis. Dette bør gøres ved titrering til klinisk effekt.</p> <p>Tillæg eller seponering af valproat giver ikke nogen klinisk relevant ændring i plasmakoncentrationen af Topimax, og dosisjustering af Topimax er derfor ikke nødvendig.</p> <p>Resultaterne af disse interaktioner er opsummeret nedenfor (SE TYDELIGERE SKEMA I PRODUKTRESUME):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kombination af lægemidler</th> <th>Koncentration af Topimax</th> <th>Topimax koncentration</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Topimax + Valproat</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + Carbamazepin</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + Phenytoin</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + Digoxin</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + Lithium</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + NSAID</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + Digoxin</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + Lithium</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> <tr> <td>Topimax + NSAID</td> <td>+</td> <td>+</td> </tr> </tbody> </table> <p>Interaktioner med andre lægemidler</p> <p>Digoxin: I et enkelt-dosisstudie faldt arealet under plasmakoncentrationskurven (AUC) med 12 % ved samtidig administration af topiramate. Den kliniske relevans af denne observation er ikke klarlagt. Når topiramate tillægges eller seponeres fra en patient i digoxinbehandling, bør der</p>	Kombination af lægemidler	Koncentration af Topimax	Topimax koncentration	Topimax + Valproat	+	+	Topimax + Carbamazepin	+	+	Topimax + Phenytoin	+	+	Topimax + Digoxin	+	+	Topimax + Lithium	+	+	Topimax + NSAID	+	+	Topimax + Digoxin	+	+	Topimax + Lithium	+	+	Topimax + NSAID	+	+	
Kombination af lægemidler	Koncentration af Topimax	Topimax koncentration																																		
Topimax + Valproat	+	+																																		
Topimax + Carbamazepin	+	+																																		
Topimax + Phenytoin	+	+																																		
Topimax + Digoxin	+	+																																		
Topimax + Lithium	+	+																																		
Topimax + NSAID	+	+																																		
Topimax + Digoxin	+	+																																		
Topimax + Lithium	+	+																																		
Topimax + NSAID	+	+																																		

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>antihypertensiva kan medføre øget blodtryksfald.</p> <p><u>Enzyminducerende og enzymhæmmende lægemidler</u></p> <p>Plasmakoncentrationen af metoprolol kan påvirkes af enzyminducerende og enzymhæmmende substanser.</p> <p>Plasmakoncentrationen nedsættes af rifampicin og kan øges af cimetidin.</p> <p><u>Prostaglandinsyntetasehæmmere</u></p> <p>Samtidig behandling med betablokkere og indometacin eller andre prostaglandinsyntetasehæmmere kan nedsætte den antihypertensive virkning af betablokkere.</p> <p><u>Insulin og perorale antidiabetika</u></p> <p>Insulin og perorale antidiabetikas blodsukkerreducerende effekt kan blive forstærket af betablokkere, især af ikke-selektive betablokkere med maskering af hypoglykæmi (specielt takykardi og rystelser) til følge. Det er derfor vigtigt med regelmæssige blodsuktermålinger, og den anti-diabetiske behandling skal justeres derefter.</p>	<p>metabolisering af propranolol.</p> <p>Effekt: Hypotension, bradykardi.</p> <p>Overledningsforstyrrelser.</p> <p>Mindst 48 timers interval mellem administration af diltiazem/verapamil og propranolol anbefales.</p> <p>Dihydropyridiner (f.eks. nifedipin, amlodipin, felodipin, isradipin, nicardipin)</p> <p>Mulig mekanisme: Additiv kardiovaskulær effekt. Visse calciumantagonister (nifedipin, isradipin) kan øge serumkoncentrationen af propranolol.</p> <p>Effekt: Hypotension og/eller bradykardi.</p> <p><i>Diuretika</i></p> <p>Furosemid</p> <p>Øget serumkoncentration af propranolol med risiko for hypotension og bradykardi.</p> <p>Hydrochlorthiazid</p> <p>Propranolol kan potentielt forstærke den hyperglykæmiske og hypertriglyceridæmiske effekt af hydrochlorthiazid.</p> <p><b>Centralnervesystemet</b></p> <p><i>Midler til universel anæstesi</i></p> <p>Se pkt. 4.4 "Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen".</p> <p><i>Migrænemidler</i></p>		<p>og ACE-hæmmere udøver en additiv effekt på stigningen af serum kalium, hvilket kan føre til en forværring af nyrefunktionen. Disse virkninger er som regel reversible. I sjældne tilfælde kan der forekomme akut nyrsvigt især hos patienter med nedsat nyrefunktion så som ældre eller dehydrerede patienter.</p> <p>Guld</p> <p>Nitritoide reaktioner (symptomer på vasodilatation, herunder rødmen, kvalme, svimmelhed og hypotension, som kan være meget alvorlig) efter injicerbar guldbehandling (f.eks. aurothiomalat) er indberettet hyppigere hos patienter, der fik behandling med ACE-hæmmere.</p> <p>Dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren</p> <p>Data fra kliniske studier har vist, at dobbelthæmning af renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) gennem kombinationsbehandling</p>	<p>derfor være en skærpet opmærksomhed på den rutinemæssige monitorering af serumdigoxin.</p> <p>CNS-supprimerende stoffer:</p> <p>Samtidig indtagelse af Topimax og alkohol eller andre CNS-supprimerende lægemidler (CNS = centralnervesystemet) er ikke blevet evalueret i kliniske studier. Det anbefales, at Topimax ikke anvendes sammen med alkohol eller andre CNS-supprimerende lægemidler.</p> <p>Perikon (Hypericum perforatum):</p> <p>Ved samtidig administration af topiramate og perikon kan der være en risiko for nedsatte plasmakoncentrationer resulterende i nedsat effekt. Denne potentielle interaktion er ikke blevet evalueret i kliniske studier.</p> <p>Oral kontraktion:</p> <p>I et farmakokinetisk interaktionsstudie med raske frivillige, som samtidig fik oral kontraktion (kombinationsprodukt) med 1 mg norethisteron</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p><u>Inhalationsanæstetika</u> En forstærket hjertedæmpende virkning kan opstå. Da en betablokering kan forhindre store udsving i blodtrykket under intubation, og hurtig antagonisme kan finde sted med betasympatomimetiske stoffer, er samtidig brug ikke kontraindiceret (se pkt. 4.4).</p> <p><u>Blokkere af sympaticus-ganglier, MAO-hæmmere og andre betablokkere</u> Patienter i samtidig behandling med lægemidler, der blokerer sympaticus-ganglier, MAO-hæmmere eller andre betablokkere (også øjendråber), bør observeres nøje. Hos patienter i behandling med adrenalin og en betablokker har en selektiv betablokker mindre effekt på blodtrykket end en ikke-selektiv betablokker. Patienter i behandling med metoprolol kan udvise nedsat respons på adrenalin brugt i forbindelse med allergiske reaktioner.</p> <p><u>Øvrige</u> Samtidig brug af metoprolol og tricykliske antidepressiva, barbiturater og phenothiaziner kan medføre øget blodtryksfald. Samtidig brug af metoprolol og narkotika kan medføre</p>	<p>Ergotamin Mulig mekanisme: Additiv vasokonstriktiv effekt. Effekt: Perifer iskæmi.</p> <p>Rizatriptan Nedsat 1. passage metabolisering af rizatriptan. En dosis på 5 mg rizatriptan anbefales ved samtidig behandling med propranolol.</p> <p>Clonidin Øget risiko for rebound hypertension ved seponering af clonidin.</p> <p><i>Phenobarbital</i> Øget metabolisering af propranolol.</p> <p><i>Chlorpromazin</i> Propranolol hæmmer metaboliseringen af chlorpromazin, og chlorpromazin hæmmer metaboliseringen af propranolol.</p> <p><i>Antidepressiva</i> Fluoxetin og fluvoxamin Mulig mekanisme: Metaboliseringen af propranolol kan nedsættes. Effekt: Bradykardi og hypotension.</p> <p><b>Respirationsorganer</b> <i>Sympatomimetika med beta-adrenerg stimulerende aktivitet</i></p>		<p>med ACE-hæmmere, angiotensin II-receptorantagonister eller aliskiren er forbundet med en højere hyppighed af bivirkninger som hypotension, hyperkaliæmi og nedsat nyrefunktion (inklusive akut nyresvigt) sammenlignet med brug af et enkelt RAAS-virkende lægemiddel (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).</p> <p>Andre antihypertensiva Samtidig brug af disse lægemidler kan øge lisinopriis hypotensive effekt. Samtidig brug af glyceryltrinitrat og andre nitrater eller andre vasodilatatorer kan sænke blodtrykket yderligere.</p> <p>Tricykliske antidepressiva/antipsykotika /anæstetika Samtidig brug af visse bedøvelsesmidler, tricykliske antidepressiva og antipsykotika med ACE-hæmmere kan føre til yderligere blodtryksnænkning (se pkt. 4.4)</p> <p>Sympatomimetika Sympatomimetika kan nedsætte ACE-hæmmernes antihypertensive effekt.</p> <p>Antidiabetika</p>	<p>(NET) og 35 µg ethinylestradiol (EE) og Topimax i doser på 50-200 mg/døgn (som eneste andet lægemiddel), blev der ikke observeret statistisk signifikante ændringer i AUC for norethisteron eller ethinylestradiol. I et andet studie var AUC for EE statistisk signifikant nedsat ved doser på 200, 400 og 800 mg topiramate daglig (hhv. 18 %, 21 % og 30 %), når det blev givet som adjuverende behandling til epilepsipatienter, der samtidig fik valproat. Begge studier med Topimax (50-200 mg/døgn hos raske forsøgspersoner og 200-800 mg/døgn hos epilepsipatienter) viste ingen signifikant påvirkning af NET. Selvom der sås et dosisafhængigt fald i EE for doser mellem 200-800 mg/døgn (hos epilepsipatienter), var der ikke nogen signifikant dosisafhængig ændring i EE for doser mellem 50-200 mg/døgn (hos raske forsøgspersoner). Den kliniske betydning af de observerede ændringer er ikke kendt. Risikoen for nedsat effekt af oral kontraception og den øgede risiko for gennembrudsblødning skal</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
	<p>øget blodtryksreduktion. Den negative inotrope effekt af disse lægemidler kan være additiv. Neuromuskulær blokade forårsaget af perifere muskelrelaksantia (f.eks. succinylcholin halid, tubocurrarin) kan øges pga. metoprolols betareceptor hæmning.</p> <p>Hvis metoprolol behandling ikke kan stoppes før universel anæstesi eller før brug af perifere muskelrelaksantia, skal anæstesiologen have besked om metoprololbehandlingen.</p>	<p>Mulig mekanisme: Samtidig brug af betablokkere kan resultere i gensidig hæmning af terapeutisk effekt. Effekt: Propranolol kan medføre bronkokonstriktion, hvilket modarbejder den bronkodilaterende effekt af beta<sub>2</sub>-agonister.</p> <p><i>Theophyllin</i> Antagonistisk farmakologisk effekt; propranolol kan medføre bronkokonstriktion, hvilket modarbejder theophyllins bronkodilaterende effekt. Propranolol nedsætter clearance af theophyllin, hvorved serumkoncentrationen øges.</p> <p><b>Fordøjelseskanal og stofsikke</b> <i>Antidiabetika</i> Mulig mekanisme: Propranolol hæmmer mobilisering af glucose fra leveren og maskerer derved tegn på hypoglykæmi. Effekt: Forlænger den hypoglykæmiske restitutionsfase.</p> <p><i>Cimetidin</i> Kan øge plasmakoncentrationen af propranolol på grund af nedsat metabolisering.</p> <p><b>Muskler og led</b> <i>NSAID</i></p>		<p>Epidemiologiske studier tyder på at samtidig administration af ACE-hæmmere og antidiabetiske lægemidler (insuliner, orale hypoglykæmiske midler) kan føre til en øgning i den blodsukker-dæmpende effekt med risiko for hypoglykæmi. Dette fænomen ser ud til at være mere sandsynligt under de to første ugers kombinationsbehandling og hos patienter med nedsat nyrefunktion.</p> <p>Acetylsalicylsyre, trombolytika, beta-blokkere og nitrater Lisinopril kan bruges samtidig med acetylsalicylsyre (ved kardiologiske doser), trombolytika, betablokkere og/eller nitrater.</p>	<p>tages i betragtning hos patienter, der tager kombinerede orale kontrazeptiva og Topimax. Patienter, der tager østrogenholdige kontrazeptionspræparater, bør informeres om, at de skal rapportere alle ændringer i blødningsmønsteret. Effekten af oral kontrazeption kan være nedsat, selvom der ikke observeres gennembrudsblødning.</p> <p>Lithium: Hos raske forsøgspersoner er der observeret reduktion (18 %) i AUC for lithium ved samtidig administration af 200 mg topiramate daglig. Hos patienter med bipolære sindslidelser blev farmakokinetikken af lithium ikke påvirket under behandling med topiramate 200 mg daglig. Der blev dog observeret en øgning i AUC (26 %) efter topiramate i doser på op til 600 mg daglig. Lithiumniveauerne bør monitoreres ved samtidig behandling med topiramate.</p> <p>Risperidon: Lægemiddelinteraktionsstudier gennemført som enkelt-dosisstudier hos</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
		<p>NSAID hæmmer den renale prostaglandinsyntese og forårsager natrium- og væskeretention, hvilket kan modvirke den antihypertensive effekt af betablokkere. Interaktionen er vist for flurbiprofen, ibuprofen, indometacin, naproxen og piroxicam og synes ikke at forekomme for diclofenac eller sulindac.</p> <p><b>Antiinfektiva</b> <i>Rifampicin</i> Øget metabolisering af propranolol.</p> <p><b>Parasitologi</b> <i>Mefloquin</i> Øget risiko for ekg-abnormaliteter og hjertestop.</p>			<p>raske forsøgspersoner og flerdosisstudier hos patienter med bipolære lidelser gav samme resultat. Når risperidon (i doser på 1-6 mg/døgn) blev givet samtidigt med topiramate i stigende doser på 100, 250 og 400 mg/døgn sås en reduktion i den systemiske eksponering af risperidon (16 % og 33 % for steady-state AUC ved henholdsvis 250 og 400 mg/døgn). Forskelle i AUC for den totale mængde af aktivt stof mellem behandling med risperidon alene og kombinationsbehandling med topiramate var imidlertid ikke statistisk signifikante. Der sås minimale ændringer i farmakokinetikken af den aktive totale substans (risperidon plus 9-hydroxyrisperidon) og ingen ændringer for 9-hydroxyrisperidon. Der var ingen signifikante ændringer i den systemiske eksponering af den totale aktive substans af risperidon eller af topiramate. Når topiramate blev tilføjet til eksisterende risperidonbehandling (1-6 mg/døgn), blev bivirkninger rapporteret hyppigere end før tillæg af</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramat (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>topiramat (250-400 mg/døgn) (henholdsvis 90 % og 54 %). De hyppigst rapporterede bivirkninger, når topiramat blev føjet til risperidonbehandling var: dødsighed (henholdsvis 27 % og 12 %), paræstesier (henholdsvis 22 % og 0 %) og kvalme (henholdsvis 18 % og 9 %).</p> <p>Hydrochlorthiazid: Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af hydrochlorthiazid (25 mg 1 gang dagligt) og topiramat (96 mg 2 gange dagligt) evalueret, når de blev givet alene og samtidig. Cmax for topiramat steg med 27 %, og AUC steg med 29 %, når hydrochlorthiazid blev givet i tillæg til topiramat. Den kliniske betydning heraf er uklar. Gives hydrochlorthiazid i tillæg til topiramat, kan det være nødvendigt at justere topiramatdosis. Steady-state farmakokinetikken af hydrochlorthiazid blev ikke signifikant påvirket ved samtidig administration af topiramat. Efter administration af topiramat eller hydrochlorthiazid indikerede laboratorieanalyser et fald</p>	



	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>i serum-kalium, som var større, når topiramate og hydrochlorthiazid blev givet sammen.</p> <p>Metformin: Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af metformin og topiramate i plasma evalueret, når metformin var givet alene, og når metformin og topiramate var givet samtidig. Metformins gennemsnitlige C<sub>max</sub> og gennemsnitlige AUC<sub>0-12h</sub> steg med henholdsvis 18 % og 25 %, mens den gennemsnitlige CL/F (clearance/biotilgængelighed) faldt 20 %, når metformin og topiramate blev givet sammen. Topiramate påvirkede ikke metformin t<sub>max</sub>. Den kliniske betydning af topiramates virkning på metformins farmakokinetik er uklar. Topiramates orale clearance synes at blive reduceret, når det administreres sammen med metformin. Det vides ikke, i hvilken udstrækning clearance ændres. Den kliniske betydning af metformins effekt på topiramates farmakokinetik er uklar.</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>Hvis topiramate gives til eller seponeres hos patienter i metforminbehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.</p> <p>Pioglitazon: Hos raske forsøgspersoner blev steady-state farmakokinetikken af topiramate og pioglitazon evalueret, når de blev givet alene og samtidig. For pioglitazon blev der observeret et fald på 15 % i AUC<sub>t,ss</sub>, men ingen ændringer i C<sub>max,ss</sub>. Disse resultater var ikke statistisk signifikante. Endvidere blev der observeret et fald på henholdsvis 13 % og 16 % i C<sub>max,ss</sub> og AUC<sub>t,ss</sub> for den aktive hydroxymetabolit og et fald på 60 % i C<sub>max,ss</sub> og AUC<sub>t,ss</sub> for den aktive ketometabolit. Den kliniske betydning af disse resultater er ukendt. Hvis topiramate gives i tillæg til pioglitazonbehandling, eller pioglitazon gives i tillæg til topiramatebehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patientens</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.</p> <p>Glibenclamid: I et interaktionsstudie med patienter med type-2 diabetes blev steady-state farmakokinetikken for glibenclamid (5 mg daglig) alene og sammen med topiramate (150 mg daglig) evalueret. Der sås en 25 % reduktion i glibenclamid AUC<sub>24</sub> ved samtidig indgift af topiramate. Systemisk eksponering af de aktive metabolitter, 4-trans-hydroxyglibenclamid (M1) og 3-cis-hydroxyglibenclamid (M2) blev også reduceret med hhv. 13 % og 15 %. Steady state farmakokinetikken for topiramate forblev uændret.</p> <p>Hvis topiramate gives i tillæg til glibenclamidbehandling, eller glibenclamid gives i tillæg til topiramatebehandling, bør den rutinemæssige monitorering af patienternes diabetiske tilstand have særlig opmærksomhed.</p> <p>Andre former for interaktion:</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramát (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>Lægemedler der disponerer for nefrolitiasis: Når Topimax administreres samtidigt med andre lægemidler, der disponerer for nefrolitiasis, øges risikoen for nefrolitiasis. Under behandling med Topimax bør lægemidler som disse undgås, da de kan danne et fysiologisk miljø, der øger risikoen for dannelse af nyresten.</p> <p>Valproat: Samtidig administration af topiramát og valproat er blevet sat i forbindelse med hyperammoniæmi med eller uden encefalopati hos patienter, der har tolereret begge lægemidler alene. I de fleste tilfælde er symptomerne aftaget ved seponering af et af lægemidlerne (se pkt. 4.4 og 4.8). Denne bivirkning skyldes ikke en farmakokinetisk interaktion.</p> <p>Hypotermi, defineret som et utilsigtet fald i kroppens kerntemperatur til &lt;35°C, er indberettet i forbindelse med samtidig brug af topiramát og valproat (VPA) både i forbindelse med hyperammoniæmi og i fravær af</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramát (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>hyperammoniæmi. Denne utilsigtede hændelse hos patienter, der bruger topiramát og valproát samtidig kan forekomme efter påbegyndelse af topiramátbehandling eller efter øgning af den daglige dosis topiramát.</p> <p>Supplerende farmakokinetiske interaktionsstudier:</p> <p>Kliniske studier er blevet udført for at vurdere den potentielle farmakokinetiske interaktion mellem topiramát og andre lægemidler. Ændringerne i C<sub>max</sub> eller AUC er sammenfattet i tabellen nedenfor. Den anden kolonne (koncentration af samtidigt administreret lægemiddel) beskriver, hvordan koncentrationen af lægemidlet opført i den første kolonne påvirkes, når topiramát er givet i tillæg. Den tredje kolonne (topiramátkoncentration) beskriver, hvordan samtidig indgift af lægemidlet i den første kolonne påvirker koncentrationen af topiramát.</p> <p>Opsummering af resultater fra supplerende kliniske</p>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramet (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					farmakokinetiske interaktionsstudier – SE SKEMA I PRODUKTRESUME.	
<p><b>GRAVIDITET</b></p> <p><b>Pkt. 4.6 i Lægemiddelstyrelsens produktresumeeer.</b></p> <p><b>Der er ikke forkortet i teksten.</b></p>	<p>Metoprolol bør kun bruges under graviditet på tvingende indikation og efter grundig afvejning af forventede fordele og risici. Generelt reducerer <math>\beta</math>-blokkere perfusionen i placent, hvilket har været forbundet med nedsættelse af fosterets vækst, fosterdød, abort og for tidlig fødsel. Det foreslås derfor, at passende maternofetal overvågning udføres på gravide kvinder behandlet med metoprolol.</p> <p>Metoprololbehandling bør stoppes 48-72 timer før forventet fødsel, da lægemidlet kan forårsage bradykardi, hypotension og hypoglykæmi hos den nyfødte. Hvis dette ikke er muligt, skal den nyfødte overvåges de første 48-72 timer efter fødslen.</p>	<p>Propranolol bør kun anvendes på tvingende indikation under graviditet. Propranolol passerer placent. Der foreligger ikke rapporter om teratogen effekt af propranolol. Kan anvendes i 2. og 3. trimester under tæt obstetisk kontrol pga. risiko for intrauterin væksthæmning og bradykardi hos fostret. Ved indgift i slutningen af 3. trimester skal den nyfødte observeres tæt for virkninger af betablokade f.eks. bradykardi, hypotension, respirationsdepression og hypoglykæmi 24-48 timer efter fødslen.</p>	<p>Brug af AIIRA'er anbefales ikke i første trimester (se pkt. 4.4) og er kontraindiceret i andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).</p> <p>Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere i første graviditetstrimester er inkonklusive, men en let forøget risiko kan ikke udelukkes. Selvom der ikke foreligger kontrollerede epidemiologiske data om risikoen ved AIIRA'er, kan der være lignende risici for denne gruppe lægemidler. Medmindre fortsat AIIRA-behandling anses for at være absolut nødvendig, bør patienter, der planlægger at blive gravide, skifte til alternativ antihypertensiv behandling med fastlagt sikkerhedsprofil ved brug under graviditet. Når graviditet er konstateret, bør behandling med AIIRA'er straks seponeres, og anden behandling bør iværksættes, hvis det skønnes hensigtsmæssigt.</p>	<p>ACE-hæmmere bør ikke anvendes under graviditetens første trimester (se pkt. 4.4). ACE-hæmmere er kontraindiceret under graviditetens andet og tredje trimester (se pkt. 4.3 og 4.4).</p> <p>Epidemiologiske undersøgelser af risikoen for teratogenicitet ved behandling med ACE-hæmmere under graviditetens første trimester er inkonklusive, men en lille forøget risiko kan ikke udelukkes. Ved planlægning af graviditet bør patienten overgå til alternativ antihypertensiv behandling med en kendt sikkerhedsprofil vedrørende brug under graviditet, medmindre fortsat behandling med ACE-hæmmere vurderes at være nødvendig. Ved påvist graviditet bør behandling med ACE-hæmmere seponeres omgående, og alternativ antihypertensiv behandling eventuelt indledes.</p> <p>Det er kendt, at eksponering for ACE-hæmmere i graviditetens andet og tredje trimester forårsager human</p>	<p>Risiko relateret til epilepsi og antiepileptika generelt:</p> <p>Kvinder i den fertile alder skal rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika skal tages op til fornyet overvejelse, når en kvinde planlægger at blive gravid. Pludselig seponering af behandling med antiepileptika bør undgås hos kvinder, der er i behandling for epilepsi, da det kan medføre gennembrudsanfald, som kan have alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn. Monoterapi bør foretrækkes, når det er muligt, da behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængigt af de involverede antiepileptika.</p> <p>Risiko relateret til topiramet:</p> <p>Topiramet er vist at være teratogent i mus, rotter og kaniner (se pkt. 5.3). I</p>	<p>Der er utilstrækkelige data i anvendelse af erenumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Aimovig undgås under graviditeten.</p>

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
			<p>Det er kendt, at AIIRA-behandling i andet og tredje trimester forårsager human føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnios, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyresvigt, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). I tilfælde af eksponering for AIIRA'er i andet eller tredje graviditetstrimester anbefales det at foretage ultralydsscanning af nyrefunktion og kranie. Børn, hvis mødre har taget AIIRA'er, skal overvåges nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).</p>	<p>føtotoksicitet (nedsat nyrefunktion, oligohydramnion, forsinket ossifikation af kraniet) og neonatal toksicitet (nyreinsufficiens, hypotension, hyperkaliæmi) (se pkt. 5.3). Ved eksponering for ACE-hæmmere i andet eller tredje trimester anbefales ultralydsscanning af fosterets nyrefunktion og kranium. Børn, hvis mødre har taget ACE-hæmmere, bør observeres nøje for hypotension (se pkt. 4.3 og 4.4).</p>	<p>rotter passerer topiramate placentabarrieren.</p> <p>Hos mennesker passerer topiramate placenta, og der er indberettet lignende koncentrationer i navlestrengen og moderens blod.</p> <p>Kliniske data fra graviditetsregistre tyder på, at spædbørn, der er blevet eksponeret for topiramate monoterapi, har:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En øget risiko for medfødte misdannelser (især læbe-ganespalte, hypospadi og anomalier der involverer forskellige organsystemer) efter eksponering i første trimester. Data fra North American Antiepileptic Drug-graviditetsregistret for topiramate monoterapi viste en omkring 3 gange så høj forekomst af alvorlige medfødte misdannelser (4,3 %) sammenlignet med en referencegruppe, der ikke fik anti-epileptika (1,4 %). Data fra andre studier peger også på, at der er en øget risiko for teratogen effekt ved brug af anti-epileptika i kombinationsterapi sammenlignet med</li> </ul>	

	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>monoterapi. Risikoen er rapporteret som dosisafhængig; virkningerne sås ved alle doser. Hos kvinder, der er behandlet med topiramate og har født et barn med en medfødt misdannelse, synes der at være en øget risiko for misdannelser ved efterfølgende graviditeter efter eksponering for topiramate.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• En højere prævalens af lav fødselsvægt (&lt; 2500 gram) sammenlignet med en referencegruppe.</li> <li>• En øget prævalens for lille størrelse i forhold til gestationsalder (SGA, Small for Gestational Age, defineret som en fødselsvægt under den 10. percentil korrigeret for gestationsalder og stratificeret efter køn). Konsekvenserne på længere sigt af SGA-resultaterne kunne ikke fastlægges.</li> </ul> <p>Indikation epilepsi: Det anbefales at overveje andre behandlingsmuligheder til kvinder i den fertile alder. Hvis topiramate anvendes til kvinder i den fertile alder, anbefales det at anvende en meget effektiv form for kontraktion (se pkt. 4.5), og at kvinden</p>	



	Beta-blokkere		ARB	ACE-hæmmer	Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Metoprolol (Selo-Zok)	Propranolol (Propranolol DAK)	Candesartan (Atacand)	Lisinopril (Lisinopril Sandoz)	Topiramate (Topimax)	Erenumab (Aimovig)
					<p>informerer omhyggeligt om den kendte risiko, ukontrolleret epilepsi udgør for graviditeten, og den potentielle risiko, lægemidlet udgør for fosteret. Hvis en kvinde planlægger at blive gravid, anbefales et besøg før graviditeten med henblik på at revurdere behandlingen og overveje andre behandlingsmuligheder. Ved administration i første trimester skal der foretages omhyggelig prænatal monitorering.</p> <p>Indikation migræneprofylakse: Topiramate er kontraindiceret under graviditet og til kvinder i den fertile alder, hvis der ikke anvendes en meget effektiv form for kontrception (se pkt. 4.3 og 4.5).</p>	

## 8.4.2 Klinisk spørgsmål 2

**TABEL 93 ERENUMAB SAMMENLIGNET MED AMITRIPTYLIN, NORTRIPTYLIN OG VALPROAT MED FOKUS PÅ BIVIRKNINGER ETC. (FRA LÆGEMIDDELSTYRELSENS PRODUKTRESUMÉER)**

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
<b>GODKENDT TIL FOREBYGGENDE BEHANDLING AF MIGRÆNE</b>	Ja	Nej	Nej	Ja
<b>GODKENDT INDIKATION</b>	Profylaktisk behandling af migræne hos voksne			Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned
<b>EFFEKT I MIGRÆNE BESKREVET I PRODUKTRESUME (pkt. 5)</b>	Nej	Nej	Nej	Ja
<b>EPAR TILGÆNGELIG</b>	Nej	Nej	Nej	Ja
<b>BIVIRKNINGER</b>  Pkt. 4.8 i Lægemiddelstyrelsens produktresumeer.  I dette skema er de "meget almindelige" (>1/10), "almindelige" (>1/100 og <1/10) og "ikke almindelige" (>1/1000 og <1/100) bivirkninger fra produktresumeerne beskrevet.  Vedrørende "sjældne" og "meget sjældne" bivirkninger henvises til de enkelte produktresumeer.	Amitriptylin kan fremkalde bivirkninger, der ligner bivirkninger ved andre tricykliske antidepressiva. Nogle af de nedenfor nævnte bivirkninger, f.eks. hovedpine, tremor, forstyrrelse i opmærksomhed, obstipation og nedsat libido, kan også være symptomer på depression og aftager normalt, når den depressive tilstand bedres.  <u>Meget almindelig (&gt; 1/10)</u> Aggression. Søvnhed, tremor, svimmelhed, hovedpine, døsigthed, taleforstyrrelse (dysartri). Akkommodationsforstyrrelser. Palpitationer, takykardi. Ortostatisk hypotension. Tilstoppet næse. Mundtørhed, obstipation, kvalme. Hyperhidrose. Vægtstigning.  <u>Almindelig (&gt; 1/100 til 1/10)</u> Konfusion, nedsat libido, agitation.	Nogle af de nedenstående bivirkninger som hovedpine, tremor, koncentrationsbesvær, mundtørhed, forstoppelse og nedsat libido kan også være symptomer på depression, og de forsvinder oftest, efterhånden som den depressive tilstand aftager.  <u>Meget almindelig (&gt;1/10)</u> Vægtøgning. Palpitationer, takykardi. Tremor, svimmelhed, hovedpine, døsigthed. Akkommodationsforstyrrelser. Mundtørhed, obstipation, kvalme. Hyperhidrose. Ortostatisk hypotension.  <u>Almindelig (&gt;1/100 til &lt;1/10)</u> EKG forandringer, forlænget QT-interval, breddeforøgelse af QRS-komplekset. AV-blok, grenblok. Koncentrationsbesvær, smagsforstyrrelser, paræstesi, ataksi. Mydriasis. Træthed.	<u>Meget almindelig (&gt;1/10)</u> Tremor. Kvalme.  <u>Almindelig (&gt;1/100 til &lt;1/10)</u> Mild og fuldstændigt reversibel myelosuppression. Anæmi. Trombocytopeni. Ekstrapyramidale forstyrrelser. Stupor. Somnolens. Krampes. Hukommelsessvækkelse. Hovedpine. Nystagmus. Der er observeret træthed og somnolens, apati og ataksi i forbindelse med kombinationsbehandling med andre anti-epileptika. Svimmelhed. Døvhed. Opkastning, smerter i epigastriet, diarré**. Hypersensitivitet. Forbigående og/eller dosisrelateret alopeci. Negle- og neglerodslidelser. Hyponatriæmi. Vægtøgning*** (se pkt. 4.4) eller vægttab, forøget eller mindsket appetit.	<u>Resumé af sikkerhedsprofilen</u> De rapporterede bivirkninger for 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6%/4,5%), obstipation (1,3%/3,2%), muskelkrampes (0,7%/2,0%) og pruritus (1,0%/1,8%). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad. Mindre end 2% af forsøgspersonerne udgik af studierne på grund af bivirkninger.  <u>Almindelig (&gt;1/100 og &lt;1/10)</u> Obsipation. Pruritus. Muskelkrampes. Reaktioner på injektionsstedet.  Immunogenicitet I de kliniske studier var incidensen af udvikling af anti-erenumab-antistoffer i den dobbeltblindede behandlingsfase 6,3% (56/884) blandt de forsøgspersoner, der fik en 70 mg dosis af erenumab (hvor 3 af dem havde neutraliserende aktivitet

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Opmærksomhedsforstyrrelse, smagsforstyrrelser, paræstesi, ataksi. Mydriasis.</p> <p>AV-blok, grenblok.</p> <p>Vandladningsforstyrrelser.</p> <p>Erektile dysfunktion.</p> <p>Træthed, tørst.</p> <p>Unormalt elektrokardiogram, QT-forlængelse i elektrokardiogram, breddeforøgelse af QRS-komplekset, hyponatriæmi.</p> <p><u>Ikke almindelig (&gt; 1/1.000 til 1/100)</u></p> <p>Hypomani, mani, angst, insomni mareridt.</p> <p>Kramper.</p> <p>Tinnitus.</p> <p>Tilstande med kollaps, forværring af hjertesvigt.</p> <p>Hypertension.</p> <p>Diarré, opkastning, tungeødem.</p> <p>Nedsat leverfunktion (f.eks. kolestatisk leversygdom).</p> <p>Udslæt, urticaria, ansigtsødem.</p> <p>Urinretention.</p> <p>Galaktoré.</p> <p>Forhøjet intraokulært tryk.</p> <p>Epidemiologiske studier, hovedsageligt udført hos patienter på 50 år og derover, viser en øget risiko for knoglebrud hos patienter, som får SSRI'er eller TCA'er. Mekanismen bag denne risiko er ukendt.</p>	<p>Erektile dysfunktion.</p> <p>Forvirring, nedsat libido.</p> <p><u>Ikke almindelig (&gt;1/1.000 til &lt;1/100)</u></p> <p>Øget intraokulært tryk.</p> <p>Kramper.</p> <p>Tinnitus.</p> <p>Diarré, opkastning, tungeødem.</p> <p>Urinretention.</p> <p>Udslæt, urticaria.</p> <p>Hypertension.</p> <p>Ansigtsødem.</p> <p>Hypomani, mani, angst, insomni, mareridt.</p>	<p>Forvirring, hallucinationer, aggression, agitation, opmærksomhedsforstyrrelser****.</p> <p>Hæmoragi (se pkt. 4.4 og 4.6).</p> <p>Lever-skade nogle gange ledsaget af hyperammoniami og somnolens. Denne skade kan være meget svær og undertiden fatal, navnlig hos børn, og kan forekomme i løbet af de første 6 måneders behandling (se pkt. 4.4).</p> <p>Dysmenoré.</p> <p><u>Ikke almindelig (&gt;1/1.000 til &lt;1/100)</u></p> <p>Leukopeni. Pancytopeni.</p> <p>Hyperaktivitet, irritation. Koma*, encefalopati*, letargi*, reversibel parkinsonisme, ataksi, paræstesi, forværrede kramper.</p> <p>Pankreatitis - undertiden letalt (se pkt. 4.4).</p> <p>Forøget spytafsondring**.</p> <p>Nyresvigt.</p> <p>Angioødem. Udslæt. Forandring af hår (såsom unormal hårtekstur, ændring i hårfarve, unormal hårvækst).</p> <p>Nedsat knoglemineraldensitet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langtidsbehandling med Deprakine.</p> <p>Vaskulitis. Ikke- alvorligt perifert ødem.</p> <p>Pleural effusion.</p> <p>Hypotermi.</p> <p>Schwartz-Bartters syndrom (Syndrome of Inappropriate Secretion of ADH: SIADH), hyperandrogenisme (hirsutisme, virilisme, akne, alopeci i maskulint mønster og/eller forhøjet androgen).</p> <p>Amenoré.</p> <p>* Stupor og letargi, der kan udvikle sig til forbigående koma/encefalopati. Disse var enkelte, isolerede tilfælde eller tilfælde i forbindelse med en øget forekomst af kramper under behandling. Symptomerne</p>	<p>in vitro), og 2,6 % (13/504) blandt de forsøgspersoner, der fik en 140 mg dosis af erenumab (hvor ingen af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro).</p> <p>Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.</p>

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>ophørte, når behandlingen blev seponeret, eller hvis dosis blev reduceret. De fleste af disse tilfælde blev rapporteret i forbindelse med kombinationsbehandling (især med phenobarbital eller topiramet) eller efter pludselig forøgelse af valproatdosis.</p> <p>** Forekommer hyppigt hos nogle patienter i starten af behandlingen, men forsvinder normalt efter nogle dage uden seponering af behandlingen.</p> <p>*** Da vægtøgning er en risikofaktor for polycystisk ovariesyndrom, skal patientens vægt overvåges nøje (se pkt. 4.4).</p> <p>**** Der har også været rapporteret om hyperammoniami associeret med neurologiske symptomer.</p> <p>***** Disse bivirkninger er hovedsagligt observeret i den pædiatriske population.</p> <p>Der har været rapporteret om nedsat knogledensitet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langtidsbehandling med natriumvalproat. Mekanismen ved hvilken natriumvalproat påvirker knoglemetabolismen er ikke klarlagt.</p> <p>Medfødte misdannelser og udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.4 og pkt. 4.6).</p>	
<p><b>KONTRA-INDIKATIONER</b></p> <p><b>Pkt. 4.3 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</b></p> <p><b>Der er ikke forkortet i teksten.</b></p>	<p>Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</p> <p>Nyligt myokardieinfarkt. Enhver grad af hjertebløkk eller forstyrrelser i hjerterytmen, og hjerteinsufficiens.</p> <p>Samtidig behandling med MAO-hæmmere (monoaminoxidasehæmmere) er kontraindiceret (se pkt. 4.5).</p>	<p>Overfølsomhed over for nortriptylin eller over for et eller flere af hjælpestofferne.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nyligt myokardieinfarkt, enhver grad af hjertebløkk, ledningsforstyrrelser i hjerterytmen og hjerteinsufficiens.</li> <li>Samtidig eller nylig behandling med MAO-hæmmere (monoaminoxidasehæmmere) (se pkt. 4.5).</li> </ul>	<p>Deprakine er kontraindiceret i følgende situationer:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Overfølsomhed over for natriumvalproat eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</li> <li>Nedsat lever- og/eller pankreasfunktion.</li> <li>Tidligere alvorlige, personlige eller familiært disponerede leverskader, især lægemiddelrelaterede.</li> <li>Hepatisk porfyri.</li> <li>Hæmoragisk diatese.</li> </ul>	<p>Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</p>

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Samtidig administration af amitriptylin og MAO-hæmmere kan forårsage serotonin syndrom (en kombination af symptomer, der kan inkludere agitator, konfusion, tremor, myoclonus og hypertermi).</p> <p>Behandling med amitriptylin kan indledes 14 dage efter seponering af irreversible ikke selektive MAO-hæmmere og mindst én dag efter seponering af det reversible moclobemid. Behandling med MAO-hæmmere kan indledes 14 dage efter seponering af amitriptylin.</p> <p>Alvorlig leversygdom.</p> <p>Hos børn under 6 år.</p>		<p>- Trombocytopeni.</p> <p>Valproat er kontraindiceret hos patienter med mitokondrielle sygdomme forårsaget af mutationer i det kernegen, der koder for det mitokondrielle enzym polymerase <math>\gamma</math> (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom, og hos børn under 2 år, som formodes at have en POLG-relateret sygdom (se pkt. 4.4).</p> <p>Patienter med kendte urinstofcyklusdefekter (se pkt. 4.4).</p> <p>Behandling af epilepsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ved graviditet med mindre der ikke findes en anden passende behandling (se pkt. 4.4 og 4.6).</li> <li>- hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).</li> </ul> <p>Behandling af bipolar lidelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ved graviditet (se pkt. 4.4 og 4.6).</li> <li>- hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.4 og 4.6).</li> </ul>	
<p><b>SÆRLIGE ADVARSLER OG FORSIGTIGHEDSREGLER</b></p> <p><b>Pkt. 4.4 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</b></p> <p><b>Der er ikke forkortet i teksten.</b></p>	<p>Hjertearytmier og svær hypotension kan forventes at forekomme ved høj dosis, men kan også forekomme hos patienter med præeksisterende hjertesygdom, som tager den normale dosis.</p> <p>Forlænget QT-interval Tilfælde af QT-intervalforlængelse og arytmi er blevet rapporteret efter markedsføring. Forsigtighed tilrådes hos patienter med signifikant bradykardi, hos patienter med ukompenseret hjerteinsufficiens og hos patienter, der samtidig tager lægemidler, der kan forlænge QT-intervallet. Elektrolytforstyrrelser (hypokalæmi, hyperkalæmi, hypomagnesiemi) er kendt for</p>	<p>Behandling med Noritren er forbundet med risiko for uønskede kardiovaskulære hændelser i alle aldersgrupper. Hjertearytmier kan forekomme ved høj dosis samt hos patienter med præeksisterende hjertelidelse i behandling med normal dosis.</p> <p>Noritren bør anvendes med forsigtighed til patienter med urinretention, prostatahypertrofi, paranoide symptomer og ved fremskreden lever- eller kardiovaskulær sygdom.</p> <p>Noritren bør anvendes med stor forsigtighed til patienter med konulsive</p>	<p>Selvmodstanker og suicidal adfærd: Selvmordstanker og suicidal adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En meta-analyse af randomiserede, placebokontrollerede forsøg med antiepileptika har også vist en let øget risiko for selvmordstanker og suicidal adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en øget risiko for valproat. Patienterne bør derfor overvåges for tegn på selvmordstanker og suicidal adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og omsorgspersoner) skal tilrådes</p>	<p>Patienter med visse kardiovaskulære sygdomme blev ekskluderet fra de kliniske studier (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen sikkerhedsdata for disse patienter.</p> <p>Personer, der er overfølsomme over for latex. Den aftagelige hætte på den fyldte injektionssprøjte/pen med Aimovig indeholder tørt naturgummi/latex, som kan forårsage allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex.</p>

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>at være tilstande, som kan øge den proarytmiske risiko.</p> <p>Anæstetika administreret under behandling med tri-/tetracykliske antidepressiva, kan øge risikoen for arytmier og hypotension. Hvis det er muligt, skal behandlingen med dette lægemiddel afbrydes flere dage før operation. Hvis akut operation er uundgåelig, skal narkoselægen informeres om, at patienten er i behandling.</p> <p>Der kræves stor forsigtighed, hvis amitriptylin administreres til hypertyreoid patienter eller til patienter, der får thyreoideapræparater, da der kan opstå hjertearytmier.</p> <p>Ældre patienter er særligt følsomme for ortostatisk hypotension.</p> <p>Dette lægemiddel skal anvendes med forsigtighed hos patienter med krampeanfald, urinretention, prostatahypertrofi, hyperthyreoidisme, paranoid symptomatologi, fremskreden lever- eller hjerte/karsygdom, pylorusstenose og paralytisk ileus.</p> <p>Hos patienter med den sjældne tilstand forsnævring afforreste øjenkammer og snæver kammervinkel kan akut glaukomanfald fremprovokeres pga. pupildilatation.</p> <p>Selv mord/selv mordstanker Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der opstår signifikant remission. Da bedring ikke nødvendigvis</p>	<p>sygdomme, da nortriptylin kan reducere krampeanfaldstærsklen.</p> <p>Selv mord/selv mordstanker eller klinisk forværring: Depression er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker, selvdestruktive handlinger og selvmord (selvmordsrelaterede hændelser). Denne risiko varer ved, indtil der er sket en signifikant remission af sygdommen. Eftersom en bedring af depressionen måske ikke ses før efter flere ugers behandling, bør patienten følges tæt, indtil en forbedring ses. Generel klinisk erfaring viser, at selvmordsrisikoen kan stige i de tidlige helbredelsesstadier.</p> <p>Patienter, der tidligere har haft selvmordsrelaterede hændelser, eller patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker eller selvmordsforsøg inden behandling, har større risiko for selvmordstanker eller for at forsøge at begå selvmord og bør følges tæt under behandlingen. En meta-analyse af placebo-kontrollerede kliniske studier af antidepressiva givet til voksne patienter med psykiatriske lidelser viste øget risiko for selvmordsadfærd hos patienter under 25 år behandlet med antidepressiva sammenlignet med placebogruppen. Tæt overvågning, især af patienter i højrisikogruppen, bør ledsage den medicinske behandling særlig ved behandlingsstart og dosisændringer. Patienter (og plejepersonale) bør gøres opmærksom på behovet for overvågning med henblik på forekomst af en hvilken som helst klinisk forværring, selvmordsadfærd eller –tanker samt unormale ændringer i</p>	<p>at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker eller suicidal adfærd.</p> <p>Hæmatologisk: Det anbefales at monitorere blodtallene, herunder trombocytælling, blødningstid og koagulationsprøver, før iværksættelse af behandling og før kirurgiske og dentale indgreb samt i tilfælde af spontane hæmatomer eller blødninger (se pkt. 4.8).</p> <p>Knoglemarvsskader: Patienter med tidligere knoglemarvsskader skal følges nøje.</p> <p>Nedsat leverfunktion: Der er rapporteret om sjældne tilfælde af svære leverskader efter indtagelse af natriumvalproat, i nogle tilfælde med fatalt udfald.</p> <p>Pædiatrisk population: Spædbørn og børn under 3 år med svær epilepsi og særligt epilepsi kombineret med cerebrale abnormiteter, mental retardering, genetiske, degenerative lidelser og/eller kendte stofskiftesygdomme som karnitinmangel, mangel på enzymer i urinstofcyklus og/eller nedsat leverfunktion i anamnesen, har den største risiko for hepatotoksicitet især i behandlingens første 6 måneder. Når børn er over 3 år, nedsættes risikoen i takt med, at børnene bliver ældre. Risikoen for hepatotoksicitet er større ved kombinationsbehandling med andre antiepileptika, især hos meget små børn. Samtidig brug af salicylater anbefales ikke til børn under 3 år på grund af risikoen for hepatotoksicitet.</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>opnås i løbet af de første få behandlingsuger eller mere, skal patiententerne overvåges nøje, indtil der sker en sådan bedring. Det er en generel klinisk erfaring, at risikoen for selvmord kan øges i de tidlige stadier af bedringen.</p> <p>Det vides, at patienter med en anamnese med selvmordsrelaterede hændelser, og patienter, der udviser en signifikant grad af selvmordstanker inden behandlingsstart, har en større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg, og sådanne patienter skal overvåges nøje under behandlingen. En metaanalyse af placebo-kontrollerede kliniske forsøg med antidepressiva givet til voksne patienter med psykiske lidelser viste en øget risiko for selvmordsadfærd med antidepressiva sammenlignet med placebo hos patienter under 25 år.</p> <p>Nøje overvågning af patienterne, navnlig patienter med høj risiko, skal ledsage den medicinske behandling, særligt ved behandlingsstart og efter dosisændringer. Patienter (og omsorgspersoner) skal informeres om nødvendigheden af at overvåge for eventuel klinisk forværring, selvmordsadfærd eller selvmordstanker samt usædvanlige ændringer i adfærd og om straks at søge læge, hvis sådanne symptomer opstår.</p> <p>Hos patienter med bipolar lidelse (mani-depressive patienter) kan der forekomme en forandring i retning af den maniske fase. Hvis patienten bliver manisk, bør amitriptylin seponeres.</p> <p>Som beskrevet for andre psykotrope lægemidler kan amitriptylin påvirke insulin og glucoserespons og nødvendiggøre en justering af den antidiabetiske behandling hos diabetespatienter. Desuden kan den</p>	<p>adfærd og på, at de straks skal søge læge, hvis disse symptomer opstår.</p> <p>Patienter med hypertyroidisme eller patienter i behandling med thyroideamedicin, bør følges nøje, da der kan opstå hjertearytmier.</p> <p>Ældre patienter er særligt påvirkelige over for ortostatisk hypotension og bør følges nøje.</p> <p>Hos mani-depressive patienter kan der forekomme en forandring mod den maniske fase. Hvis patienten bliver manisk, bør Noritren seponeres.</p> <p>Ved behandling af skizofrene patienter bør Noritren kombineres med antipsykotika, da de psykotiske symptomer ellers kan forværres.</p> <p>Hos patienter med den sjældne tilstand fladt forreste øjenkammer og snæver kammervinkel kan akut glaukom fremprovokeres som følge af pupildilatation, og Noritren bør anvendes med forsigtighed.</p> <p>Anæstetika til såvel lokal som universel anæstesi kan, hvis de gives til patienter i behandling med tri/tetracykliske antidepressiva, øge risikoen for arytmier og hypotension. Hvis det er muligt, bør Noritren seponeres før kirurgiske indgreb. Ved akut operation bør anæstesiologen informeres om, at patienten er i behandling med Noritren (se pkt. 4.5).</p> <p>Noritren kan påvirke insulin og glukoserespons og nødvendiggøre en justering af den antidiabetiske behandling hos diabetespatienter. Også den depressive</p>	<p>Der anbefales monoterapi til børn under 3 år, hvis det overvejes at ordinere Deprakine. De mulige fordele skal imidlertid vejes op mod risikoen for leverbeskadigelse og pankreatitis hos disse patienter, før behandlingen iværksættes.</p> <p>Deprakine bør normalt ikke anvendes til små børn som førstevalgsbehandling. Deprakine bør anvendes med forsigtighed hos små børn og kun hvis fordelene overstiger risikoen. Hvis muligt bør monoterapi foretrækkes.</p> <p>Kliniske symptomer: De kliniske symptomer er afgørende for en tidlig diagnose. Der skal især tages højde for følgende lidelser, som kan gå forud for gulsot:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ikke-specifikke symptomer som asteni, anoreksi, apati, somnolens, nogle gange ledsaget af gentagen opkastning og abdominalsmerter.</li> <li>- Tilbagevenden eller forværring af kramper.</li> <li>- Forlænget blødningstid.</li> </ul> <p>Det tilrådes desuden at advare patienten eller forældrene om disse symptomer og anmode dem om at informere den behandlende læge øjeblikkeligt, hvis disse symptomer forekommer.</p> <p>Monitorering af leverfunktionen i forbindelse med hepatotoxicitet: Leverfunktionen skal monitoreres før behandlingsstart og derefter med jævne mellemrum i det første halve år af behandlingen. Især er en abnorm høj tromboplastintid, der er tegn på en forstyrret proteinsyntese, vigtig. I tilfælde af svært abnorme leverfunktionsprøver (transaminaser og/eller bilirubin og/eller</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>depressive tilstand i sig selv påvirke patientens glucosebalance.</p> <p>Der er rapporteret hyperpyreksi med tricykliske antidepressiva, når disse administreres sammen med antikolinergika eller antipsykotika, specielt i varmt vejr.</p> <p>Efter længere tids administration kan pludselig seponering medføre seponeringssymptomer såsom hovedpine, utilpashed, søvnløshed og iritabilitet.</p> <p>Amitriptylin skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der får SSRI'er (selektive serotoningenoptagelseshæmmere (se pkt. 4.2 og 4.5).</p> <p>Enuresis nocturna Der skal tages et EKG, før behandling med amitriptylin påbegyndes, for at udelukke langt QT-syndrom.</p> <p>Amitriptylin mod enuresis bør ikke kombineres med et antikolinergt lægemiddel.</p> <p>Selvmordstanker og selvmordsadfærd kan også optræde i den tidlige behandling med antidepressiva for andre lidelser end depression. De samme forholdsregler skal derfor tages ved behandling af patienter med enuresis som ved behandling af patienter med depression.</p> <p>Pædiatrisk population Der foreligger ingen langtidssikkerhedsdata hos børn og unge vedrørende vækst, modning og kognitiv og adfærdsmæssig udvikling (se pkt. 4.2).</p> <p>Hjælpestoffer Tabletterne indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig</p>	<p>tilstand kan påvirke patientens glukosebalance.</p> <p>Samtidig behandling med andre antikolinergika, kan øge den antikolinerge effekt (se pkt. 4.5).</p> <p>Efter langvarig behandling bør Noritren seponeres gradvist for at mindske seponeringssymptomer som hovedpine, utilpashed, søvnløshed og iritabilitet. Disse symptomer er ikke tegn på tilvænnning.</p> <p>Hjælpestoffer: Noritren indeholder lactose og bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.</p>	<p>fibrinogenkoagulationsfaktorer) skal behandlingen seponeres. Hvis der samtidig anvendes salicylater, skal disse for en sikkerheds skyld også seponeres, eftersom hepatotoksicitet, der er forårsaget af valproat, ligner Reye's syndrom til stærk forveksling.</p> <p>Ligesom med andre antiepileptika kan der i starten af behandlingen forekomme en isoleret forbigående stigning i transaminaserne uden kliniske symptomer.</p> <p>Hvis dette forekommer, anbefales det at foretage yderligere omfattende undersøgelser (herunder bestemmelse af PTT (partiel tromboplastintid)). Det kan overvejes at foretage en dosisjustering, og undersøgelserne skal gentages, hvis det er nødvendigt.</p> <p>Pankreatitis: Der er i meget sjældne tilfælde rapporteret om svær pankreatitis, som kan være fatal. Dette er særligt en risiko for små børn. Risikoen falder i takt med, at alderen stiger. Risikofaktorerne kan være svære anfald, neurologisk abnormiteter i kombination med andre antiepileptika. Leversvigt i kombination med pankreatitis øger risikoen for et fatalt udfald. Patienter, der oplever akutte abdominalsmerter, mens de behandles med valproat, skal derfor undersøges øjeblikkeligt, og hvis der kan konstateres pankreatitis, skal behandlingen med Deprakine seponeres.</p> <p>Øjeblikkeligt ophør af behandling bør overvejes, hvis nogen af de følgende symptomer opstår:</p>	



	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-galactosemalabsorption.		<p>Uforklarlig svækkelse af den generelle tilstand, kliniske tegn på skade af lever og/eller bugspytkirtel, koagulationsforstyrrelser mere end 2 til 3-dobbelt forøgelse af SGPT eller SGOT selv uden kliniske tegn (induktion af lever enzymer og samtidig indtagelse af lægemidler skal overvejes) moderat (1-1,5 gange) forøgelse af SGPT eller SGOT ledsaget af en akut infektion med feber, betydelig svækkelse af koagulationsparametre, forekomst af dosis-uafhængige bivirkninger.</p> <p>Hyperammoniæmi med neurologiske symptomer: Hvis der er mistanke om en enzymforstyrrelse i urinstofcyklus, skal der foretages metaboliske undersøgelser før behandlingsstart på grund af risikoen for hyperammoniæmi, som skyldes valproat (se pkt. 4.3).</p> <p>Hvis behandlingen med valproat seponeres pludseligt på grund af toksicitetssymptomer, så som forøget apati, dødsighed, opkast, lavt blodtryk og forøgelse i hyppigheden af anfald, skal nedtrapningen foretages, samtidig med at der administreres en tilstrækkelig dosis af et andet antiepileptikum.</p> <p>Diabetespatienter: Da valproat hovedsageligt udskilles gennem nyrerne i form af ketonstoffer, kan brugen af Deprakine give falske positive resultater, når man bruger standard nitroprussidmetoden til måling af ketonstoffer i urinen hos diabetespatienter.</p> <p>Thyroideahormon:</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>Afhængigt af plasmakoncentrationerne kan valproat erstatte thyroïd hormoner fra plasmaproteinbindingssteder og forøge deres metabolisme hvilket kan føre til en falsk diagnose af hypothyroidisme.</p> <p>Nyreskader: Det kan være nødvendigt at foretage en dosisreduktion hos patienter med nedsat nyrefunktion, eftersom indholdet af fri valproat i serum øges (se pkt. 4.2 og pkt. 5.2).</p> <p>Vægtforøgelse: Patienter bør informeres om muligheden for vægtforøgelse i begyndelsen af behandlingen og de nødvendige forholdsregler skal tages for at minimere dette (se pkt. 4.8). Da det er en risikofaktor for polycystisk ovariesyndrom, bør vægtforøgelse monitoreres.</p> <p>Rhabdomyolyse: Patienter med carnitin palmitoyltransferase (CPT) type II mangel har en større risiko for rhabdomyolyse under behandling med valproat og bør advares herom.</p> <p>Fremprovokering af anfald: Deprakine fremmer ikke udviklingen af tonisk-kloniske anfald eller komplekse partielle anfald, hvilket er en faktor, som er vigtig for patienter med absencer. Der kan i sjældne tilfælde fremprovokeres myokloniske-astatiske anfald.</p> <p>Reaktioner i immunsystemet: Valproat kan i sjældne tilfælde inducere systemisk lupus erythematosus og forårsage opblussen af eksisterende systemisk lupus erythematosus. Hos patienter med systemisk lupus erythematosus skal</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>fordelen ved Deprakine opvejes mod de mulige risici.</p> <p>Kombinationen af lamotrigin og valproat forårsager en forøget risiko for (alvorlige) hudreaktioner, specielt hos børn.</p> <p>Præventionsprogram: Valproat har et højt teratogent potentiale, og børn udsat for valproat in utero har stor risiko for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser (se pkt. 4.6).</p> <p>Deprakine er kontraindiceret i følgende situationer:</p> <p>Behandling af epilepsi:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved graviditet med mindre der ikke findes anden passende behandling (se pkt. 4.3 og 4.6).</li> <li>• hos fertile kvinder med mindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.6).</li> </ul> <p>Behandling af bipolar lidelse:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ved graviditet (se pkt. 4.3 og 4.6).</li> <li>• hos fertile kvinder med mindre betingelserne i Præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.6).</li> </ul> <p>Betingelser for præventionsprogram: Den ordinerende læge skal sikre, at</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Individuelle omstændigheder skal evalueres i hvert tilfælde, og patienten skal involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement, diskutere terapeutiske muligheder og sikre hendes forståelse af risiciene og de nødvendige foranstaltninger for at minimere risiciene.</li> <li>• muligheden for graviditet skal vurderes for alle kvindelige patienter.</li> </ul>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<ul style="list-style-type: none"> <li>• patienten har forstået og anerkendt risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat in utero.</li> <li>• patienten forstår behovet for at gennemføre graviditetstestning før behandlingsstart og under behandling efter behov.</li> <li>• patienten er vejledt med hensyn til prævention og at patienten er i stand til at overholde retningslinjerne for anvendelse af effektiv prævention (for yderligere oplysninger henvises der til underafsnittet om prævention i denne advarselsboks) uden afbrydelse under hele behandlingstiden med valproat.</li> <li>• patienten forstår behovet for regelmæssig (mindst årlig) evaluering af behandlingen af en specialist med erfaring i behandling af epilepsi eller bipolare lidelser.</li> <li>• patienten forstår behovet for at konsultere sin læge, så snart hun planlægger graviditet for at sikre rettidig diskussion og skift til andre behandlingsmuligheder forud for befrugtning, og inden prævention afbrydes.</li> <li>• patienten forstår behovet for straks at konsultere sin læge i tilfælde af graviditet.</li> <li>• patienten har modtaget patientvejledningen.</li> <li>• patienten har kvitteret for, at hun har forstået de risici og nødvendige forholdsregler, der er forbundet med brug af valproat (årlig kvittering for information om risiko).</li> </ul> <p>Disse betingelser vedrører også kvinder, der ikke aktuelt er seksuelt aktive, medmindre den ordinerende læge mener, at der er tungtvejende grunde til at indikere, at der ikke er nogen risiko for graviditet.</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>Piger:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• De ordinerende læger skal sikre, at forældre/plejere af piger forstår nødvendigheden af at kontakte en specialist ved menarche hos pigen, der bruger valproat.</li> <li>• Den ordinerende læge skal sikre, at pigers forældre/plejere ved pigens menarche får udførlig information om risikoen for medfødte misdannelser og neurologiske udviklingsforstyrrelser, herunder omfanget af disse risici, for børn udsat for valproat in utero.</li> <li>• Den ordinerende specialist skal årligt revurdere behovet for valproatbehandling hos patienter efter menarchen og overveje andre behandlingsmuligheder. Hvis valproat er den eneste egnede behandling, bør behovet for at anvende effektiv prævention og alle andre forhold i forbindelse med præventionsprogrammet diskuteres. Specialisten bør gøre alt for at pigerne skiftes til anden behandling, inden de når voksenalderen.</li> </ul> <p>Graviditetstest: Graviditet skal udelukkes før behandling med valproat påbegyndes. Behandling med valproat må ikke påbegyndes hos fertile kvinder uden negativt resultat af en graviditetstest (plasma graviditetstest), bekræftet af en sundhedsperson, for at udelukke utilsigtet anvendelse under graviditet.</p> <p>Prævention: Fertile kvinder, der har fået ordineret valproat, skal anvende effektiv prævention uden afbrydelse gennem hele behandlingen med valproat. Disse patienter skal have udførlig information om graviditetsforebyggelse og bør henvises til</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>præventionsrådgivning, hvis de ikke anvender effektiv prævention. Mindst én effektiv præventionsmetode (helst en brugeruafhængig form såsom spiral eller p-stav) eller to komplementære former for prævention, herunder en barrieremetode, bør anvendes. Individuelle forhold bør vurderes i hvert enkelt tilfælde, når præventionsmetoden vælges, ved at patienten involveres i diskussionen for at sikre hendes engagement og overholdelse af de valgte foranstaltninger. Selv hvis hun har amenorré, skal hun følge alle råd om effektiv prævention.</p> <p>Årlig gennemgang af behandling hos en specialist: Specialisten skal mindst en gang om året evaluere, om valproat er den bedst egnede behandling af patienten. Specialisten skal gennemgå den årlige kvittering for information om risiko ved behandlingsstart og i løbet af hver årlig evaluering og sikre, at patienten har forstået indholdet af den.</p> <p>Planlægning af graviditet. Ved indikationen epilepsi skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere valproatbehandling og overveje andre behandlingsmuligheder, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Alle bestræbelser skal gøres for at skifte til anden passende behandling før befrugtning, og inden præventionen afbrydes (se pkt. 4.6). Hvis skift ikke er muligt, skal kvinden modtage yderligere rådgivning vedrørende risiciene ved valproat for det ufødte barn for at støtte hendes informerede beslutningstagning vedrørende familieplanlægning. Ved indikationen bipolar lidelse, hvis en kvinde planlægger at blive gravid, skal en</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse konsulteres, og behandlingen med valproat skal seponeres og om nødvendigt skiftes til en anden behandling før befrugtning, og inden prævention afbrydes.</p> <p>I tilfælde af graviditet: Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist for at revurdere behandlingen med valproat og overveje andre muligheder. Patienter med graviditet eksponeret for valproat og deres partnere bør henvises til en specialist inden for teratologi for evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet (se pkt. 4.6).</p> <p>Apotekspersonalet skal sikre, at</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• patientkortet udleveres med hver dispensering af valproat, og at patienterne forstår dets indhold.</li> <li>• patienterne rådes til ikke at stoppe valproatbehandling og til straks at kontakte en specialist i tilfælde af planlagt eller formodet graviditet.</li> </ul> <p>Uddannelsesmaterialer: For at hjælpe sundhedspersonale og patienter med at undgå valproateksponering under graviditet har indehaveren af markedsføringstilladelsen udarbejdet uddannelsesmaterialer for at underbygge advarslerne og vejlede om anvendelse af valproat hos fertile kvinder og om detaljerne i præventionsprogrammet. En patientvejledning og et patientkort bør gives til alle fertile kvinder, som anvender valproat. En årlig kvittering for information om risiko skal anvendes ved behandlingsstart og</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>under hver årlig evaluering af valproatbehandling hos specialisten.</p> <p>HIV-positive patienter: Natriumvalproat har vist sig at stimulere på HIV-replikationen i visse in-vitro studier. Denne effekt er imidlertid beskeden og afhængig af de forsøgsmodeller, som anvendes og/eller individuel cellerespons for valproat in vitro. Den kliniske betydning af dette er ikke kendt. Ikke desto mindre skal man tænke på dette, når resultatet vurderes i forbindelse med regelmæssig overvågning af viruskoncentrationen hos HIV-positive patienter, som får ordineret natriumvalproat.</p> <p>Carbapenemer: Samtidig brug af valproat/natriumvalproat og præparater indeholdende carbapenemer anbefales ikke (se pkt. 4.5).</p> <p>Patienter med kendt eller formodet mitokondriel sygdom: Valproat kan fremkalde eller forværre kliniske tegn på underliggende mitokondrielle sygdomme forårsaget af mutationer i det mitokondrielle DNA og af POLG-genet, der kodes i cellekernen. Der er således øget hyppighed af indberetninger om valproat-induceret akut leversvigt og leverrelaterede dødsfald hos patienter med hereditære neurometaboliske syndromer som følge af mutationer i genet for det mitokondrielle enzym polymerase <math>\gamma</math> (POLG), f.eks. Alpers-Huttenlocher syndrom. POLG-relaterede sygdomme bør formodes ved familær anamnese eller symptomer tydende på POLG-relateret sygdom, herunder, men ikke begrænset til, uforklarlig encefalopati, refraktær epilepsi (fokal, myoklonisk), status epilepticus ved</p>	



	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>undersøgelse, forsinket udvikling, psykomotorisk regression, aksonal sensomotorisk neuropati, myopati, cerebellar ataksi, oftalmoplegi eller kompliceret migræne med occipital aura. Der bør testes for POLG-mutation i henhold til gældende klinisk praksis for diagnostisk vurdering af sådanne sygdomme (se pkt. 4.3).</p> <p>Forværrede kræmper: Som med andre antiepileptika kan nogle patienter, i stedet for en forbedring, opleve en reversibel forværring af kræmpers hyppighed og sværhedsgrad (herunder status epilepticus) eller indtræden af nye typer af kræmper med valproat. I tilfælde af forværrede kræmper, bør patienterne rådes til straks at kontakte deres læge (se pkt. 4.8).</p> <p>Østrogenholdige præparater: Samtidig brug af østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler, kan potentielt resultere i nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.5). Behandlende læger bør overvåge klinisk respons (kontrol af anfald eller sindstilstand) ved initiering eller ophør af østrogenholdige præparater.</p> <p>Omvendt nedsætter valproat ikke effekt af hormonelle præventionsmidler.</p>	
<p><b>INTERAKTIONER</b></p> <p>Pkt. 4.5 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</p> <p>Der er ikke forkortet i teksten.</p>	<p><b>Amitriptylins potentiale for at påvirke andre lægemidler</b></p> <p>Kontraindicerede kombinationer:</p> <p>MAO-hæmmere (ikke-selektive samt som selektiv A (moclobemid) og B (selegilin)) - risiko for "serotoninsyndrom" (se pkt. 4.3).</p>	<p>Tricykliske antidepressiva inklusiv nortriptylin metaboliseres af hepatiske cytochrom P450 isoenzym CYP2D6. CYP2D6 er polymorft hos mennesker. CYP2D6 isoenzym kan bla. hæmmes af forskellige psykofarmaka som antipsykotika, serotonin genoptagshæmmere med undtagelse af citalopram (som er en meget svag hæmmer), betablokkere og nyrene</p>	<p><u>Valproats effekt på andre lægemidler</u></p> <p>Cisplatin: Kombination af valproat og cisplatin øger risikoen for knoglemarvspåvirkning af cisplatin. Kombinationen bør undgås.</p> <p>Neuroleptika, MAO-hæmmere, antidepressiva og benzodiazepiner</p>	<p>Der forventes ingen effekt på eksponering af samtidigt administrerede lægemidler, baseret på metabolisering af monoklonale antistoffer. Der er ikke set nogen interaktioner med oral kontræceptiva (ethinyl estradiol/norgestim) eller sumatriptan i studier med raske frivillige forsøgspersoner.</p>

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Kombinationer som frarådes:</p> <p>Sympatomimetika: Amitriptylin kan potentielt øge de kardiovaskulære virkninger af adrenalin, ephedrin, isoprenalin, noradrenalin, phenylephrin og phenylpropanolamin (som f.eks. findes i bedøvelsesmidler til lokal og generel bedøvelse samt næsedråber).</p> <p>Adrenerge neuroblokkere: Tricykliske antidepressiva kan modvirke den antihypertensive virkning af centralt virkende antihypertensiver, såsom guanethidin, betanidin, reserpin, clonidin og methyldopa. Det tilrådes at revurdere den antihypertensive behandling ved behandling med tricykliske antidepressiva.</p> <p>Antikolinergika: Tricykliske antidepressiva kan potentielt øge virkningen af antikolinerge lægemidlers virkning på øjne, centralnervesystem, tarme og blære. Samtidig brug bør undgås pga. øget risiko for blandt andet paralytisk ileus, hyperpyreksi osv.</p> <p>Lægemidler, der forlænger QT-intervallet, herunder antiarytmika som kinidin, antihistaminer som astemizol og terfenadin; nogle antipsykotika (særligt pimozid og sertindol), cisaprid, halofantrin og sotalol, kan øge risikoen for ventrikulære arytmier, når de tages sammen med tricykliske antidepressiva.</p> <p>Der skal udvises forsigtighed ved samtidig brug af amitriptylin og methadon på grund af potentielt additive virkninger på QT-intervallet og en øget risiko for alvorlige kardiovaskulære virkninger.</p> <p>Der anbefales ligeledes forsigtighed ved samtidig administration af amitriptylin og</p>	<p>antiarytmika. Disse lægemidler kan hæmme de tricykliske antidepressivas metabolisme og resultere i udtalte stigninger i plasmakoncentrationer.</p> <p>Farmakodynamiske interaktioner Kontraindicerende kombinationer Samtidig behandling med MAO-hæmmere er kontraindiceret pga. risiko for serotonergt syndrom karakteriseret ved myoklonus, agitationskrampe, delirium og koma (se pkt. 4.3). Behandling med Noritren kan påbegyndes 2 uger efter seponering en irreversibel non-selektiv MAO-hæmmer og mindst en dag efter ophør med det reversible moclobemid. Behandling med MAO-hæmmer kan påbegyndes 14 dage efter seponering af Noritren. I begge tilfælde bør Noritren eller MAO-hæmmeren initialt gives i små, gradvist stigende doser og effekten monitoreres (se pkt. 4.3).</p> <p>Kombinationer, som frarådes Sympatomimetika: Nortriptylin kan forstærke de kardiovaskulære virkninger af adrenalin, ephedrin, isoprenalin, noradrenalin, phenylephrin og i eksempelvis anæstetika til lokal og universel anæstesi samt næsedråber.</p> <p>Adrenerge receptorblokkere: Tricykliske antidepressiva kan modvirke den antihypertensive virkning af clonidin og methyldopa. Det tilrådes at revurdere den antihypertensive behandling ved behandling med tricykliske antidepressiva.</p> <p>Antikolinergt virkende stoffer: Tricykliske antidepressiva kan potentielt øge effekten af disse lægemidler (f.eks. phenothiazin, antiparkinsonmidler, antihistaminer,</p>	<p>Valproat potentielt øger effekten af andre psykofarmaka så som neuroleptika, MAO-hæmmere, antidepressiva og benzodiazepiner. Det anbefales derfor at foretage en klinisk monitorering. Der skal foretages dosisjustering af disse lægemidler, hvis det er nødvendigt.</p> <p>I raske forsøgspersoner erstatter valproat diazepam fra plasmaalbuminbindingen og hæmmer dens metabolisme. I kombinationsbehandling kan koncentrationen af ubundet diazepam øges og plasmaudskillelsen og fordelingsvolumen af den frie diazepam fraktion sænkes (med 25 %; 20 %). Halveringstiden forbliver dog uændret.</p> <p>I raske individer fører samtidig behandling med valproat og lorazepam til en reduktion i plasmaudskillelsen af lorazepam med op til 40 %.</p> <p>Serumniveauet af phenytoin i børn kan øges efter samtidig administration af clonazepam og valproat.</p> <p>Lithium: Deprakine har ingen effekt på niveauet af serum-lithium.</p> <p>Phenobarbital: Valproat øger plasmakoncentrationer af phenobarbital (på grund af hæmning af leverkatabolisme), og der kan forekomme sedation, især hos børn. Klinisk overvågning anbefales derfor under de første 15 dages kombinationsbehandling samt øjeblikkelig dosisreduktion af phenobarbital, hvis der indtræffer sedation, og bestemmelse af plasmaniveauer af phenobarbital efter behov.</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>diuretika, som kan fremkalde hypokalæmi (f.eks. furosemid).</p> <p>Thioridazin: Samtidig administration af amitriptylin og thioridazin (CYP2D6-substrat) skal undgås på grund af hæmning af metaboliseringen af thioridazin og dermed en øget risiko for hjertelaterede bivirkninger</p> <p>Tramadol: Samtidig anvendelse af tramadol (CYP2D6-substrat) og tricykliske antidepressiva (TCA), såsom amitriptylin øger risikoen for krampeanfald og serotonin syndrom. Derudover kan denne kombination hæmme metaboliseringen af tramadol til den aktive metabolit og dermed øge koncentrationen af tramadol, hvilket kan forårsage opioid toksicitet.</p> <p>Antimykotika, såsom fluconazol og terbinafin, øger serumkoncentrationen af TCA med ledsagende toksicitet. Synkope og torsades de pointes kan forekomme.</p> <p>Kombinationer, hvor der skal udvises forsigtighed:</p> <p>CNS-supprimerende lægemidler: Amitriptylin kan potensere den sløvende virkning af alkohol, barbitursyrederivater og andre CNS-suppressiva.</p> <p>Andre lægemidler, der potentielt kan påvirke amitriptylin</p> <p>Tricykliske antidepressiva (TCA), herunder amitriptylin, metaboliseres primært via leverens CYP-isozymer CYP2D6 og CYP2C19, som er polymorfe i befolkningen. Andre isoenzymer, som er involveret i</p>	<p>atropin, biperiden) i øjet, centralnervesystemet, tarmen og blæren (se pkt. 4.4).</p> <p>Samtidig brug af disse stoffer bør undgås på grund af øget risiko for blandt andet paralytisk ileus, og hyperpyreksi.</p> <p>Stoffer, som forlænger QT-intervallet, inkluderer antiarytmika som quinidin, antihistamin som terfenadin, nogle antipsykotika (særlig pimozid og sertindol), og sotalol. Disse stoffer kan øge sandsynligheden for ventrikulære arytmier, hvis de kombineres med tricykliske antidepressiva.</p> <p>Antimykotika som fluconazol og terbinafin øger serumkoncentrationer af tricykliske antidepressiva og den dermed forbundne toksicitet. Synkope og torsades de pointes er forekommet.</p> <p>Kombinationer, hvor der skal udvises forsigtighed:</p> <p>CNS-depressiva: Noritren kan forøge den suppresserende effekt på CNS, fremkaldt af andre CNS suppresserende midler som alkohol, hypnotika, sedativer eller stærke analgetika.</p> <p><u>Farmakokinetiske interaktioner</u></p> <p>Andre lægemidlers indflydelse på tricykliske antidepressivas farmakokinetik:</p> <p>Barbiturater og andre enzyminducerende medikamenter f.eks. rifampicin og carbamazepin kan øge metabolismen af tricykliske antidepressiva og kan resultere i nedsatte plasmaniveauer af tricykliske antidepressiva og nedsat antidepressivt virkning.</p>	<p>Ethosuximid: Valproat kan øge koncentrationen af ethosuximid med op til 50 %.</p> <p>Primidon: Valproat forøger niveauet af primidon i plasma og forstærker dets bivirkninger (fx sedation). Symptomerne ophører ved langtidsbehandling. Klinisk overvågning anbefales især i begyndelsen af kombinationsbehandling med dosisjustering efter behov.</p> <p>Phenytoin: Valproat reducerer den samlede plasmakoncentration af phenytoin. Desuden øger valproat frit phenytoin med mulige symptomer på overdosering (valproat flytter phenytoin fra dets plasmaproteinbindingssteder og reducerer dets hepatiske katabolisme). Det anbefales derfor at foretage klinisk monitorering. Når plasmaniveauerne for phenytoin er målt, bør frit phenytoin også vurderes.</p> <p>Carbamazepin: Klinisk toksicitet er rapporteret efter indgift af valproat sammen med carbamazepin, eftersom valproat kan øge carbamazepins toksiske effekt. Klinisk overvågning anbefales især i begyndelsen af kombinationsbehandling og med dosisjustering efter behov.</p> <p>Lamotrigin: Deprakine reducerer metaboliseringen af lamotrigin og næsten fordobler lamotrigins gennemsnitlige halveringstid. Denne interaktion kan medføre øget lamotrigintoksicitet, især alvorlige hududslæt. Derfor anbefales klinisk monitorering og dosisjustering</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>metaboliseringen af amitriptylin, er CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9.</p> <p>CYP2D6-hæmmere: CYP2D6-isozymer kan hæmmes af en række lægemidler, f.eks. antipsykotika, serotonin-genoptagelsehæmmere, betablokkere og antiarytmika. Eksempler på potente CYP2D6-hæmmere omfatter bupropion, fluoxetin, paroxetin og kinidin. Disse lægemidler kan bevirke betydeligt nedsat TCA metabolisering og markant stigning i plasmakoncentrationen. Overvej at monitorere TCA-plasmakoncentrationer, når en TCA skal administreres sammen med et lægemiddel, som vides at hæmme CYP2D6. Dosisjustering af amitriptylin kan være nødvendig (se pkt. 4.2).</p> <p>Andre CYP-hæmmere: Cimetidin, methylphenidat og calciumantagonister (f.eks. diltiazem og verapamil) kan øge plasmaniveauerne af tricykliske antidepressiva med ledsagende toksicitet. det er yderligere observeret, at antipsykotika, såsom fluconazol (CYP2C9-hæmmer) og terbinafin (CYP2D6-hæmmer) kan øge serumniveauer af amitriptylin og nortriptylin.</p> <p>CYP3A4- og CYP1A2-isozymer metaboliserer amitriptylin i mindre omfang. Det er imidlertid vist, at fluvoxamin (potent CYP1A2-hæmmer) øger plasmakoncentrationen, og kombinationen bør undgås. Klinisk relevante interaktioner kan forventes ved samtidig brug af amitriptylin og potente CYP3A4-hæmmere som ketoconazol, itraconazol og ritonavir.</p> <p>Tricykliske antidepressiva og antipsykotika hæmmer gensidigt hinandens metabolisme.</p>	<p>Cimetidin, methylphenidat og calciumblokkere øger plasmaniveauerne af tricykliske antidepressiva, hvilket kan medføre øget toksicitet.</p> <p>Tricykliske antidepressiva og antipsykotika hæmmer gensidigt hinandens metabolisme. Dette kan medføre nedsat krampetærskel og give krampeanfald. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler.</p> <p>Det er rapporteret, at antimykotika som fluconazol og terbinafin kan øge serumniveauer af amitriptylin og nortriptylin og dermed den forbundne toksicitet.</p> <p>Valproat giver anledning til en stigning i plasmakoncentrationen af amitriptylin på 31% for amitriptylin og på 55% for nortriptylin pga. hæmning af first-pass metabolismen af nortriptylin. Dosisjustering af nortriptylin kan være nødvendig afhængig af effekt/koncentrationsmålinger</p> <p>Perikum nedsætter AUC (0-12 timer) og Cmax for nortriptylin med ca. 40 %. Ved induktion af nortriptylins omsætning af CYP3A4 i leveren.</p> <p>Kombinationen kan anvendes med dosisjustering af nortriptylin afhængig af effekt/koncentrationsmålinger.</p>	<p>(lamotrigindosis nedsættes), når det er relevant.</p> <p>Zidovudin: Valproat øger muligvis plasmakoncentrationen af zidovudin, hvilket fører til toksicitet på grund af zidovudin. Det kan være nødvendigt at foretage en reduktion af zidovudindosis.</p> <p>Felbammat: Valproinsyre kan nedsætte felbamats gennemsnitlige clearance med 5-21 %.</p> <p>Olanzapin: Valproinsyre kan nedsætte plasmakoncentrationen af olanzapin.</p> <p>Rufinamid: Valproinsyre kan medføre en øget plasmakoncentration af rufinamid. Øgningen er afhængig af koncentrationen af valproinsyre. Der skal udvises forsigtighed især hos børn, da denne effekt er større i denne population.</p> <p>Propofol: Valproinsyre antages at kunne medføre forhøjet niveau af propofol i blodet. Ved samtidig administration med valproat, skal en dosisreduktion af propofol overvejes.</p> <p>Nimodipin: Hos patienter, der samtidigt behandles med natriumvalproat og nimodipin, kan eksponeringen for nimodipin blive forøget med ca 50 %. Nimodipin dosis skal derfor sænkes i tilfælde af hypotension.</p> <p>Antikoagulantia og trombocytfunktionshæmmere:</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Dette kan medføre nedsat krampetærskel og krampeanfald. Det kan være nødvendigt at justere dosis af disse lægemidler.</p> <p>CYP-induktorer: Orale kontrceptiva, rifampicin, phenytoin, barbitursyrederivater, carbamazepin og perikon (<i>Hypericum perforatum</i>) kan øge metaboliseringen af tricykliske antidepressiva og resultere i lavere plasmakoncentrationer af tricykliske antidepressiva og nedsat antidepressiv virkning.</p> <p>Ved tilstedeværelse af ethanol øges plasmakoncentrationen af frit amitriptylin og af nortriptylin.</p>		<p>I tilfælde af samtidig brug af vitamin K antagonist skal tromboplastintid nøje overvåges (forstærket effekt). Valproat kan også fremme effekten af acetylsalicylsyre. Disse interaktioner kan resultere i forøget hæmoragisk diatese.</p> <p><u>Andre lægemidlers effekt på valproat</u> Antiepileptika med enzyminducerende effekt (herunder phenytoin, phenobarbital, carbamazepin) nedsætter serumkoncentrationen af valproinsyre. I tilfælde af kombinationsbehandling skal doseringen justeres i forhold til blodniveauerne.</p> <p>Kombinationen af felbamat og valproat reducerer imidlertid clearance af valproinsyre med 22 % til 50 %, og som konsekvens øges plasmakoncentrationen af valproinsyre. Valproatdoseringen bør monitoreres.</p> <p>Valproinsyres metabolitniveauer kan øges ved samtidig administration med phenytoin eller phenobarbital. Patienter, som behandles med disse kombinationer, bør derfor monitoreres nøje for tegn og symptomer på hyperammoniæmi.</p> <p>Mefloquin øger omsætningen af valproat og har en anfaldsfremkaldende effekt. Der kan derfor forekomme epileptiske anfald ved kombinationsbehandling.</p> <p>Cisplatin og adriamycin kan nedsætte plasmakoncentrationen af valproat. Årsagen er ukendt. Kombinationen bør undgås.</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>Tæt monitorering af protrombintiden bør foretages i tilfælde af samtidig brug af vitamin K afhængig faktor antikoagulant.</p> <p>Serumniveauerne for valproinsyre øges muligvis på grund af samtidig brug af andre lægemidler, som hæmmer leverenzymssystemet, fx cimetidin eller erythromycin.</p> <p>Carbapenemer (panipenem, meropenem, imipenem ...): Fald i koncentrationen af valproinsyre har været rapporteret, ved samtidig administration af carbapenemer, hvilket resulterede i et 60-100 % fald i valproinsyreniveauet inden for to dage. På grund af det hurtige og kraftige fald, bør samtidig administration af carbapenemer undgås hos patienter stabiliseret på valproinsyre (se pkt. 4.4). Hvis behandling med disse antibiotika ikke kan undgås, bør tæt monitorering af plasmakoncentrationen for Deprakine foretages, samtidig med at anden relevant og sufficient behandling som erstatning for Deprakine indledes.</p> <p>Absorptionen af valproat kan blive nedsat ved samtidig brug af colestyramin.</p> <p>I tilfælde af samtidig brug af valproat og lægemidler, som binder sig stærkt til proteiner (fx acetylsalicylsyre), kan serumniveauet af ubundet valproinsyre øges. Samtidig administration af lægemidler der indeholder valproat og acetylsalicylsyre bør undgås i tilfælde af feber og smerter, især hos spædbørn og småbørn.</p> <p>Rifampicin kan nedsætte serumniveauet af valproinsyre, der kan medføre manglende terapeutisk effekt. Det kan derfor være</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>nødvendigt at justere dosis af valproat ved samtidig administration af rifampicin.</p> <p>Proteasehæmmere: Samtidig administration af proteasehæmmere såsom lopinavir og ritonavir kan nedsætte valproats plasmaniveau.</p> <p>Colestyramin: Samtidig administration af colestyramin kan medføre nedsat plasmaniveau af valproat.</p> <p>Østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler: Østrogener inducerer de UDP-glucuronosyltransferase (UGT) isoformer, der er medvirkende til glucuronidering af valproat og kan øge clearance af valproat, hvilket kan resultere i nedsat serumkoncentration af valproat og potentielt nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.4). Overvej overvågning af serumniveauer af valproat.</p> <p>Omvendt har valproat ingen enzyminducerende effekt. Som følge heraf reducerer valproat ikke effekten af østroprogestative midler hos kvinder, der får hormonelle præventionsmidler.</p> <p><u>Andre interaktioner</u> Samtidig administration af valproat og lægemiddel med karboanhydrasehæmmende egenskaber så som topiramid, zonisamid eller acetazolamid er associeret med encephalopati og/eller hyperammonæmi. Patienter som behandles med disse kombinationer skal monitoreres nøje for</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>tegn og symptomer på hyperammoniaemisk encephalopati.</p> <p>Samtidig administration af valproat og quetiapin kan øge risikoen for neutropeni/leukopeni.</p> <p>Der forekom absence status ved samtidig behandling af patienter med anfald af absence typen i anamnesen med lægemidler der indeholder valproat og clonazepam.</p> <p>Valproat kan forstærke effekten af alkohol. Indtagelse af alkohol under samtidig valproatbehandling anbefales ikke.</p>	
<p><b>GRAVIDITET</b></p> <p><b>Pkt. 4.6 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</b></p> <p><b>Der er ikke forkortet i teksten.</b></p>	<p>Der foreligger kun begrænsede kliniske data for amitriptylin vedrørende eksponering under graviditet.</p> <p>Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).</p> <p>Amitriptylin anbefales ikke under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt og kun efter nøje overvejelse af risici og fordele.</p> <p>Ved kronisk brug og efter administration i graviditetens sidste uger kan der forekomme neonatale seponeringssymptomer. Disse kan omfatte irritabilitet, hypertoni, tremor, uregelmæssig vejrtrækning, dårlig sutteevne og høj gråd og muligvis antikolinerge symptomer (urinretention, obstipation).</p>	<p>Noritren kan anvendes til gravide, når de forventede fordele for moderen opvejer de mulige risici for fosteret og bør kun anvendes på tvingende indikation i 3. trimester.</p> <p>Brug af høje doser af tricykliske antidepressiva i 3. trimester kan resultere i virkninger, der omfatter neurologiske forstyrrelser hos det nyfødte barn.</p> <p>Der er rapporteret om dødsighed hos nyfødte, hvor moderen har været i behandling med amitriptylin op til fødslen, og om urinretention hos nyfødte, hvor moderen har været i behandling med nortriptylin (amitriptylins metabolit) op til fødslen.</p>	<p>Risiko forbundet med Deprakine:</p> <p>Valproat er kontraindiceret som behandling af bipolar lidelse under graviditet. Valproat er kontraindiceret som behandling af epilepsi under graviditet, medmindre der ikke findes et egnet alternativ til behandling af epilepsi. Valproat er kontraindiceret til anvendelse hos fertile kvinder, medmindre betingelserne i præventionsprogrammet er opfyldt (se pkt. 4.3 og 4.4)</p> <p><u>Teratogenicitet og effekt på udvikling</u></p> <p>Hos dyr: Teratogene virkninger er blevet påvist i mus, rotter og kaniner.</p> <p>Deprakine bør ikke anvendes af piger, både børn og unge, kvinder i den fødedygtige alder og gravide kvinder, medmindre andre behandlinger er ineffektive eller ikke tolereres. Kvinder i den fødedygtige alder skal anvende effektiv prævention under behandlingen. Hos kvinder, der planlægger at blive gravide, bør skift til alternativ</p>	<p>Der er utilstrækkelige data i anvendelse af erenumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Aimovig undgås under graviditeten.</p>



	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>behandling tilstræbes forud for undfangelsen, hvis det er muligt.</p> <p>Eksponeringsrisiko relateret til valproat under graviditet: Både valproat-monoterapi og valproat-polyterapi er forbundet med risiko for medfødte misdannelser. Tilgængelige data tyder på, at antiepileptisk polyterapi, herunder polyterapi med valproat, er forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end valproat-monoterapi.</p> <p>Medfødte misdannelser: Data fra en meta-analyse (der inkluderede register- og kohortestudier) viste, at 10,73 % af de børn, der blev født af kvinder med epilepsi, der havde været i behandling med valproat-monoterapi under graviditeten, havde medfødte misdannelser (95 % CI: 8,16 – 13,29). Dette er en højere risiko for alvorlige misdannelser end i den almindelige befolkning, hvor risikoen er ca. 2-3 %. Risikoen er dosisafhængig, men der kan ikke fastsættes en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko.</p> <p>Tilgængelige data viser en øget forekomst af mindre og større misdannelser. De hyppigste typer misdannelser inkluderer neuralrørsdefekter, dysmorft ansigt, læbespalte og ganespalte, kraniostenose, kardiale, renale og urogenitale defekter, defekte lemmer (herunder bilateral aplasi af radius) og multiple anomalier i forskellige organsystemer.</p> <p>Udviklingsforstyrrelser: Data har vist at eksponering for valproat in utero kan have negative virkninger på den mentale og fysiske udvikling hos de</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>eksponerede børn. Risikoen synes at være dosisafhængig, men en nedre grænseværdi, hvor der ikke er en risiko, kan ikke fastsættes på baggrund af de tilgængelige data. Den nøjagtige gestationale risikoperiode for disse effekter er usikker, og muligheden for risiko under hele graviditeten kan ikke udelukkes.</p> <p>Studier hos førskolebørn, som var blevet eksponeret for valproat in utero, viser, at op til 30-40 % oplever forsinkelser i deres tidlige udvikling, såsom senere tale og gang, lavere intellektuelle evner, dårlige sprogfærdigheder (tale og forståelse) og hukommelsesproblemer.</p> <p>Intelligenskvotient (IQ) målt hos skolebørn (6 år gamle), som var blevet eksponeret for valproat in utero, var gennemsnitlig 7-10 point lavere end hos børn, der havde været eksponeret for andre antiepileptika. Selvom forstyrrende faktorer ikke kan udelukkes, er der evidens for, at hos børn, som har været eksponeret for valproat, kan risikoen for nedsat intelligens være uafhængig af moderens IQ.</p> <p>Der er begrænsede data for langtidsvirkninger.</p> <p>Tilgængelige data viser, at børn eksponeret for valproat in utero, har en øget risiko for autisme spektrum forstyrrelser (cirka tredobbelt) og børneautisme (cirka femdobbel) sammenlignet med den generelle studiepopulation.</p> <p>Begrænsede data tyder på, at børn eksponeret for valproat in utero, kan have større risiko for at udvikle symptomer på</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>forstyrrelser af opmærksomhed, aktivitet og impulsivitet (ADHD).</p> <p>Indtil graviditetens afslutning kan der forekomme neonatale abstinenssymptomer efter behandling med valproat.</p> <p>Piger, både børn og unge, og kvinder i den fødedygtige alder (se ovenstående og pkt. 4.4)</p> <p>Hvis en kvinde planlægger graviditet Ved indikationen epilepsi skal en specialist, der har erfaring med behandling af epilepsi, revurdere valproatbehandling og overveje andre behandlingsmuligheder, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Alle bestræbelser skal gøres for at skifte til anden passende behandling før befrugtning, og inden præventionen afbrydes (se pkt. 4.4). Hvis skift ikke er muligt, skal kvinden modtage yderligere rådgivning vedrørende valproats risici for det ufødte barn for at støtte hendes informerede beslutning vedrørende familieplanlægning.</p> <p>Ved indikationen bipolar lidelse skal en specialist, der har erfaring med behandling af bipolar lidelse konsulteres, hvis en kvinde planlægger at blive gravid. Behandling med valproat skal seponeres, og om nødvendigt skiftes til en anden behandling før befrugtning, og før præventionen afbrydes.</p> <p>Gravide kvinder: Valproat som behandling af bipolar lidelse er kontraindiceret til anvendelse under graviditet. Valproat som behandling af epilepsi er kontraindiceret under graviditet, medmindre der ikke findes nogen anden egnet behandling (se pkt. 4.3 og 4.4).</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>Hvis en kvinde, der anvender valproat, bliver gravid, skal hun straks henvises til en specialist som skal overveje andre behandlingsmuligheder. Under graviditet kan toniske kloniske anfald og status epilepticus med hypoksi hos moderen indebære en særlig risiko for dødsfald hos moderen og det ufødte barn.</p> <p>Hvis en gravid kvinde på trods af de kendte risici ved anvendelse af valproat under graviditet og efter nøje overvejelse af anden behandling, under særlige omstændigheder skal have valproat mod epilepsi, anbefales det at: Anvende den laveste effektive dosis og opdele den daglige dosis af valproat i flere små doser, der skal tages i løbet af dagen. Anvendelsen af en depotformulering kan være at foretrække frem for andre formuleringer for at undgå høje peak plasmakoncentrationer (se pkt. 4.2).</p> <p>Alle patienter med valproateksponeret graviditet og deres partnere skal henvises til en specialist inden for teratologi til evaluering og rådgivning vedrørende den eksponerede graviditet. Specialiseret prænatal overvågning bør finde sted for at detektere mulige forekomster af neuralrørsdefekter eller andre misdannelser. Folattilskud før graviditeten kan reducere risikoen for neuralrørsdefekter, som kan opstå under alle graviditeter. Den foreliggende evidens tyder dog ikke på, at det forhindrer fosterskader eller misdannelser som følge af valproateksponering.</p> <p>Plasmakoncentrationerne bør monitoreres, da betragtelige variationer blev observeret under den tidlige og sene graviditet trods ens doser. Der er set flere misdannelser, når</p>	

	Tricykliske antidepressiva		Anti-epileptika	CGRP-hæmmer
	Amitriptylin (Saroten)	Nortriptylin (Noritren)	Valproat (Deprakine)	Erenumab (Aimovig)
			<p>plasmaniveauet er over 70 µg/ml, og når doseringen er over 1.000 mg daglig.</p> <p>Risiko hos den nyfødte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hæmoragisk syndrom er blevet rapporteret meget sjældent hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat under graviditeten. Dette hæmoragiske syndrom er relateret til trombocytopeni, hypofibrinogenæmi og/eller fald i andre koagulationsfaktorer. Afibrinogenæmi er også blevet rapporteret og kan være dødelig. Dette syndrom skal imidlertid skelnes fra det fald i vitamin K-afhængige koagulationsfaktorer, der induceres af phenobarbital og enzymatiske induktorer. Derfor bør trombocytaltallet, fibrinogenniveauet i plasma, koagulationstest og koagulations-faktorer undersøges hos nyfødte.</li> <li>- Tilfælde af hypoglykæmi er rapporteret hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i tredje trimester af graviditeten.</li> <li>- Tilfælde af hypothyroidisme er rapporteret hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat under graviditeten.</li> <li>- Seponeringssyndrom (specielt agitation, irritabilitet, hyper-pirrelighed, anspændthed, hyperkinesi, tonicitetsforstyrrelser, tremor, kramper og spiseforstyrrelser) kan forekomme hos nyfødte, hvis mødre har taget valproat i sidste trimester af graviditeten.</li> </ul> <p>Østrogenholdige præparater Østrogenholdige præparater, herunder østrogenholdige hormonelle præventionsmidler, kan øge clearance af valproat, hvilket kan resultere i nedsat serumkoncentration af valproat og potentielt nedsat effekt af valproat (se pkt. 4.4 og pkt. 4.5).</p>	

### 8.4.3 Klinisk spørgsmål 3

**TABEL 94 ERENUMAB SAMMENLIGNET MED BOTULINUM TYPE A TOXIN MED FOKUS PÅ BIVIRKNINGER ETC. (FRA LÆGEMIDDELSTYRELSENS PRODUKTRESUMÉER)**

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)
GODKENDT TIL FOREBYGGENDE BEHANDLING AF MIGRÆNE	Ja	Ja
GODKENDT INDIKATION	Symptomlindring hos voksne patienter, der opfylder kriterierne for kronisk migræne (hovedpine $\geq 15$ dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage med migræne), og som har udvist utilstrækkeligt respons eller intolerans over for migræneprofylaktiske lægemidler	Profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned
EFFEKT I MIGRÆNE BESKREVET I PRODUKTRESUME (pkt. 5)	Ja	Ja
EPAR TILGÆNGELIG	Ja	Ja
<b>BIVIRKNINGER</b>  Pkt. 4.8 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.  I dette skema er de "meget almindelige" ( $>1/10$ ), "almindelige" ( $>1/100$ og $<1/10$ ) og "ikke almindelige" ( $>1/1000$ og $<1/100$ ) bivirkninger fra produktresuméerne beskrevet.  Vedrørende "sjældne" og "meget sjældne" bivirkninger henvises til de enkelte produktresuméer.	<p><u>Generelt</u></p> <p>I kontrollerede kliniske studier blev der rapporteret bivirkninger, der af investigatorerne ansås for at være relateret til BOTOX, hos 35 % af patienterne med blefarospasme, 28 % med cervikal dystoni, 17 % med infantil cerebral parese, 11 % med primær hyperhidrose i aksillerne, 16 % med fokal spasticitet i overekstremitet i forbindelse med slagtilfælde og 15 % med fokal spasticitet i under ekstremitet i forbindelse med slagtilfælde. I kliniske studier med overaktiv blære var incidensen 26 % efter første behandling og 22 % efter anden behandling. I kliniske studier med urininkontinens, som skyldtes neurogen detrusoroveraktivitet, var incidensen 32 % efter første behandling hvorefter den faldt til 18 % efter anden behandling. I kliniske studier med kronisk migræne var incidensen 26 % efter første behandling, hvorefter den faldt til 11 % efter anden behandling.</p> <p>I reglen optræder uønskede hændelser inden for de første få dage efter injektionen, og selv om de generelt er kortvarige, kan de vare ved i flere måneder og i sjældne tilfælde endnu længere.</p> <p>Lokal muskelslaphed repræsenterer den forventede, farmakologiske virkning af botulinumtoksin i muskelvæv. Der er dog indberettet svaghed i tilstødende muskler og/eller muskler langt fra injektionsstedet.</p>	<p><u>Resumé af sikkerhedsprofilen</u></p> <p>De rapporterede bivirkninger for 70 mg og 140 mg var reaktioner på injektionsstedet (5,6 %/4,5 %), obstipation (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,7 %/2,0 %) og pruritus (1,0 %/1,8 %). De fleste af reaktionerne var lette eller moderate i sværhedsgrad. Mindre end 2 % af forsøgspersonerne udgik af studierne på grund af bivirkninger.</p> <p><u>Almindelig (<math>&gt;1/100</math> og <math>&lt;1/10</math>)</u></p> <p>Obsipation. Pruritus. Muskelkramper. Reaktioner på injektionsstedet.</p> <p><u>Immunogenicitet:</u></p> <p>I de kliniske studier var incidensen af udvikling af anti-erenumab-antistoffer i den dobbeltblindede behandlingsfase 6,3 % (56/884) blandt de forsøgspersoner, der fik en 70 mg dosis af erenumab (hvor 3 af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro), og 2,6 % (13/504) blandt de forsøgspersoner, der fik en 140 mg dosis af erenumab (hvor ingen af dem havde neutraliserende aktivitet in vitro). Udvikling af anti-erenumab-antistoffer havde ingen indvirkning på hverken virkning eller sikkerhed.</p>

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Som det forventes for enhver injektionsprocedure er der forekommet lokaliseret smerte, inflammation, paræstesi, hypæstesi, ømhed, hævelse/ødem, erytem, lokaliseret infektion, blødninger og/eller suggilation i forbindelse med injektionen. Smerter, der skyldtes kanylen, og/eller angst for kanyler har medført vasovagalt respons inklusive forbigående symptomatisk hypotension og synkoper. Feber og influenzasyndrom er også rapporteret efter injektioner af botulinumtoksin.</p> <p><u>Almindelige (&gt;1/100 til &lt;1/10)</u>  Hovedpine, migræne, facialisparese.  Ptose.  Pruritus, udslæt.  Nakkesmerter, myalgi, muskuloskeletale smerter, muskuloskeletal stivhed, muskelspæsmen, muskelstramning, muskelsvaghed.  Smerter på injektionsstedet.</p> <p><u>Ikke almindelige &gt;1/1.000 til &lt;1/100)</u>  Smerter i huden.  Kæbesmerter.  Dysfagi.</p> <p>Seponeringsraten pga. bivirkninger i disse fase 3-studier var 3,8 % for BOTOX versus 1,2 % for placebo.</p> <p><b>Yderligere information</b>  Listen nedenfor omfatter bivirkninger eller andre medicinsk relevant hændelser, der er blevet rapporteret efter markedsføring af lægemidlet, uanset indikationen, og kan være en udvidelse af bivirkninger og hændelser omtalt i pkt. 4.4 (Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) og pkt. 4.8 (Bivirkninger).</p>	

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer																								
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)																								
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Systemorganklasse</th> <th>Foretrukken term</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Immunsystemet</td> <td>Anafylaksi, angioødem, serumsyge, urticaria</td> </tr> <tr> <td>Metabolisme og ernæring</td> <td>Appetitmangel</td> </tr> <tr> <td>Nervesystemet</td> <td>Plexopathia brachialis, dysfoni, dysartri, facialispårese, hypæstesi, muskelsvaghed, myasthenia gravis, perifer neuropati, paræstesi, radikulopati, krampeanfald, synkope, Bells pårese.</td> </tr> <tr> <td>Øjne</td> <td>Akut vinkelbølgglaukom (ved behandling af blefarospasme), strabismus, uskarpt syn, synsforstyrrelser, øjenterhed (i forbindelse med periokulære injektioner)</td> </tr> <tr> <td>Øre og labyrint</td> <td>Hypacusis, tinnitus, vertigo</td> </tr> <tr> <td>Hjerte</td> <td>Arytmi, myokardieinfarkt</td> </tr> <tr> <td>Luftveje, thorax og mediastinum</td> <td>Aspirationspneumoni (i nogle tilfælde med dødelig udgang), dyspnø, respirationsdepression, respirationsvigt.</td> </tr> <tr> <td>Mave-tarm-kanalen</td> <td>Abdominalmerter, diarré, obstipation, mundtørhed, dysfagi, kvalme, opkastning</td> </tr> <tr> <td>Hud og subkutane væv</td> <td>Alopeci, psoriasiform dermatitis, erythema multiforme, hyperhidrose, madarose, pruritus, udslæt</td> </tr> <tr> <td>Knogler, led, muskler og bindevæv</td> <td>Muskelatrofi, myalgi, lokale muskeltrækninger/ufrivillige muskelsammentrækninger</td> </tr> <tr> <td>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</td> <td>Denervingsatrofi, utilpashed, pyreksi</td> </tr> </tbody> </table>	Systemorganklasse	Foretrukken term	Immunsystemet	Anafylaksi, angioødem, serumsyge, urticaria	Metabolisme og ernæring	Appetitmangel	Nervesystemet	Plexopathia brachialis, dysfoni, dysartri, facialispårese, hypæstesi, muskelsvaghed, myasthenia gravis, perifer neuropati, paræstesi, radikulopati, krampeanfald, synkope, Bells pårese.	Øjne	Akut vinkelbølgglaukom (ved behandling af blefarospasme), strabismus, uskarpt syn, synsforstyrrelser, øjenterhed (i forbindelse med periokulære injektioner)	Øre og labyrint	Hypacusis, tinnitus, vertigo	Hjerte	Arytmi, myokardieinfarkt	Luftveje, thorax og mediastinum	Aspirationspneumoni (i nogle tilfælde med dødelig udgang), dyspnø, respirationsdepression, respirationsvigt.	Mave-tarm-kanalen	Abdominalmerter, diarré, obstipation, mundtørhed, dysfagi, kvalme, opkastning	Hud og subkutane væv	Alopeci, psoriasiform dermatitis, erythema multiforme, hyperhidrose, madarose, pruritus, udslæt	Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelatrofi, myalgi, lokale muskeltrækninger/ufrivillige muskelsammentrækninger	Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Denervingsatrofi, utilpashed, pyreksi	
Systemorganklasse	Foretrukken term																									
Immunsystemet	Anafylaksi, angioødem, serumsyge, urticaria																									
Metabolisme og ernæring	Appetitmangel																									
Nervesystemet	Plexopathia brachialis, dysfoni, dysartri, facialispårese, hypæstesi, muskelsvaghed, myasthenia gravis, perifer neuropati, paræstesi, radikulopati, krampeanfald, synkope, Bells pårese.																									
Øjne	Akut vinkelbølgglaukom (ved behandling af blefarospasme), strabismus, uskarpt syn, synsforstyrrelser, øjenterhed (i forbindelse med periokulære injektioner)																									
Øre og labyrint	Hypacusis, tinnitus, vertigo																									
Hjerte	Arytmi, myokardieinfarkt																									
Luftveje, thorax og mediastinum	Aspirationspneumoni (i nogle tilfælde med dødelig udgang), dyspnø, respirationsdepression, respirationsvigt.																									
Mave-tarm-kanalen	Abdominalmerter, diarré, obstipation, mundtørhed, dysfagi, kvalme, opkastning																									
Hud og subkutane væv	Alopeci, psoriasiform dermatitis, erythema multiforme, hyperhidrose, madarose, pruritus, udslæt																									
Knogler, led, muskler og bindevæv	Muskelatrofi, myalgi, lokale muskeltrækninger/ufrivillige muskelsammentrækninger																									
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Denervingsatrofi, utilpashed, pyreksi																									
<p><b>KONTRA-INDIKATIONER</b></p> <p>Pkt. 4.3 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</p> <p>Der er ikke forkortet i teksten.</p>	<p>BOTOX er kontraindiceret:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- hos personer med kendt overfølsomhed over for botulinumtoksin type A eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1</li> <li>- i tilfælde af infektion ved det påtænkte injektionssted</li> </ul>	<p>Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.</p>																								
<p><b>SÆRLIGE ADVARSLER OG FORSIGTIGHEDSREGLER</b></p> <p>Pkt. 4.4 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</p> <p>Der er ikke forkortet i teksten.</p>	<p>De anbefalede doseringer og administrationshyppigheden for BOTOX bør ikke overskrides på grund af potentiel risiko for overdosering, voldsom muskelsvaghed, spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet og dannelse af neutraliserende antistoffer. Ved initial dosering til behandlingsnaive patienter vælges den laveste anbefalede dosis for den pågældende indikation.</p> <p>Både lægen og patienten bør være opmærksom på, at der kan opstå bivirkninger, selv om tidligere injektioner var veltolererede. Forsigtighed tilrådes derfor ved hver enkelt administration.</p> <p>Der er rapporteret bivirkninger, der skyldtes spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet (se pkt. 4.8) og somme tider var dødelige. I nogle tilfælde var de forbundet med dysfagi, pneumoni og/eller signifikant svækkelse. Symptomerne svarer til virkningsmekanismen for botulinumtoksin og er rapporteret nogle timer til flere uger efter injektionen. Risikoen for disse</p>	<p>Patienter med visse kardiovaskulære sygdomme blev ekskluderet fra de kliniske studier (se pkt. 5.1). Der foreligger ingen sikkerhedsdata for disse patienter.</p> <p>Personer, der er overfølsomme over for latex.</p> <p>Den aftagelige hætte på den fyldte injektionsprøje/ pen med Aimovig indeholder tørt naturgummi/latex, som kan forårsage allergiske reaktioner hos personer, der er overfølsomme over for latex.</p>																								



	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)
	<p>symptomer er formentlig størst hos patienter, der har tilgrundliggende tilstande og samtidig sygdom, der disponerer dem for disse symptomer, herunder børn og voksne i behandling for spasticitet der behandles med høje doser.</p> <p>Patienter, der behandles med terapeutiske doser, kan også opleve voldsom muskelsvækkelse.</p> <p>Før indledning af behandling med BOTOX bør der tages højde for risk/benefit-forholdet hos den enkelte patient.</p> <p>Dysfagi er også rapporteret efter injektion i andre steder end i den cervikale muskulatur (se pkt. 4.4 "Cervikal dystoni").</p> <p>BOTOX bør kun anvendes med yderste forsigtighed og under nøje supervision til patienter med subklinisk eller klinisk påvist defekt neuromuskulær transmission, f.eks. myasthenia gravis eller Lambert-Eatons syndrom hos patienter med perifere neuropatiske sygdomme i bevægelsesystemet (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose eller motorisk neuropati) og til patienter med tilgrundliggende neurologisk sygdom. Sådanne patienter kan have øget følsomhed over for midler som BOTOX selv i terapeutiske doser, hvilket kan føre til voldsom muskelsvagthed og en øget risiko for klinisk signifikante systemiske virkninger, der omfatter svær dysfagi og kompromitteret respiration. Hos disse patienter bør botulinumtoksin-produktet anvendes under tilsyn af en speciallæge, og det må kun anvendes, hvis fordelene ved behandlingen anses for at overstige risikoen. Patienter med dysfagi og aspiration i anamnesen bør behandles med ekstrem forsigtighed.</p> <p>Patienter eller deres omsorgspersoner bør rådgives om, at de omgående skal søge lægehjælp, hvis der opstår synke-, tale- eller vejrtrækningsbesvær.</p> <p>Som ved enhver behandling med potentiale til at gøre det muligt for tidligere stillesiddende patienter at genoptage aktiviteter skal den stillesiddende patient rådes til at genoptage aktiviteterne gradvist.</p> <p>De relevante dele af anatomien og eventuelle anatomiske ændringer, der skyldes kirurgiske indgreb, skal være forstået før administration af BOTOX, og injektioner i sårbare anatomiske strukturer skal undgås.</p> <p>Efter administration af BOTOX nær thorax er der rapporteret pneumothorax, som blev sat i forbindelse med injektionsproceduren. Forsigtighed er påkrævet</p>	

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	<p><b>Botulinum type A toxin (Botox)</b></p>	<p><b>Erenumab (Aimovig)</b></p>
	<p>ved injektion i nærheden af lungerne, især lungespidsene, eller andre sårbare anatomiske strukturer.</p> <p>Der er indberettet alvorlige bivirkninger, hvoraf nogle med dødelig udgang, hos patienter, der havde fået ikke-godkendte injektioner af BOTOX direkte i spytkirtlerne, i mund, tunge og svælg, spiserør og mave. Nogle patienter havde eksisterende dysfagi eller signifikant svækkelse.</p> <p>Der er indberettet sjældne tilfælde af alvorlige og/eller umiddelbare overfølsomhedsreaktioner, der omfattede anafylaksi, serumsyge, urticaria, ødemer i bløde væv og dyspnø. Nogle af disse reaktioner blev rapporteret efter anvendelse af BOTOX enten alene eller i forbindelse med andre lægemidler, der blev sat i forbindelse med lignende reaktioner. I tilfælde af en sådan reaktion bør der ikke gives yderligere injektioner af BOTOX, og der skal omgående iværksættes passende medicinsk behandling med f.eks. adrenalin. Der er rapporteret et tilfælde af anafylaksi, hvor patienten døde efter injektion af BOTOX, der ved en fejltagelse var blevet fortyndet med 5 ml lidocain 1 mg/ml.</p> <p>Som ved alle injektioner kan der opstå procedurerelaterede skader. En injektion kan resultere i lokal infektion, smerter, inflammation, paræstesi, hypæstesi, ømhed, hævelser, erytem og/eller blødninger/blå mærker. Smerter, der skyldes kanylen, og/eller angst for kanyler kan føre til vasovagale reaktioner med f.eks. synkope, hypotension.</p> <p>Der skal udvises forsigtighed, når BOTOX anvendes ved tilstedeværelse af inflammation på det påtænkte injektionssted(er), eller når der er udtalt slaphed eller atrofi i målmusklen. Der skal også udvises forsigtighed, når BOTOX anvendes til behandling af patienter med perifere neuropatiske lidelser i bevægeapparatet (f.eks. amyotrofisk lateralsklerose eller motorisk neuropati).</p> <p>Der foreligger også sjældne rapporter efter administration af BOTOX om bivirkninger, der afficerede det kardiovaskulære system, herunder arytmier og myokardieinfarkt, i nogle tilfælde med dødelig udgang. Nogle af disse patienter havde risikofaktorer, der omfattede kardiovaskulær sygdom.</p> <p>Nye eller recidiverende krampeanfald er forekommet og sås typisk hos voksne og pædiatriske patienter, som var disponerede for dette. Den nøjagtige sammenhæng mellem disse hændelser og injektion af botulinumtoksin er ikke fastlagt. Rapporter om børn stammede især fra patienter med cerebral parese i behandling for spasticitet.</p>	

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	<p><b>Botulinum type A toxin (Botox)</b></p> <p>Dannelse af neutraliserende antistoffer mod botulinumtoksin type A kan reducere virkningen af BOTOX-behandling ved at inaktivere toksinets biologiske aktivitet. Resultaterne fra nogle studier tyder på, at hvis BOTOX injiceres med kortere intervaller eller i højere doser, kan det føre til en større incidens af antistofdannelse. Når det skønnes passende, kan potentialet for dannelse af antistoffer minimeres ved at injicere den laveste virksomme dosis med de længste klinisk indicerede intervaller mellem injektionerne.</p> <p>Kliniske fluktuationer ved gentagne doser af BOTOX (som ved alle botulinumtoksiner) kan skyldes forskelle i procedurer for rekonstitution af hætteglasset, intervaller mellem injektioner og de injicerede muskler og mindre forskelle i styrkeværdien på grund af den anvendte biologiske analysemetode.</p> <p>Pædiatrisk anvendelse: Sikkerhed og virkning af BOTOX hos den pædiatriske population er ikke klarlagt for andre indikationer end dem, der er beskrevet i pkt. 4.1. Efter markedsføringen er der fremkommet rapporter med frekvensen meget sjældent om mulig fjernspredning af toksinet hos børn med comorbiditet, hovedsageligt børn med cerebral parese. Generelt oversteg doserne anvendt i disse tilfælde rekommandationerne (se pkt. 4.8).</p> <p>Der foreligger sjældne spontane rapporter om dødsfald, der i visse tilfælde er sat i forbindelse med aspirationspneumoni, hos børn med svær cerebral parese også efter ikke godkendt behandling med botulinumtoksin (f.eks. i nakkeområdet). Der bør udvises stor forsigtighed ved behandling af børn, som har en væsentligt neurologisk svækkelse eller dysfagi, eller som for nylig har haft aspirationspneumoni eller lungesygdom. Behandling af patienter med underliggende dårlig helbredstilstand bør kun finde sted, hvis den potentielle fordel for den enkelte patient anses for at overstige risikoen.</p> <p>NEUROLOGISKE SYGDOMME:</p> <p>Fokal spasticitet i forbindelse med cerebral parese hos børn og spasticitet i ankler, hænder og håndled hos voksne efter slagtilfælde: BOTOX er beregnet til behandling af fokal spasticitet, der kun er undersøgt i forbindelse med den sædvanlige standardbehandling, og det er ikke beregnet til erstatning for standardbehandlingen. Det er usandsynligt, at BOTOX vil forbedre bevægeligheden ved et led berørt af fikseret kontraktur.</p> <p>BOTOX bør ikke anvendes til behandling af voksne patienter med spasticitet i anklerne efter slagtilfælde, hvis nedsat muskeltonus ikke forventes at føre til</p>	<p><b>Erenumab (Aimovig)</b></p>

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)
	<p>forbedret funktion (f.eks. bedre gang) eller forbedrede symptomer (f.eks. reducerede smerter) eller at gøre plejen lettere. Endvidere kan der ses begrænset bedring af den aktive funktion, hvis BOTOX-behandlingen indledes mere end 2 år efter slagtilfældet, eller hos patienter med mindre alvorlig ankelspasticitet (modificeret Ashworth-skala (MAS) &lt; 3).</p> <p>Der bør udvises forsigtighed ved behandling af voksne patienter med spasticitet efter slagtilfælde, som har øget faldrisiko.</p> <p>BOTOX bør anvendes med forsigtighed til behandling af fokal spasticitet i anklen efter slagtilfælde hos ældre patienter med signifikant komorbiditet, og behandling bør kun iværksættes, hvis fordelen ved behandlingen menes at opveje den potentielle risiko.</p> <p>BOTOX bør kun anvendes til behandling af spasticitet i underekstremitet efter slagtilfælde, efter at sundhedspersonale, der har erfaring med behandling i forbindelse med rehabilitering af patienter efter slagtilfælde, har foretaget en vurdering.</p> <p>Fra perioden efter markedsføring er der fremkommet rapporter om dødsfald (i visse tilfælde sat i forbindelse med aspirationspneumoni) og om mulighed for spredning af toksinet fjernt fra administrationsstedet hos børn med komorbiditet, især cerebral parese, efter behandling med botulinumtoksin. Se advarslerne i pkt. 4.4 under "Pædiatrisk anvendelse".</p> <p>Blefarospasme: Nedsat blinkerefleks efter botulinumtoksin-injektion i musculus orbicularis kan resultere i eksponering af cornea, vedvarende epiteldefekt og sår dannelse i cornea – især hos patienter med nervus facialis-lidelser. Der skal foretages omhyggelig testning af corneas følsomhed i øjne, hvor der tidligere er udført operation, undlades injektion i det nedre øjenlågsområde for at undgå ektropion og foretages energisk behandling af enhver epiteldefekt. Dette kan kræve beskyttende dråber, salve, bandage i form af bløde kontaktlinser eller lukning af øjet med klap eller andre midler.</p> <p>Ekkymose opstår let i øjenlågets bløddele. Dette kan mindskes ved at tilføre et let pres på injektionsstedet umiddelbart efter injektionen.</p> <p>På grund af botulinumtoksins antikolinerge virkning skal der udvises forsigtighed, når der behandles patienter med risiko for vinkelbloquent glaukom, inklusive patienter med snæver-vinklet anatomi.</p>	

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Cervikal dystoni:            Patienter med cervikal dystoni skal informeres om muligheden for at få dysfagi, som kan være meget mildt, men også være svært. Dysfagi kan vare i 2-3 uger efter injektionen, men op til 5 måneders varighed efter injektionen er rapporteret. Som følge af synkebesværet er der mulighed for aspiration, dyspnø og lejlighedsvis behov for ernæringssonde. I sjældne tilfælde er der rapporteret dysfagi efterfulgt af aspirationspneumoni og død.</p> <p>Begrænsning af den dosis, der injiceres i musculus sternocleidomastoideus, til mindre end 100 enheder kan eventuelt reducere forekomsten af dysfagi. Det er rapporteret, at patienter med ikke så stor halsmuskelmasse, eller patienter, som får bilaterale injektioner i musculus sternocleidomastoideus, har større risiko for dysfagi. Dysfagi kan tilskrives spredningen af toksinet til øsofagusmuskulaturen. Injektioner, der gives i m. levator scapulae, kan være forbundet med en øget risiko for øvre luftvejsinfektioner og dysfagi.</p> <p>Dysfagi kan udvirke nedsat indtagelse af mad og drikke, hvilket fører til vægttab og dehydrering. Patienter med subklinisk dysfagi kan have en øget risiko for at få sværere dysfagi efter injektion af BOTOX.</p> <p>Kronisk migræne:            Sikkerhed og virkning af BOTOX som hovedpineprofylakse hos patienter med episodisk migræne (hovedpine &lt; 15 dage om måneden) eller kronisk spændingshovedpine er ikke klarlagt. Sikkerhed og virkning af BOTOX hos patienter med hovedpine, der skyldes lægemiddeloverforbrug (sekundær hovedpine) er ikke undersøgt.</p> <p><b>BLÆRESYGDOMME:</b></p> <p>Der skal udvises passende forsigtighed, når der udføres en cystoskopi.</p> <p>Hos patienter, som ikke kateteriserer, skal resturinvolumen efter tømning vurderes inden for 2 uger efter behandling og derefter med passende mellemrum i op til 12 uger. Patienterne skal instrueres om at kontakte lægen, hvis de oplever problemer med at tømme blæren, da kateterisering kan være nødvendig.</p> <p>Overaktiv blære:            Mænd med overaktive blære og symptomer på urinvejsobstruktion bør ikke behandles med BOTOX.</p> <p>Urininkontinens som følge af neurogen detrusoroveraktivitet</p>	

	Muskelrelaksantia, perifert virkende	CGRP-hæmmer
	Botulinum type A toxin (Botox)	Erenumab (Aimovig)
	<p>Der kan forekomme autonom dysrefleksi i forbindelse med proceduren. Omgående medicinsk behandling kan være nødvendig.</p> <p>SYGDOMME I HUD OG HUDADNEXER:</p> <p>Primær hyperhidrose i aksillerne Anamnese og objektiv undersøgelse samt eventuelle specifikke undersøgelser efter behov bør udføres for at udelukke potentielle årsager til sekundær hyperhidrose (f.eks. hypertyroidisme, fæokromocytom). Derved undgås symptombehandling af hyperhidrose uden diagnosticering og/eller behandling af den tilgrundliggende sygdom.</p>	
<p><b>INTERAKTIONER</b></p> <p>Pkt. 4.5 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</p> <p>Der er ikke forkortet i teksten.</p>	<p>Teoretisk kan virkningen af botulinumtoksin potenseres af aminoglykosid-antibiotika eller spectinomycin eller andre lægemidler, som interfererer med neuromuskulær transmission (fx neuromuskulært blokerende lægemidler).</p> <p>Virkningen af administration af forskellige serotyper af botulinum neurotoksin samtidig eller inden for nogle måneders forløb kendes ikke. Voldsom neuromuskulær svækkelse kan forstærkes ved administration af et andet botulinumtoksin, før virkningen af det tidligere administrerede botulinumtoksin har fortaget sig.</p> <p>Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ikke rapporteret interaktioner af klinisk signifikans.</p>	<p>Der forventes ingen effekt på eksponering af samtidigt administrerede lægemidler, baseret på metabolisering af monoklonale antistoffer. Der er ikke set nogen interaktioner med oral kontrceptiva (ethinyl estradiol/norgestimat) eller sumatriptan i studier med raske frivillige forsøgspersoner.</p>
<p><b>GRAVIDITET</b></p> <p>Pkt. 4.6 i Lægemiddelstyrelsens produktresuméer.</p> <p>Der er ikke forkortet i teksten.</p>	<p>Der er ikke tilstrækkelige data vedrørende anvendelsen af botulinumtoksin type A til gravide kvinder. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. BOTOX bør ikke anvendes under graviditet og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception, med mindre det er klart nødvendigt.</p>	<p>Der er utilstrækkelige data i anvendelse af erenumab til gravide kvinder. Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Aimovig undgås under graviditeten.</p>

## 8.5 Appendiks 5: Komparative analyser pr. komparator

De komparative analyser er foretaget ved Bucher-metoden[80], på baggrund af de data, der er trukket ud af artikler fra litteratur-søgningen. Tidligt i processen var det planen at analysere data på episodisk migræne og kronisk migræne hver for sig, men på baggrund af de fundne data blev det klart, at skillelinjen ikke har været så let at definere i flere af studierne. Derfor er alle studier analyseret under ét uden skelen til baggrunds-MMD.

Det var ligeledes planen at analysere data med opdeling på baggrund af studie-varighed. Dette ville betyde, at studier ville blive opdelt i 12-17 uger (kaldet 3-månedersstudier) og 18+ uger (kaldet 6-månedersstudier). Derudover er der foretaget en analyse, hvor man har samlet data på tværs af tidslængder, hvilket i flere tilfælde vil have begrænset betydning, men data for eksempel behandlingsophør viser, at der er en klarere effekt over 6 måneder end 3 måneder, hvilket kunne forventes. I klinisk spørgsmål 3 er der kun foretaget analyse på tværs af studie-varighed, da Botox har 6 måneder som minimum, og erenumab studier i patienter med kronisk migræne kun er 12 uger.

Endelig er der kørt både Fixed Effect-modeller og Random Effects-modeller, hvor muligt.

Dette giver sammenlagt over 150 forskellige indirekte sammenligninger af en erenumab-dosis versus en komparator. For at give overblik er tallene fra de enkelte modeller gennemgået pr. klinisk spørgsmål og pr. effektmål. Før tabellen i hvert afsnit er en grafisk fremstilling af sammenligningerne.

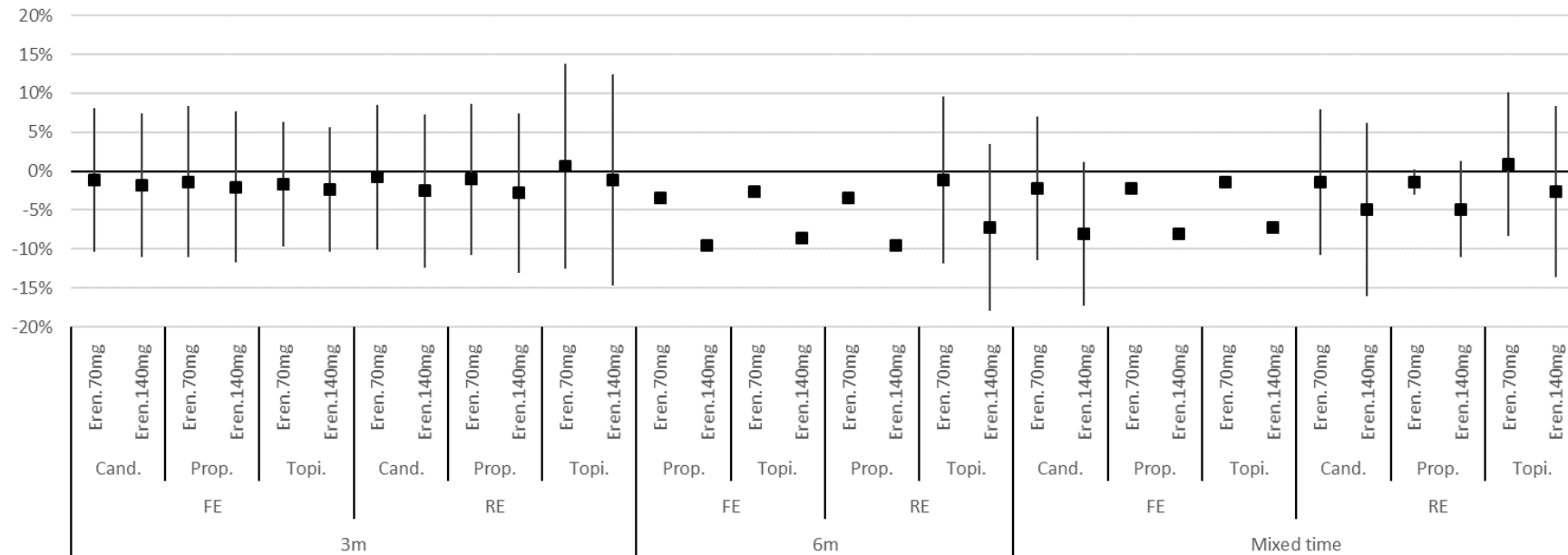
Hovedanalysen fra PICO-skemaerne er i udgangspunktet på tværs af studie-varighed og random effects-modeller. Dette vil være scenariet yderst til højre i figurerne i de følgende afsnit.

### 8.5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### *Procentuel reduktion af månedlige migrænedage*

Bemærk at "Cand." er en forkortelse for candesartan, "Prop." er en forkortelse for propranolol og "Topi." er en forkortelse for topiramet. "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

**FIGUR 21 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 95 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-0,01	(-0,1; 0,08)	p=0,8169			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-0,02	(-0,11; 0,07)	p=0,7064			
3m	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-0,01	(-0,11; 0,08)	p=0,7827			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-0,02	(-0,12; 0,08)	p=0,6787			
3m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-0,02	(-0,1; 0,06)	p=0,681			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-0,02	(-0,1; 0,06)	p=0,5628			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-0,01	(-0,1; 0,08)	p=0,8692			
3m	RE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-0,03	(-0,12; 0,07)	p=0,6092			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-0,01	(-0,11; 0,09)	p=0,8321			



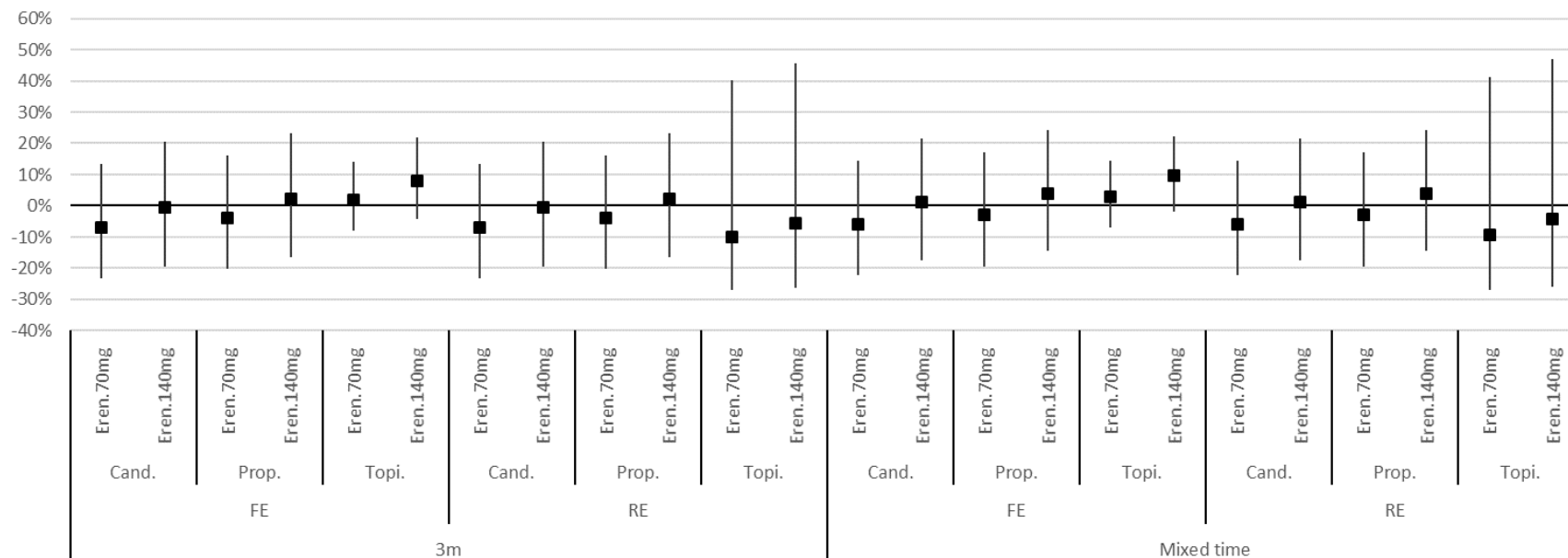
3m	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-0,03	(-0,13; 0,07)	p=0,5877			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	0,01	(-0,13; 0,14)	p=0,9213			
3m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-0,01	(-0,15; 0,12)	p=0,8715			
6m	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-0,03	(-0,04; -0,03)	p<0,0001			
6m	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-0,10	(-0,1; -0,09)	p<0,0001			
6m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-0,03	(-0,03; -0,02)	p<0,0001			
6m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-0,09	(-0,09; -0,08)	p<0,0001			
6m	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-0,03	(-0,04; -0,03)	p<0,0001			
6m	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-0,10	(-0,1; -0,09)	p<0,0001			
6m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-0,01	(-0,12; 0,1)	p=0,8301			
6m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-0,07	(-0,18; 0,04)	p=0,1879			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-0,02	(-0,11; 0,07)	p=0,6411			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-0,08	(-0,17; 0,01)	p=0,0873			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-0,02	(-0,03; -0,02)	p<0,0001			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-0,08	(-0,09; -0,08)	p<0,0001			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-0,01	(-0,02; -0,01)	p<0,0001			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-0,07	(-0,08; -0,07)	p<0,0001			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-0,01	(-0,11; 0,08)	p=0,766			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-0,05	(-0,16; 0,06)	p=0,3892			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-0,01	(-0,03; 0)	p=0,0776			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-0,05	(-0,11; 0,01)	p=0,1212			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	0,01	(-0,08; 0,1)	p=0,8531			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-0,03	(-0,14; 0,08)	p=0,6434			

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

Bemærk at "Cand." er en forkortelse for candesartan, "Prop." er en forkortelse for propranolol og "Topi." er en forkortelse for topiramate. "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som odds ratios, og en absolut forskel blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 22 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 96 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-6,91%	(-23,25%; 13,49%)		OR: 0,75	(0,325; 1,721)	p=0,4954
3m	FE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-0,62%	(-19,38%; 20,67%)		OR: 0,98	(0,409; 2,323)	p=0,9545
3m	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-4,05%	(-20,25%; 16,15%)		OR: 0,84	(0,369; 1,921)	p=0,6829
3m	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	2,24%	(-16,38%; 23,35%)		OR: 1,1	(0,464; 2,593)	p=0,8331
3m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	1,85%	(-8,14%; 13,92%)		OR: 1,09	(0,65; 1,832)	p=0,7412
3m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	7,81%	(-4,4%; 21,87%)		OR: 1,42	(0,801; 2,522)	p=0,2292
3m	RE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-6,87%	(-23,23%; 13,53%)		OR: 0,75	(0,326; 1,724)	p=0,4974
3m	RE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-0,67%	(-19,42%; 20,63%)		OR: 0,97	(0,408; 2,319)	p=0,9509
3m	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-4,01%	(-20,23%; 16,19%)		OR: 0,84	(0,37; 1,924)	p=0,6853

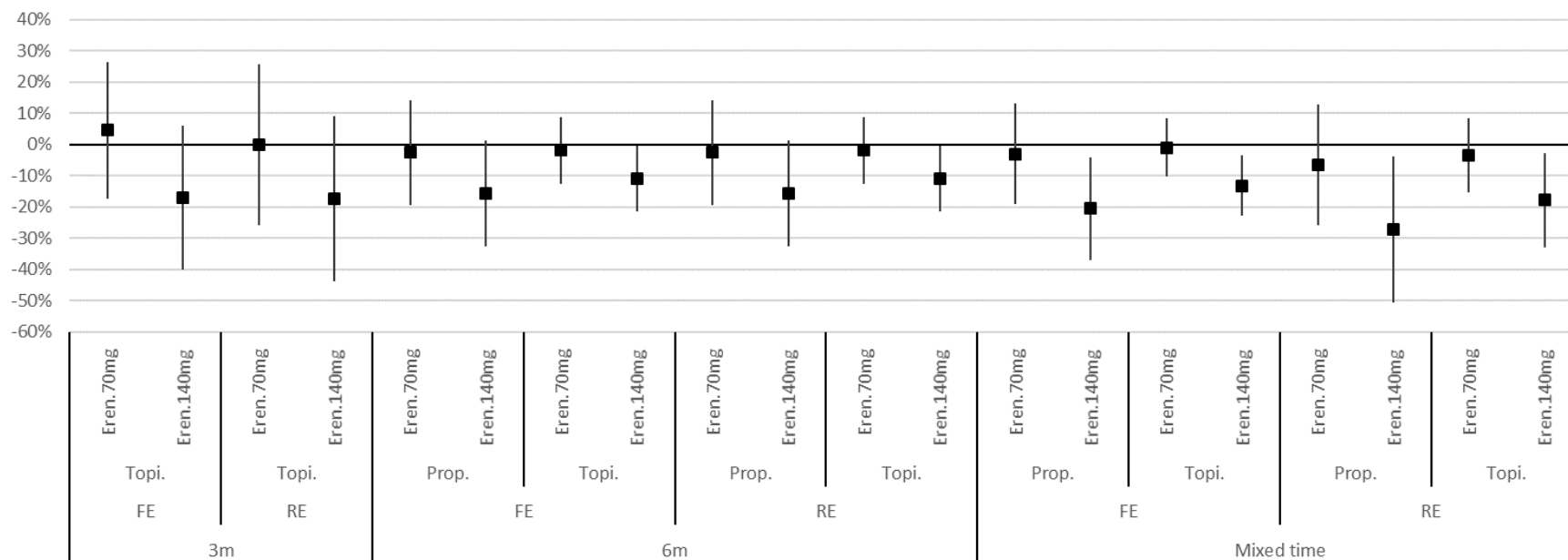
3m	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	2,19%	(-16,42%; 23,31%)		OR: 1,09	(0,463; 2,588)	p=0,8367
3m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-9,92%	(-27,07%; 40,26%)		OR: 0,58	(0,062; 5,513)	p=0,6378
3m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-5,46%	(-26,39%; 45,71%)		OR: 0,76	(0,079; 7,254)	p=0,809
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-5,88%	(-22,36%; 14,31%)		OR: 0,78	(0,344; 1,779)	p=0,5583
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Candesartan	1,14%	(-17,42%; 21,52%)		OR: 1,05	(0,455; 2,41)	p=0,9131
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-3,02%	(-19,36%; 16,96%)		OR: 0,88	(0,39; 1,986)	p=0,7584
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	4,00%	(-14,4%; 24,2%)		OR: 1,18	(0,516; 2,69)	p=0,6966
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	2,81%	(-7,07%; 14,56%)		OR: 1,14	(0,692; 1,881)	p=0,6061
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	9,50%	(-1,96%; 22,31%)		OR: 1,53	(0,909; 2,567)	p=0,11
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-5,87%	(-22,35%; 14,32%)		OR: 0,78	(0,344; 1,78)	p=0,5592
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Candesartan	1,11%	(-17,44%; 21,49%)		OR: 1,05	(0,455; 2,407)	p=0,9157
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-3,01%	(-19,35%; 16,98%)		OR: 0,88	(0,39; 1,987)	p=0,7595
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	3,96%	(-14,42%; 24,17%)		OR: 1,18	(0,516; 2,686)	p=0,6991
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-9,22%	(-26,95%; 41,09%)		OR: 0,61	(0,065; 5,735)	p=0,6645
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-4,11%	(-26,11%; 46,79%)		OR: 0,81	(0,086; 7,696)	p=0,8571

### *Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned*

Bemærk at "Cand." er en forkortelse for candesartan, "Prop." er en forkortelse for propranolol og "Topi." er en forkortelse for topiramate. "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som antal dage, og en forskel i procent blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 23 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 97 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Forskel	Absolut forskel i effekt		Relative forskel i effekt		
				CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	4,5%	(-17,36%; 26,31%)	p=0,6878			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-17,1%	(-40,05%; 5,9%)	p=0,1453			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-0,1%	(-25,92%; 25,64%)	p=0,9916			
3m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-17,4%	(-43,88%; 8,98%)	p=0,1957			
6m	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-2,6%	(-19,55%; 14,28%)	p=0,7604			
6m	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-15,8%	(-32,7%; 1,12%)	p=0,0673			
6m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-1,9%	(-12,53%; 8,73%)	p=0,7261			
6m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-11,0%	(-21,62%; -0,36%)	p=0,0427			
6m	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-2,6%	(-19,55%; 14,28%)	p=0,7604			
6m	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-15,8%	(-32,7%; 1,12%)	p=0,0673			

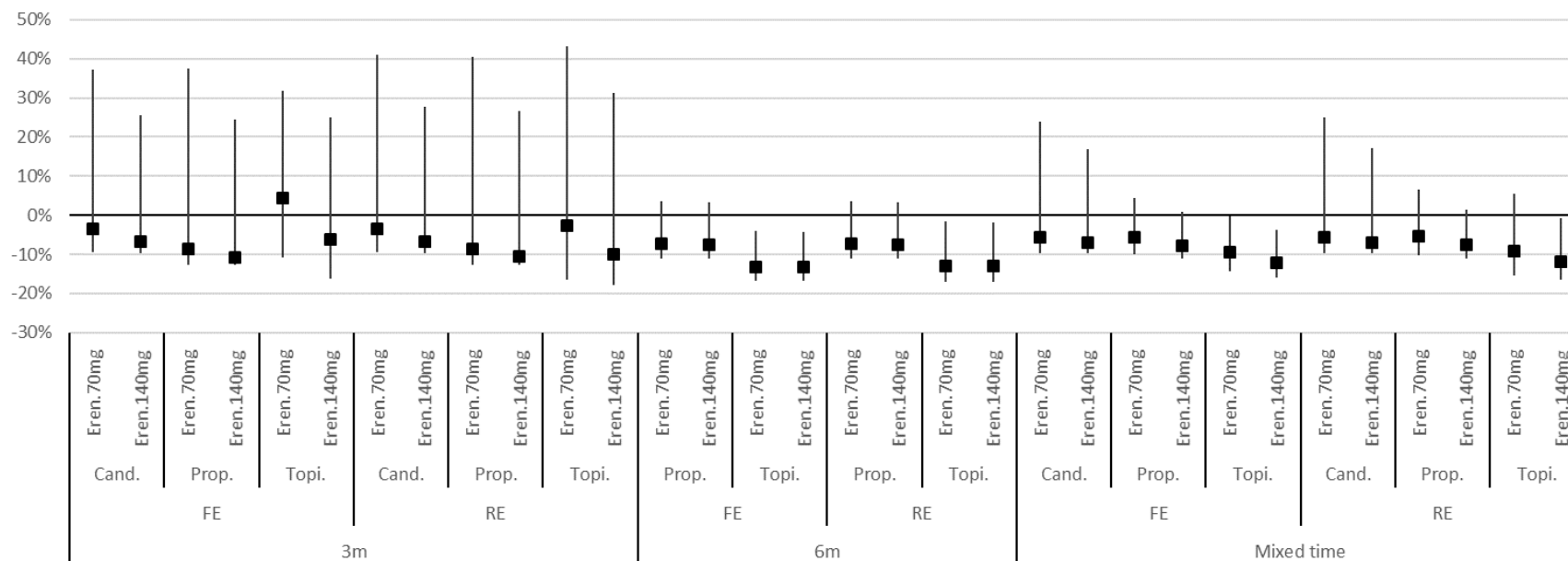
6m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-1,9%	(-12,53%; 8,73%)	p=0,7261			
6m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-11,0%	(-21,62%; -0,36%)	p=0,0427			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-3,0%	(-19,09%; 13,01%)	p=0,7105			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-20,6%	(-37,06%; -4,19%)	p=0,0139			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-1,1%	(-10,35%; 8,21%)	p=0,8207			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-13,2%	(-22,83%; -3,63%)	p=0,0069			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-6,6%	(-25,74%; 12,59%)	p=0,5012			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-27,3%	(-50,8%; -3,85%)	p=0,0225			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-3,5%	(-15,29%; 8,25%)	p=0,5581			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-17,9%	(-32,89%; -2,81%)	p=0,02			

### *Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør*

Bemærk at "Cand." er en forkortelse for candesartan, "Prop." er en forkortelse for propranolol og "Topi." er en forkortelse for topiramate. "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som odds ratios, og en absolut forskel blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 24 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 98 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects- model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-3,56%	(-9,48%; 37,35%)		OR: 0,62	(0,047; 8,093)	p=0,7148
3m	FE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-6,84%	(-9,81%; 25,6%)		OR: 0,29	(0,017; 4,975)	p=0,3964
3m	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-8,61%	(-12,61%; 37,46%)		OR: 0,3	(0,013; 6,884)	p=0,4496
3m	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-10,77%	(-12,73%; 24,49%)		OR: 0,14	(0,005; 4,051)	p=0,2531
3m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	4,34%	(-10,68%; 31,83%)		OR: 1,3	(0,382; 4,43)	p=0,6748
3m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-6,29%	(-16,26%; 25,14%)		OR: 0,62	(0,113; 3,385)	p=0,5786
3m	RE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-3,44%	(-9,53%; 40,94%)		OR: 0,63	(0,043; 9,343)	p=0,738
3m	RE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-6,65%	(-9,8%; 27,86%)		OR: 0,31	(0,018; 5,484)	p=0,426
3m	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-8,54%	(-12,63%; 40,5%)		OR: 0,3	(0,012; 7,776)	p=0,4711

3m	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-10,64%	(-12,73%; 26,66%)		OR: 0,15	(0,005; 4,44)	p=0,2724
3m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-2,54%	(-16,54%; 43,2%)		OR: 0,84	(0,1; 7,048)	p=0,8714
3m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-10,04%	(-17,88%; 31,17%)		OR: 0,41	(0,04; 4,314)	p=0,4614
6m	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-7,36%	(-11,14%; 3,61%)		OR: 0,39	(0,115; 1,337)	p=0,1347
6m	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-7,44%	(-11,17%; 3,39%)		OR: 0,39	(0,113; 1,316)	p=0,1281
6m	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-13,18%	(-16,81%; -3,95%)		OR: 0,26	(0,088; 0,753)	p=0,0132
6m	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-13,27%	(-16,84%; -4,16%)		OR: 0,25	(0,086; 0,741)	p=0,0122
6m	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-7,36%	(-11,14%; 3,61%)		OR: 0,39	(0,115; 1,337)	p=0,1347
6m	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-7,44%	(-11,17%; 3,39%)		OR: 0,39	(0,113; 1,316)	p=0,1281
6m	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-12,96%	(-16,99%; -1,56%)		OR: 0,27	(0,08; 0,9)	p=0,0331
6m	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-13,05%	(-17,02%; -1,79%)		OR: 0,26	(0,078; 0,885)	p=0,031
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-5,72%	(-9,61%; 23,88%)		OR: 0,4	(0,035; 4,612)	p=0,4647
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-7,01%	(-9,74%; 16,88%)		OR: 0,28	(0,023; 3,309)	p=0,3105
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-5,62%	(-9,99%; 4,37%)		OR: 0,53	(0,197; 1,412)	p=0,2027
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-7,74%	(-11,03%; 0,8%)		OR: 0,36	(0,123; 1,072)	p=0,0667
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-9,35%	(-14,27%; -0,13%)		OR: 0,45	(0,205; 0,991)	p=0,0475
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-12,10%	(-15,98%; -3,68%)		OR: 0,31	(0,125; 0,769)	p=0,0115
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Candesartan	-5,71%	(-9,63%; 25,02%)		OR: 0,4	(0,034; 4,851)	p=0,4743
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Candesartan	-6,97%	(-9,74%; 17,24%)		OR: 0,28	(0,024; 3,369)	p=0,3168
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Propranolol	-5,40%	(-10,22%; 6,63%)		OR: 0,54	(0,181; 1,642)	p=0,2806
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Propranolol	-7,52%	(-10,97%; 1,47%)		OR: 0,38	(0,127; 1,134)	p=0,0829
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Topiramate	-9,24%	(-15,43%; 5,48%)		OR: 0,46	(0,151; 1,385)	p=0,1662
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Topiramate	-11,93%	(-16,4%; -0,67%)		OR: 0,32	(0,106; 0,957)	p=0,0415

## Antagede hændelsesrater

TABEL 99 ANTAGEDE HÆNDELSESRATER

Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	Studie	Studie-arm	ACR				
	Stovner 2014	Candesartan	0,429				
	<b>Candesartan</b>		<b>0,429</b>				
	Stovner 2014	Propranolol	0,400				
	<b>Propranolol</b>		<b>0,400</b>				
	Diener2007	Topiramate	0,219				
	Silberstein2007	Topiramate	0,373				
	<b>Topiramate</b>		<b>0,296</b>				
	Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Studie	Studie-arm	N	BL	change	ACR
		Diener2004	Propranolol	143	5,4	-1,6	3,8

	<b>Propranolol</b>					<b>3,8</b>
	Brandes2004	Topiramate	237	6,0	-2,1	3,9
	Diener2004	Topiramate	139	5,3	-1,2	4,1
	Diener2007	Topiramate	32	13,3	-3,0	10,3
	Lipton 2011	Topiramate	159	11,6	-4,8	6,8
	<b>Topiramate</b>					<b>5,5</b>
Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Studie	Studie-arm	N	n		ACR
	Tronvik 2003	Candesartan	30	3		0,100
	<b>Candesartan</b>					<b>0,100</b>
	Diener1996	Propranolol	78	4		0,051
	Diener2004	Propranolol	141	29		0,206
	<b>Propranolol</b>					<b>0,128</b>
	Brandes2004	Topiramate	353	90		0,255
	Diener2004	Topiramate	285	100		0,351
	Diener2007	Topiramate	32	6		0,188
	Lipton 2011	Topiramate	188	21		0,112
	Mei2004	Topiramate	58	17		0,293
	Silberstein2004	Topiramate	354	83		0,234
	Silberstein2006	Topiramate	138	21		0,152
	Silberstein2007	Topiramate	163	10		0,061
	Storey2001	Topiramate	19	2		0,105
	<b>Topiramate</b>					<b>0,188</b>

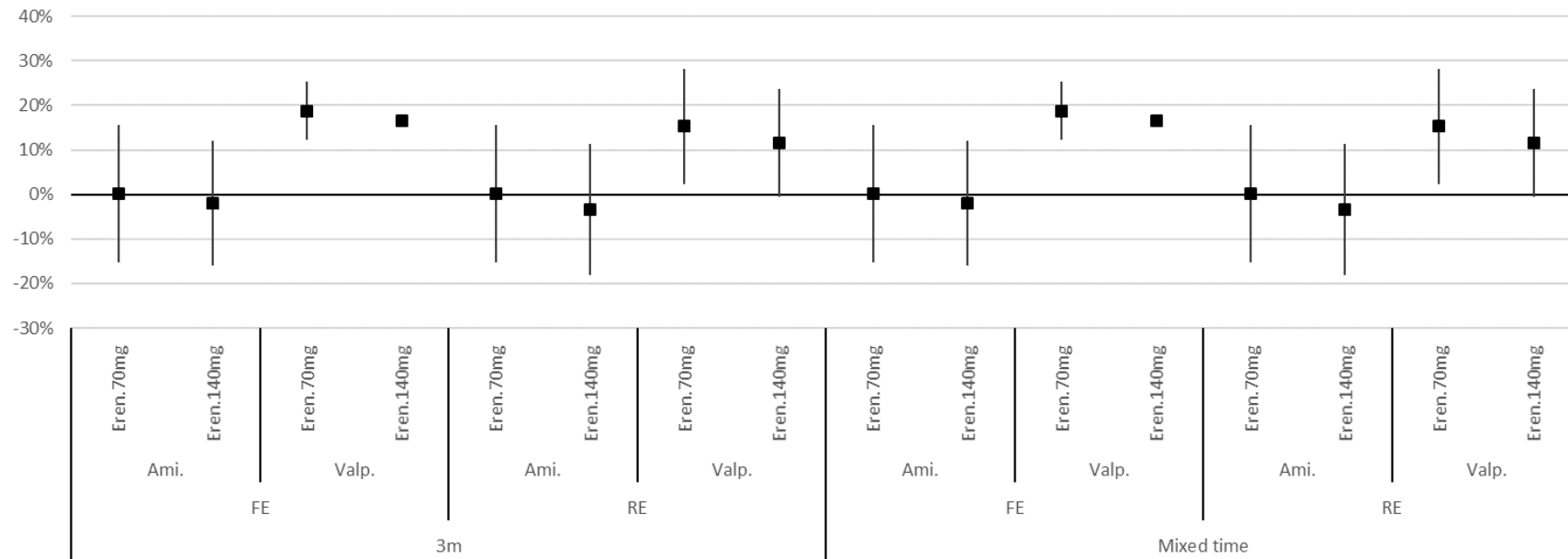


## 8.5.2 Klinisk spørgsmål 2

### Procentuel reduktion af månedlige migrænedage

Bemærk at "Valp." er en forkortelse for valproat og "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

**FIGUR 25 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 100 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

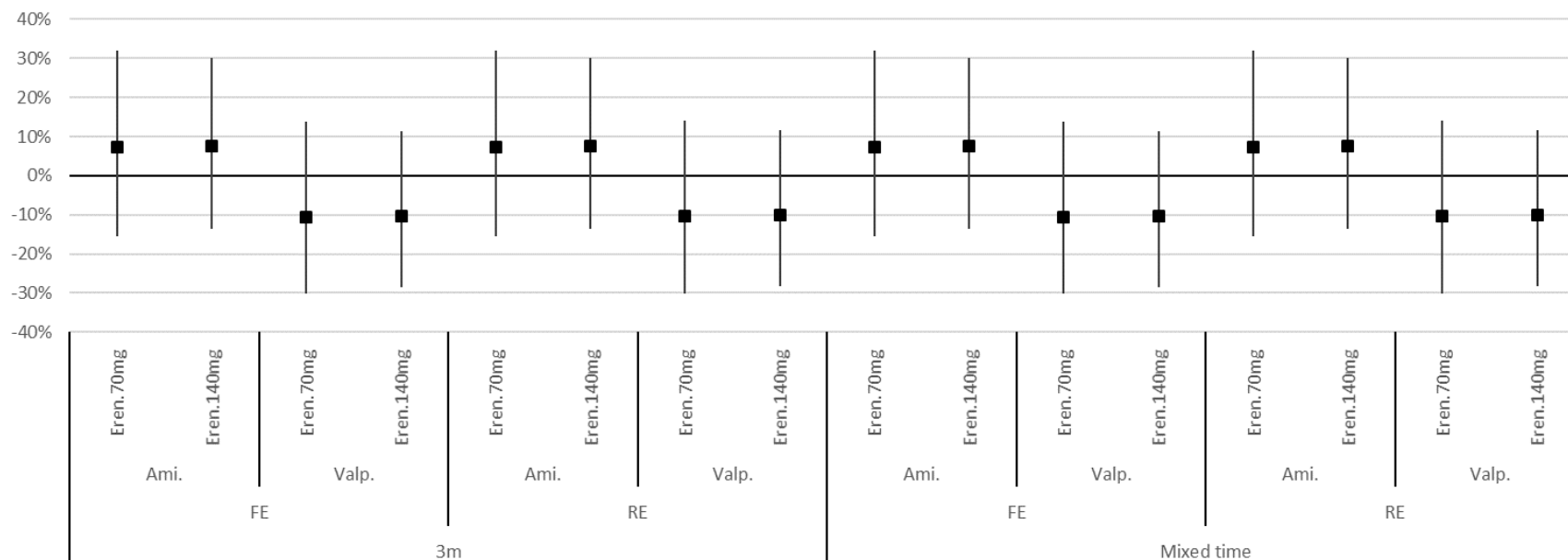
Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	0,00	(-0,15; 0,16)	p=0,9755			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-0,02	(-0,16; 0,12)	p=0,7812			
3m	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	0,19	(0,12; 0,25)	p<0,0001			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	0,16	(0,15; 0,18)	p<0,0001			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	0,00	(-0,15; 0,16)	p=0,9755			
3m	RE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-0,03	(-0,18; 0,11)	p=0,6474			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	0,15	(0,02; 0,28)	p=0,0204			
3m	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	0,12	(0; 0,24)	p=0,0598			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	0,00	(-0,15; 0,16)	p=0,9755			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-0,02	(-0,16; 0,12)	p=0,7812			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	0,19	(0,12; 0,25)	p<0,0001			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	0,16	(0,15; 0,18)	p<0,0001			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	0,00	(-0,15; 0,16)	p=0,9755			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-0,03	(-0,18; 0,11)	p=0,6474			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	0,15	(0,02; 0,28)	p=0,0204			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	0,12	(0; 0,24)	p=0,0598			

*Andel af patientpopulationen, som opnår  $\geq 50\%$  reduktion af månedlige migrænedage*

Bemærk at "Valp." er en forkortelse for valproat og "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som odds ratios, og en absolut forskel blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 26 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 101 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	7,37%	(-15,59%; 31,98%)		OR: 1,35	(0,478; 3,825)	p=0,5694
3m	FE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	7,55%	(-13,57%; 29,97%)		OR: 1,36	(0,534; 3,477)	p=0,5183
3m	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	-10,56%	(-30,21%; 13,8%)		OR: 0,65	(0,24; 1,757)	p=0,3954
3m	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	-10,40%	(-28,4%; 11,42%)		OR: 0,65	(0,269; 1,589)	p=0,3486
3m	RE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	7,37%	(-15,59%; 31,98%)		OR: 1,35	(0,478; 3,825)	p=0,5694
3m	RE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	7,68%	(-13,46%; 30,09%)		OR: 1,37	(0,536; 3,496)	p=0,5108
3m	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	-10,41%	(-30,11%; 13,96%)		OR: 0,65	(0,242; 1,769)	p=0,4028
3m	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	-10,11%	(-28,21%; 11,72%)		OR: 0,66	(0,273; 1,608)	p=0,3626
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	7,37%	(-15,59%; 31,98%)		OR: 1,35	(0,478; 3,825)	p=0,5694

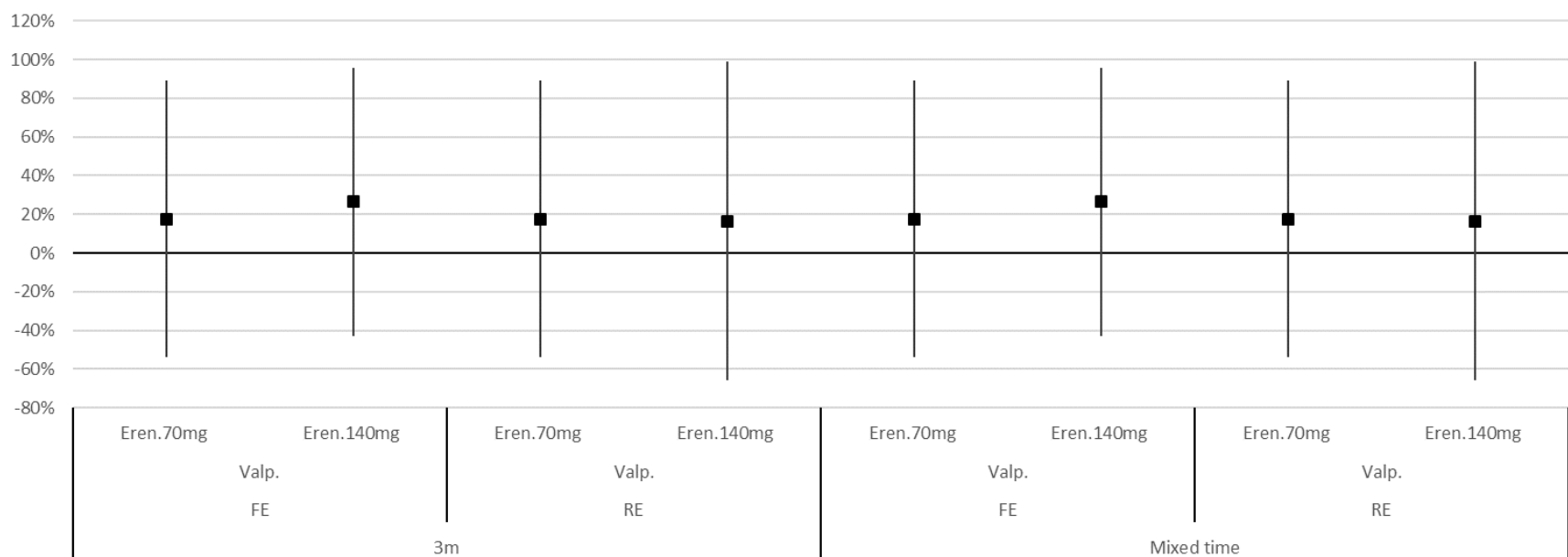
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	7,55%	(-13,57%; 29,97%)	OR: 1,36	(0,534; 3,477)	p=0,5183
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	-10,56%	(-30,21%; 13,8%)	OR: 0,65	(0,24; 1,757)	p=0,3954
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	-10,40%	(-28,4%; 11,42%)	OR: 0,65	(0,269; 1,589)	p=0,3486
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	7,37%	(-15,59%; 31,98%)	OR: 1,35	(0,478; 3,825)	p=0,5694
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	7,68%	(-13,46%; 30,09%)	OR: 1,37	(0,536; 3,496)	p=0,5108
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	-10,41%	(-30,11%; 13,96%)	OR: 0,65	(0,242; 1,769)	p=0,4028
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	-10,11%	(-28,21%; 11,72%)	OR: 0,66	(0,273; 1,608)	p=0,3626

### Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned

Bemærk at "Valp." er en forkortelse for valproat og "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som antal dage, og en forskel i procent blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 27 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 102 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

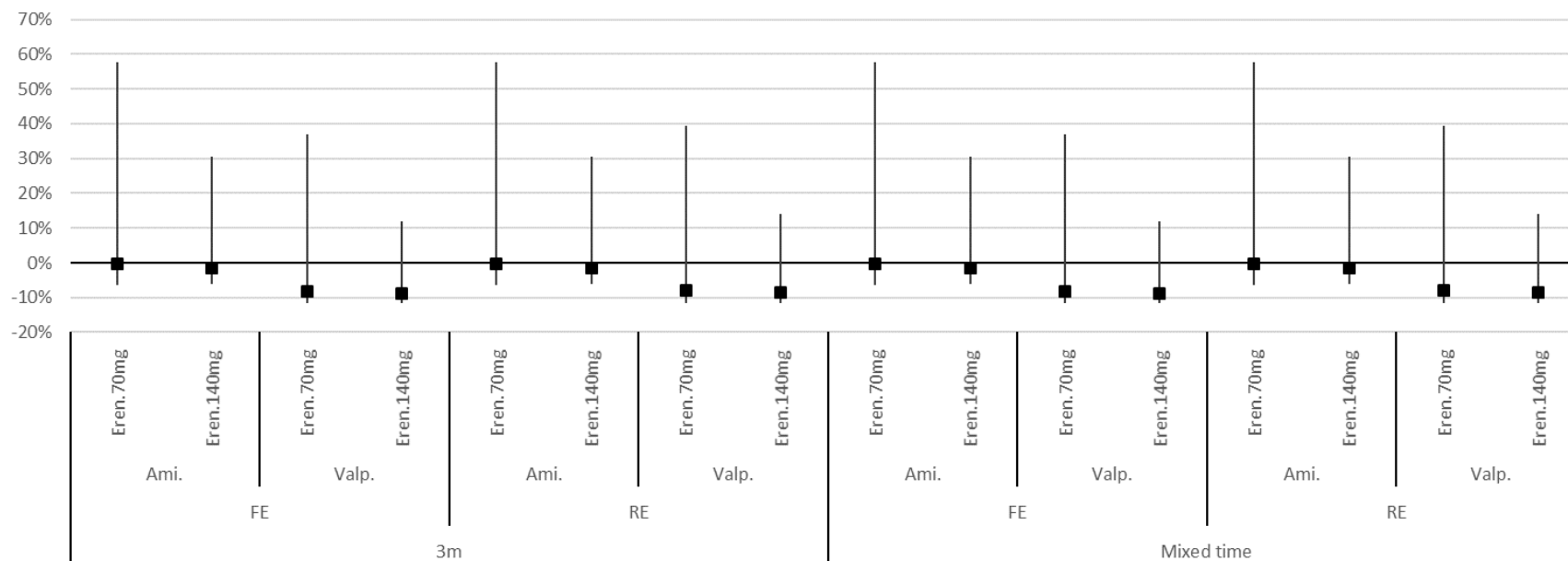
Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	17,6%	(-53,8%; 89,1%)	p=0,6283			
3m	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	26,5%	(-42,63%; 95,61%)	p=0,4525			
3m	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	17,6%	(-53,8%; 89,1%)	p=0,6283			
3m	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	16,6%	(-65,67%; 98,81%)	p=0,6929			
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	17,6%	(-53,8%; 89,1%)	p=0,6283			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	26,5%	(-42,63%; 95,61%)	p=0,4525			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	17,6%	(-53,8%; 89,1%)	p=0,6283			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	16,6%	(-65,67%; 98,81%)	p=0,6929			

*Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør*

Bemærk at "Valp." er en forkortelse for valproat, "Ami." er en forkortelse for amitriptylin og "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som odds ratios, og en absolut forskel blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 28 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 103 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects- model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
3m	FE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	-0,43%	(-6,45%; 57,52%)		OR: 0,93	(0,035; 24,993)	p=0,9664
3m	FE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-1,48%	(-6,19%; 30,58%)		OR: 0,77	(0,071; 8,277)	p=0,827
3m	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	-8,31%	(-11,66%; 36,82%)		OR: 0,27	(0,01; 7,073)	p=0,4323
3m	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	-8,91%	(-11,51%; 11,88%)		OR: 0,22	(0,021; 2,32)	p=0,209
3m	RE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	-0,43%	(-6,45%; 57,52%)		OR: 0,93	(0,035; 24,993)	p=0,9664
3m	RE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-1,47%	(-6,19%; 30,64%)		OR: 0,77	(0,071; 8,298)	p=0,8283
3m	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	-7,95%	(-11,65%; 39,48%)		OR: 0,3	(0,011; 7,869)	p=0,4693
3m	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	-8,61%	(-11,49%; 13,96%)		OR: 0,25	(0,023; 2,594)	p=0,2436
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	-0,43%	(-6,45%; 57,52%)		OR: 0,93	(0,035; 24,993)	p=0,9664

Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-1,48%	(-6,19%; 30,58%)		OR: 0,77	(0,071; 8,277)	p=0,827
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs Valproate	-8,31%	(-11,66%; 36,82%)		OR: 0,27	(0,01; 7,073)	p=0,4323
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs Valproate	-8,91%	(-11,51%; 11,88%)		OR: 0,22	(0,021; 2,32)	p=0,209
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Amitriptyline	-0,43%	(-6,45%; 57,52%)		OR: 0,93	(0,035; 24,993)	p=0,9664
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Amitriptyline	-1,47%	(-6,19%; 30,64%)		OR: 0,77	(0,071; 8,298)	p=0,8283
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs Valproate	-7,95%	(-11,65%; 39,48%)		OR: 0,3	(0,011; 7,869)	p=0,4693
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs Valproate	-8,61%	(-11,49%; 13,96%)		OR: 0,25	(0,023; 2,594)	p=0,2436

## Antagede hændelsesrater

**TABEL 104 ANTAGEDE HÆNDELSESRATER**

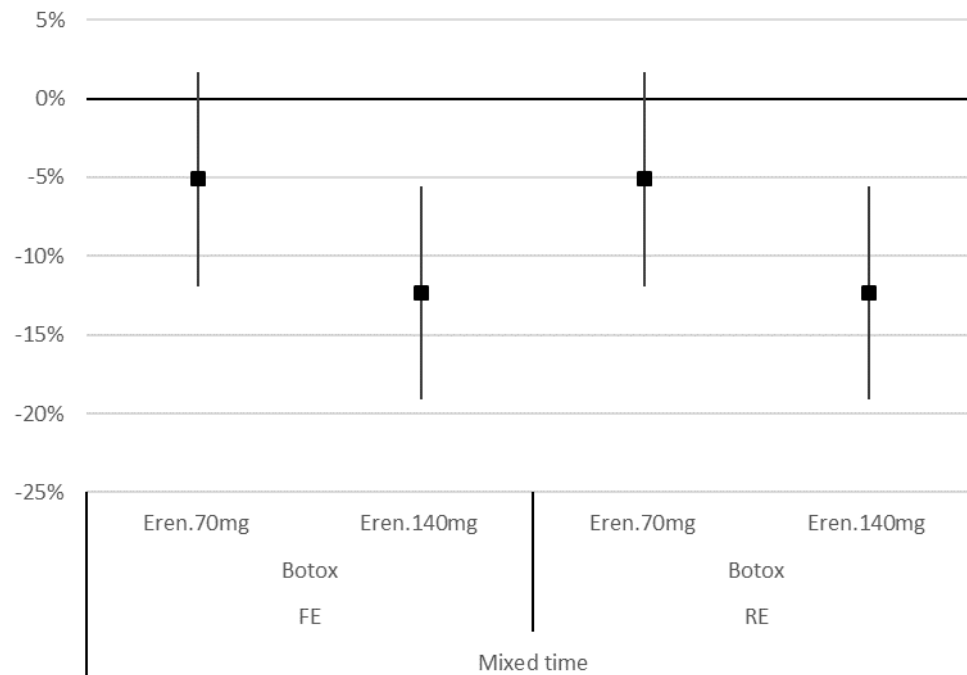
Andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50% reduktion af månedlige migrænedage	Studie	Studie-arm					ACR
	Goncalves2016	Amitriptyline					0,390
	<b>Amitriptyline</b>						<b>0,390</b>
	Mathew1995	Divalproex					0,478
	Jensen1993	Valproate					0,500
<b>Valproate</b>						<b>0,489</b>	
Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Studie	Studie-arm	N	BL	change	ACR	
	Reuter	Erenumab*	119	4,8	-1,3	3,5	
	Ashina 2018	Erenumab*	184	11,45	-4,75	6,7	
	<b>Valproate (via erenumab)</b>						<b>5,1</b>
Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Studie	Studie-arm	N	n	ACR		
	Couch2010	Amitriptyline	194	13	0,067		
	<b>Amitriptyline</b>						<b>0,067</b>
	Freitag2002	Divalproex	122	10	0,082		
	Klapper1997	Divalproex	132	25	0,189		
	Mathew1995	Divalproex	70	9	0,129		
	Jensen1993	Valproate	34	4	0,118		
	Sarchielli2014	Valproate	44	3	0,068		
	<b>Valproate</b>						<b>0,118</b>

### 8.5.3 Klinisk spørgsmål 3

#### Procentuel reduktion af månedlige migrænedage

Bemærk at "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

**FIGUR 29 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 105 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-0,05	(-0,12; 0,02)	p=0,1411			



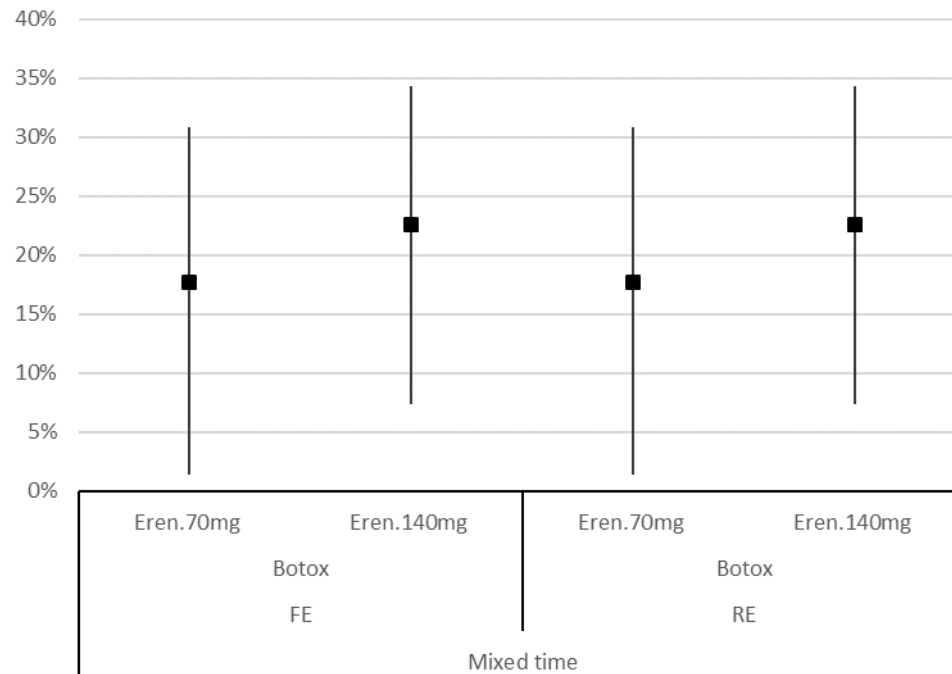
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-0,12	(-0,19; -0,06)	p=0,0003			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-0,05	(-0,12; 0,02)	p=0,1411			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-0,12	(-0,19; -0,06)	p=0,0003			

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

Bemærk at "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som odds ratios, og en absolut forskel blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 30 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



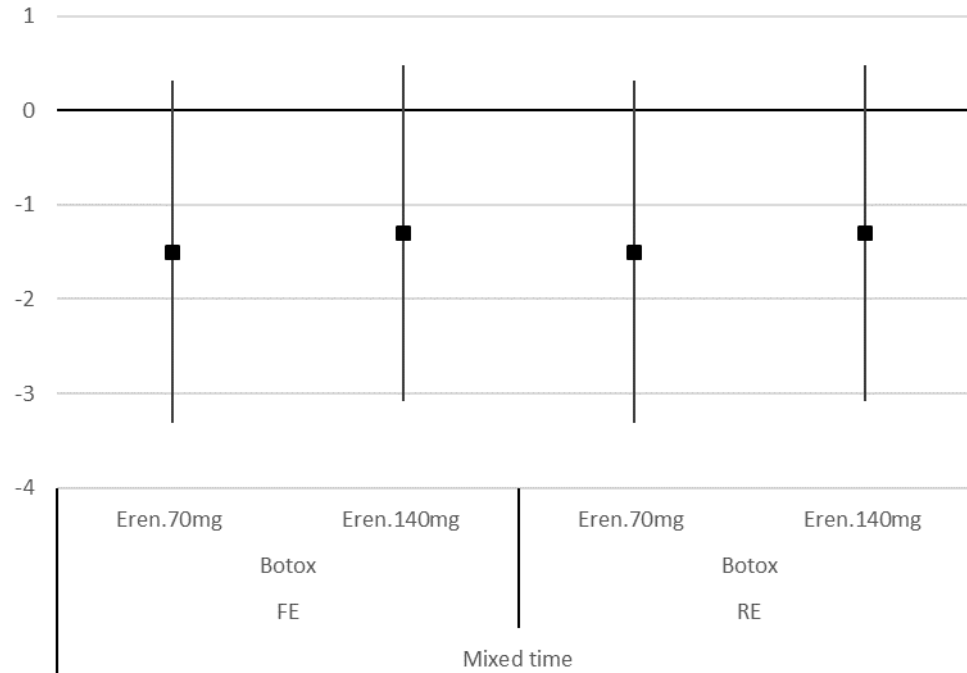
**TABEL 106 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	17,64%	(1,42%; 30,83%)		OR: 2,07	(1,058; 4,058)	p=0,0336
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	22,59%	(7,31%; 34,27%)		OR: 2,61	(1,341; 5,07)	p=0,0047
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	17,64%	(1,42%; 30,83%)		OR: 2,07	(1,058; 4,058)	p=0,0336
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	22,59%	(7,31%; 34,27%)		OR: 2,61	(1,341; 5,07)	p=0,0047

*Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6*

Bemærk at "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

**FIGUR 31 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 107 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

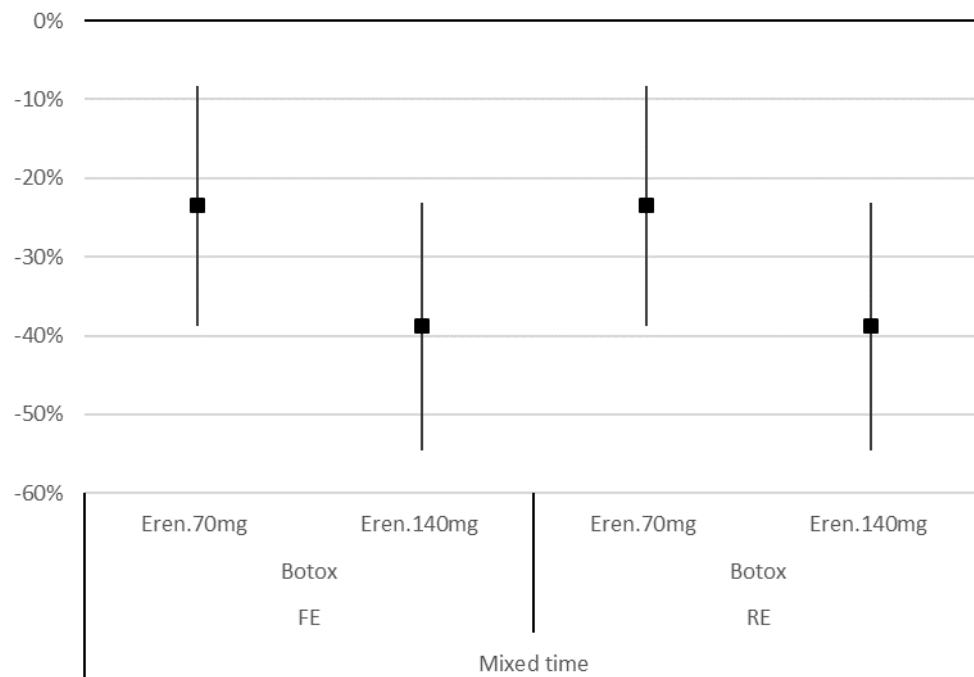
Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,50	(-3,31; 0,31)	p=0,1043			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,30	(-3,07; 0,47)	p=0,151			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,50	(-3,31; 0,31)	p=0,1043			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,30	(-3,07; 0,47)	p=0,151			

*Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned*

Bemærk at "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som antal dage, og en forskel i procent blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 32 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 108 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

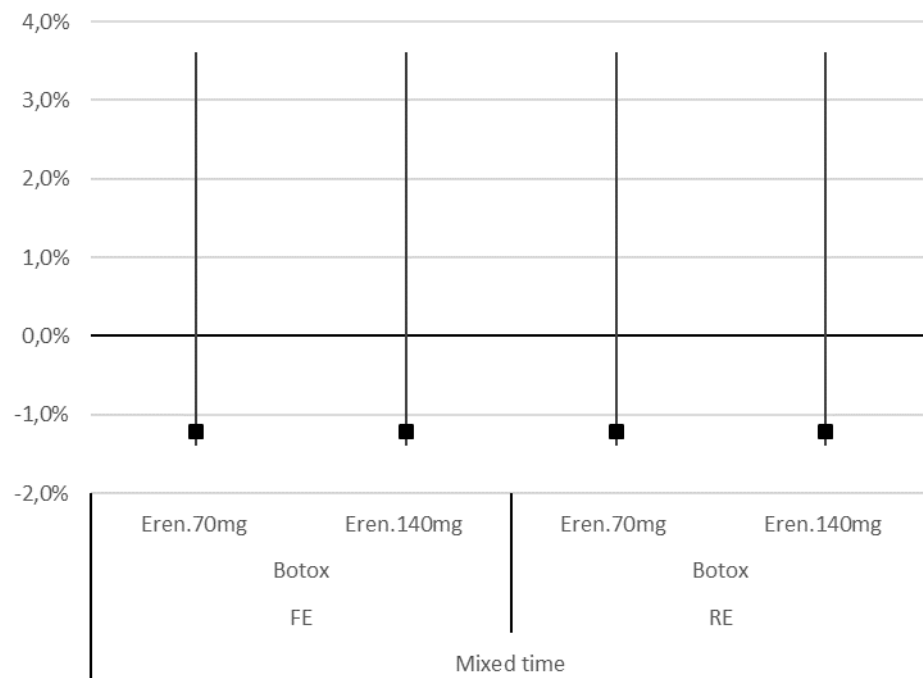
Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects-model (FE) eller Random Effects-model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-23,5%	(-38,81%; -8,25%)	p=0,0025			
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-38,8%	(-54,6%; -23,05%)	p<0,0001			
Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-23,5%	(-38,81%; -8,25%)	p=0,0025			
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-38,8%	(-54,6%; -23,05%)	p<0,0001			

*Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør*

Bemærk at "Eren." refererer til erenumab. "FE" er Fixed Effect-modeller og "RE" er Random Effects-modeller.

Data blev beregnet som odds ratios, og en absolut forskel blev derefter beregnet ud fra antaget hændelsesrate, der er baseret på medianen af værdier fra de brugte studier, da lokale data ikke var til rådighed.

**FIGUR 33 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**



**TABEL 109 RESULTATER FRA SAMTLIGE KOMPARATIVE ANALYSER PÅ TVÆRS AF STUDIE-VARIGHED OG MODEL-TYPE**

Studie-varighed (3 måneder, 6 måneder eller kombineret)	Fixed Effects- model (FE) eller Random Effects- model (RE)	Sammenligning	Absolut forskel i effekt			Relative forskel i effekt		
			Forskel	CI	P-værdi	Hazard/Odds/Risk ratio	CI	P value
Mixed time	FE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,22%	(-1,39%; 3,61%)		OR: 0,13	(0,004; 3,717)	p=0,2323
Mixed time	FE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,22%	(-1,39%; 3,61%)		OR: 0,13	(0,004; 3,717)	p=0,2323

Mixed time	RE	Erenumab 70mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,22%	(-1,39%; 3,61%)		OR: 0,13	(0,004; 3,717)	p=0,2323
Mixed time	RE	Erenumab 140mg vs OnabotulinumtoxinA	-1,22%	(-1,39%; 3,61%)		OR: 0,13	(0,004; 3,717)	p=0,2323

## Antagede hændelsesrater

**TABEL 110 ANTAGEDE HÆNDELSESRATER**

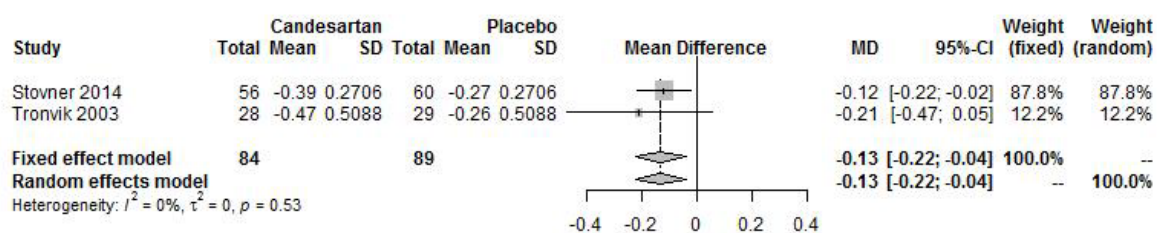
Andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50% reduktion af månedlige migrænedage	Studie	Studie-arm					ACR
	Aurora2011	OnabotulinumtoxinA					0,483
	<b>OnabotulinumtoxinA</b>					<b>0,483</b>	
Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	Studie	Studie-arm	N	BL	change	ACR	
	Aurora2011	OnabotulinumtoxinA		14,6	-6,1	8,5	
	<b>OnabotulinumtoxinA</b>					<b>8,5</b>	
Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	Studie	Studie-arm	N	n	ACR		
	Aurora2011	OnabotulinumtoxinA	688	19	0,028		
	Freitag2007	OnabotulinumtoxinA	20	0	0,000		
	<b>OnabotulinumtoxinA</b>					<b>0,014</b>	

## 8.6 Appendiks 6: Meta-analyser

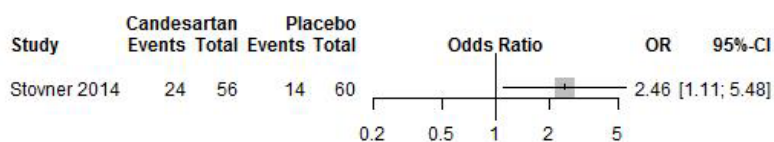
### 8.6.1 Klinisk spørgsmål 1

#### Candesartan

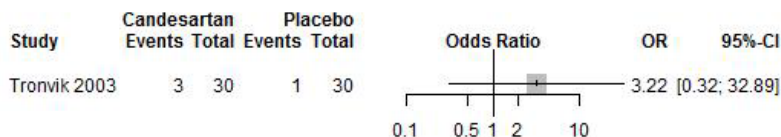
**FIGUR 34** PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



**FIGUR 35** ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



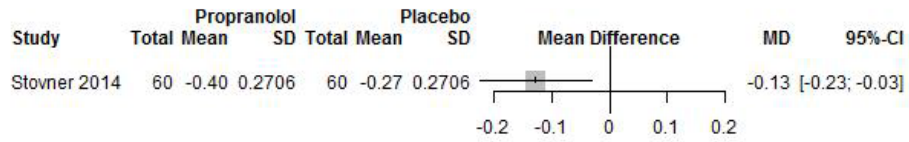
**FIGUR 36** ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER





Propranolol

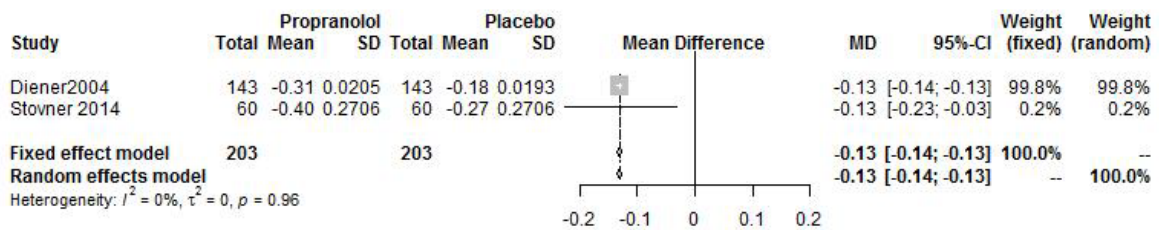
FIGUR 37 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER



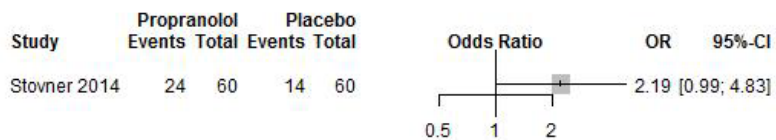
FIGUR 38 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER



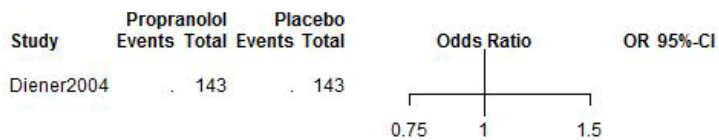
FIGUR 39 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER



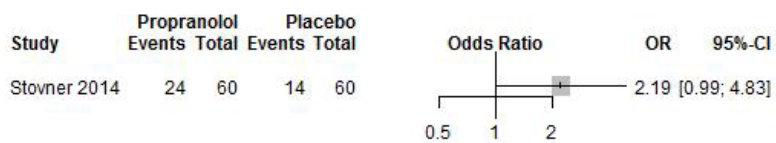
**FIGUR 40 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER**



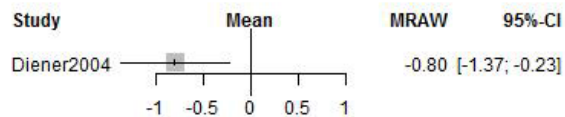
**FIGUR 41 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER**



**FIGUR 42 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER**



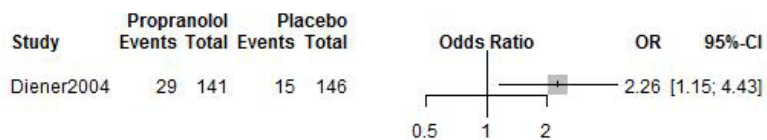
**FIGUR 43 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 6 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



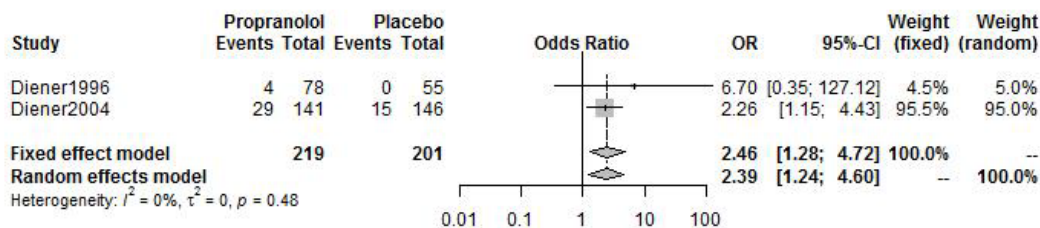
**FIGUR 44 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER**



**FIGUR 45 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 6 MÅNEDER**

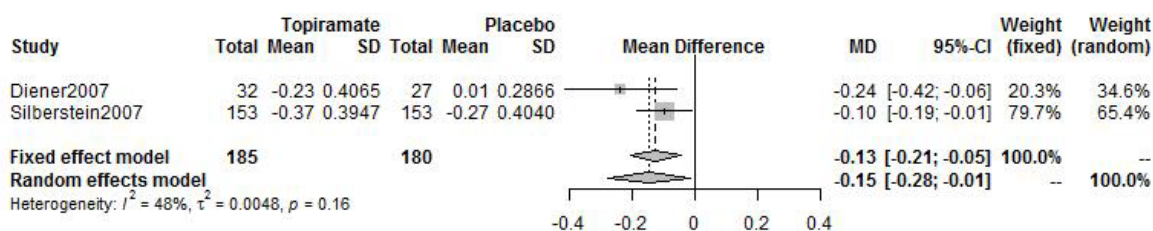


**FIGUR 46 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3+6 MÅNEDER**

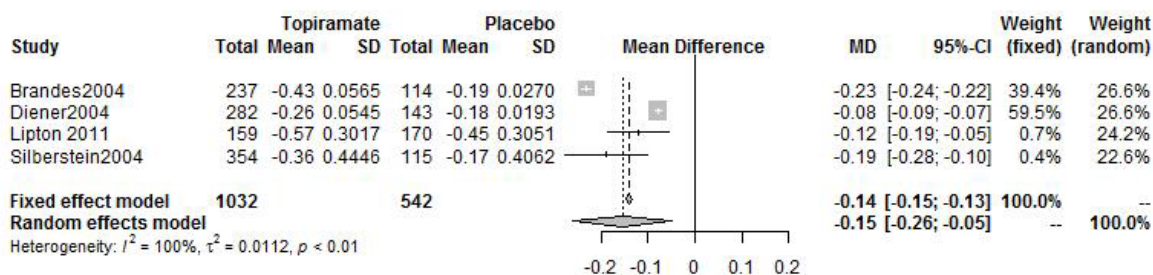


**Topiramate**

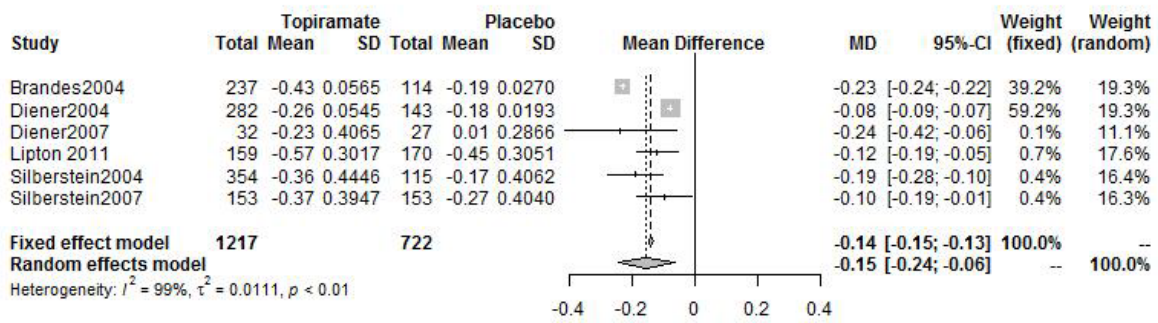
**FIGUR 47 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER**



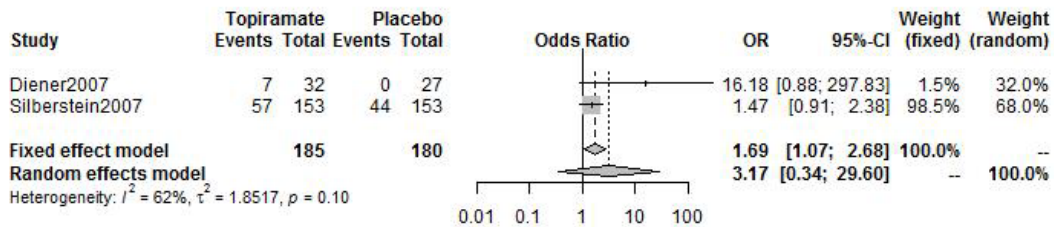
**FIGUR 48 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER**



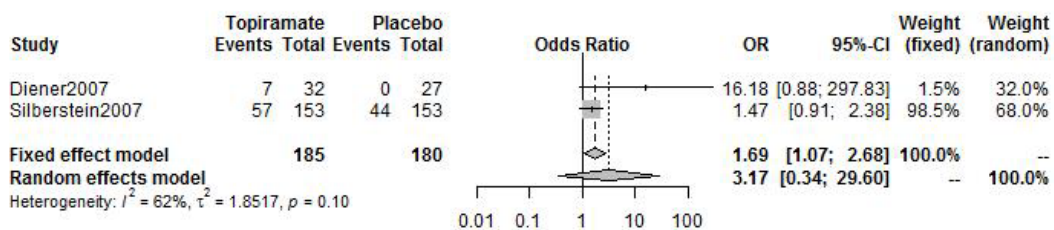
**FIGUR 49 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER**



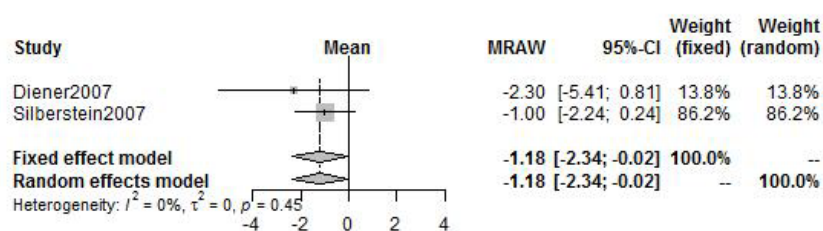
**FIGUR 50 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER**



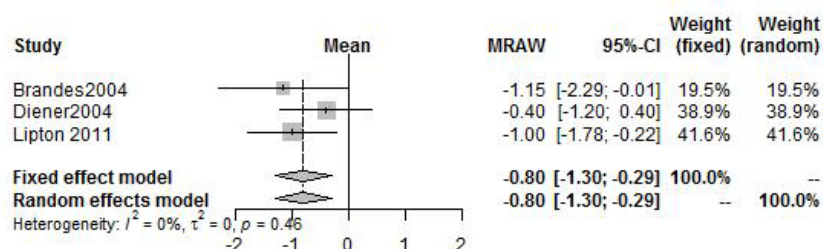
**FIGUR 51 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER**



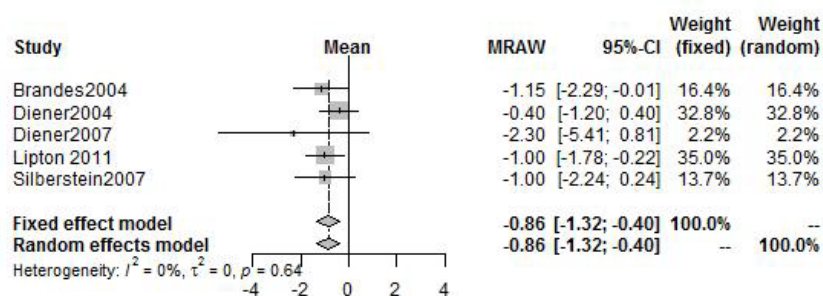
**FIGUR 52 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER**



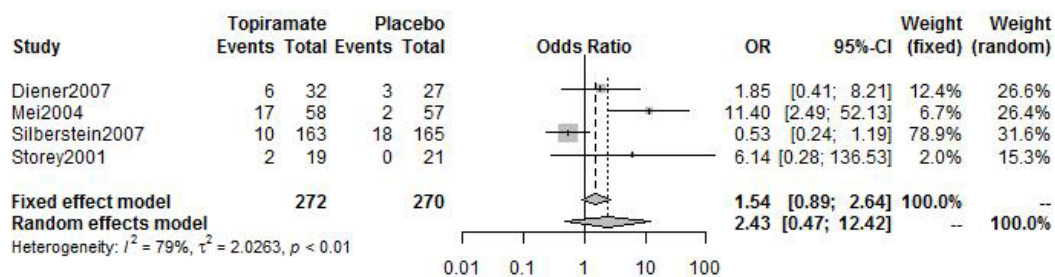
**FIGUR 53 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 6 MÅNEDER**



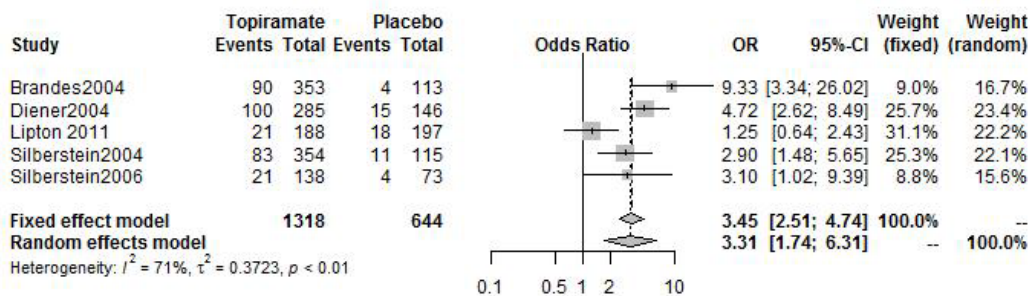
**FIGUR 54 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3+6 MÅNEDER**



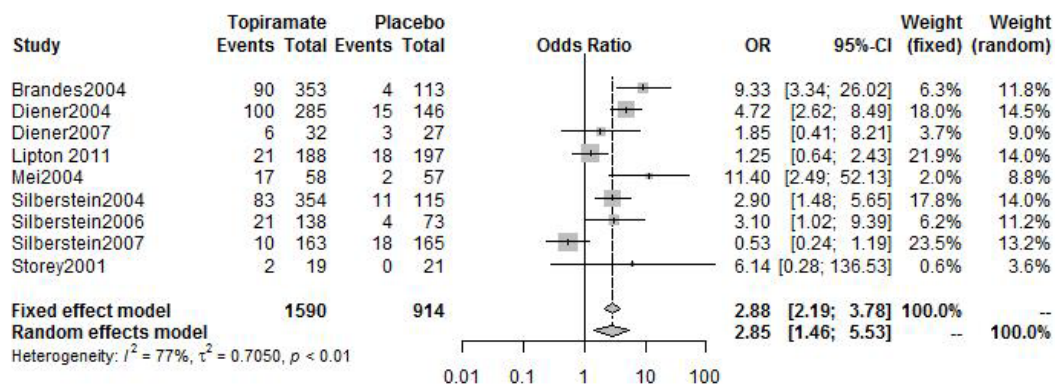
**FIGUR 55 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER**



**FIGUR 56 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 6 MÅNEDER**



**FIGUR 57 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3+6 MÅNEDER**

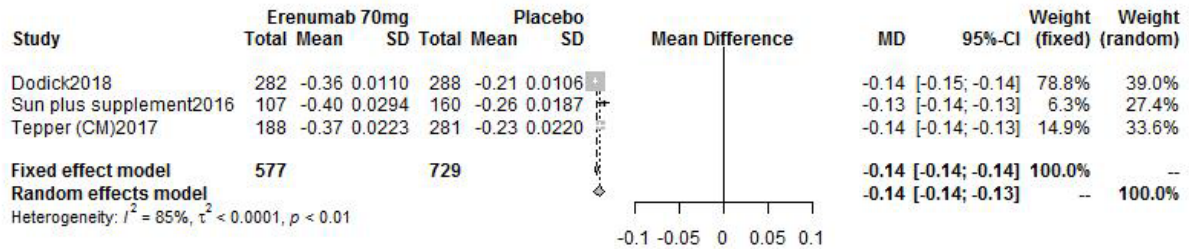




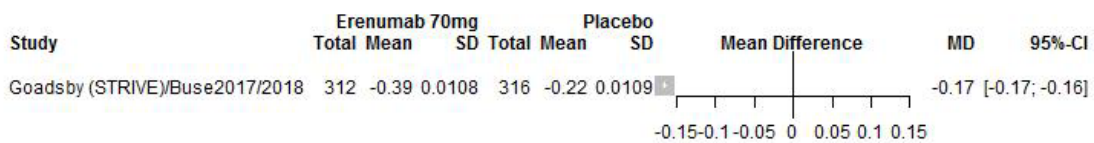


Erenumab 70 mg

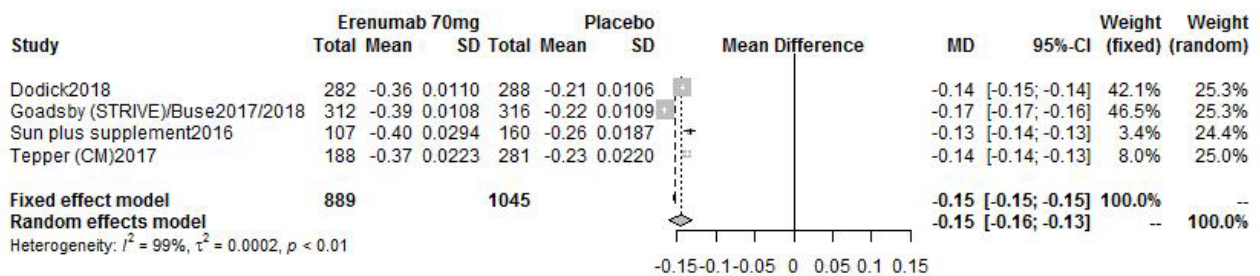
FIGUR 58 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER



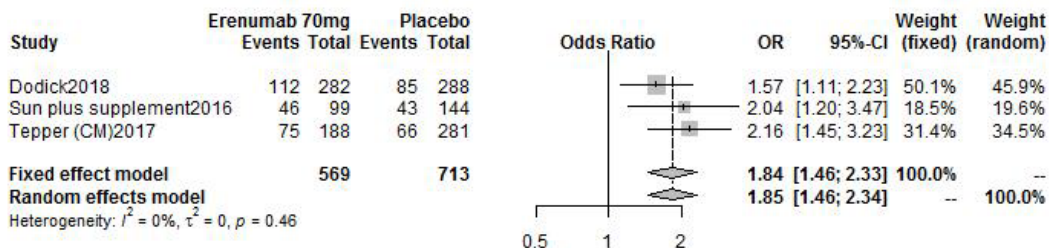
FIGUR 59 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER



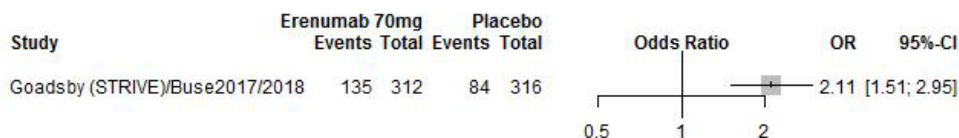
FIGUR 60 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER



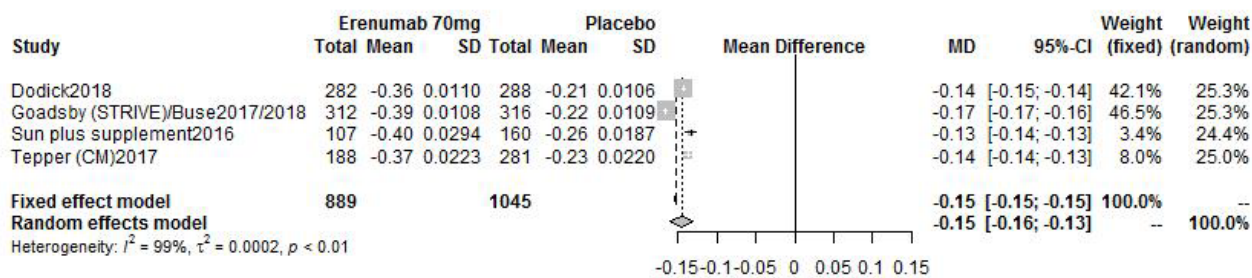
**FIGUR 61 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER**



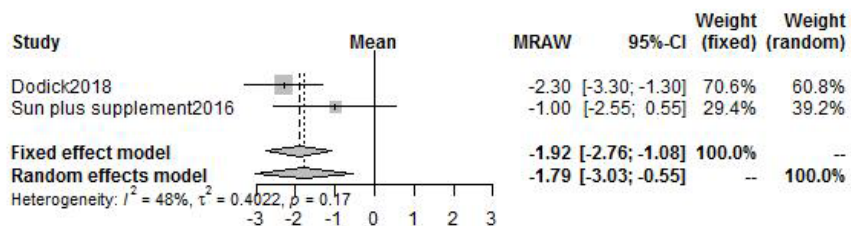
**FIGUR 62 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER**



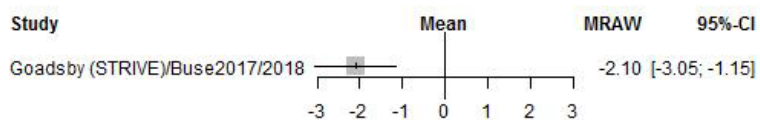
**FIGUR 63 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER**



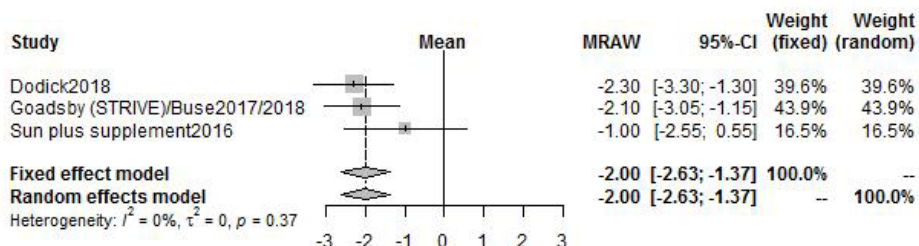
FIGUR 64 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3 MÅNEDER



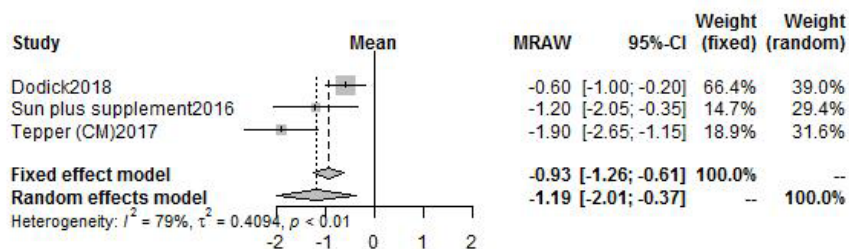
FIGUR 65 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 6 MÅNEDER



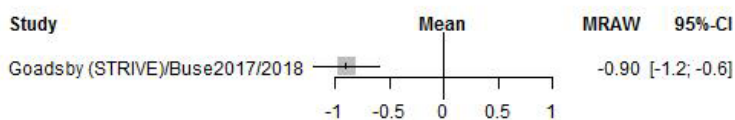
FIGUR 66 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3+6 MÅNEDER



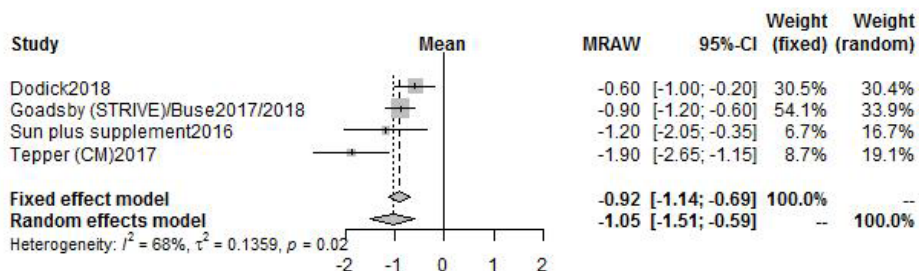
FIGUR 67 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER



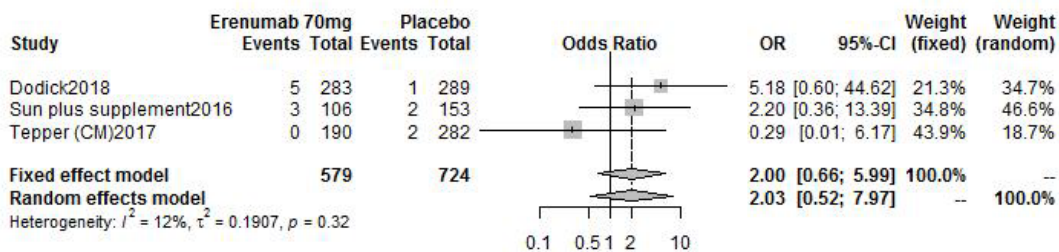
FIGUR 68 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 6 MÅNEDER



FIGUR 69 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3+6 MÅNEDER



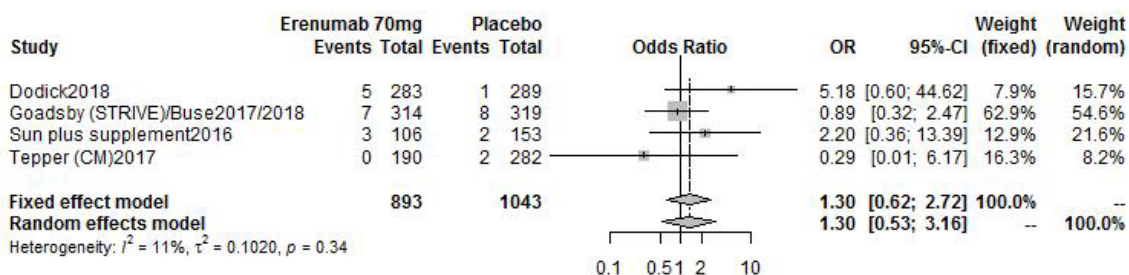
**FIGUR 70 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER**



**FIGUR 71 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 6 MÅNEDER**

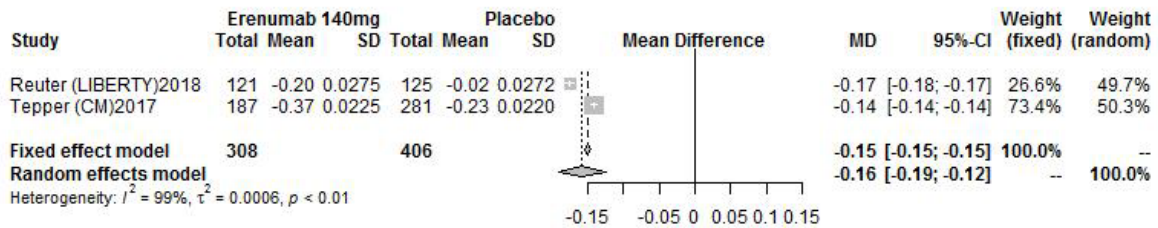


**FIGUR 72 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3+6 MÅNEDER**

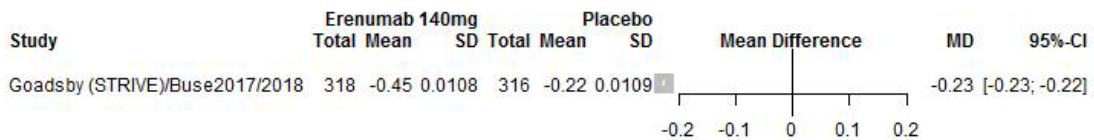


Erenumab 140 mg

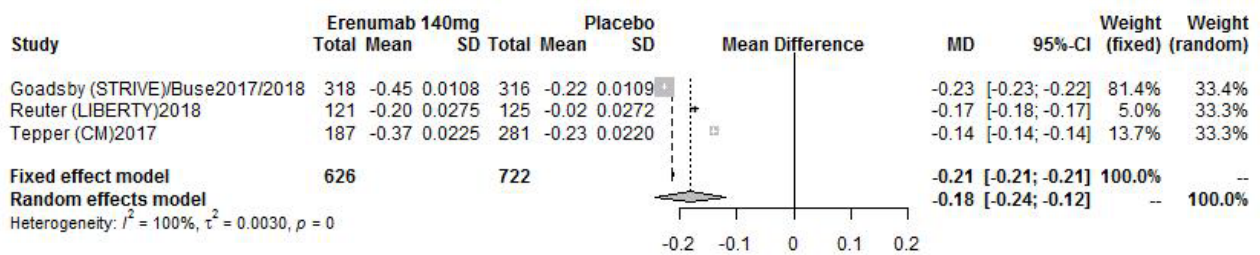
FIGUR 73 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER



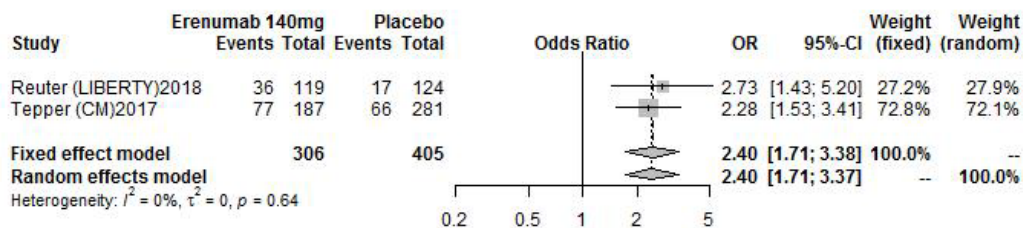
FIGUR 74 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER



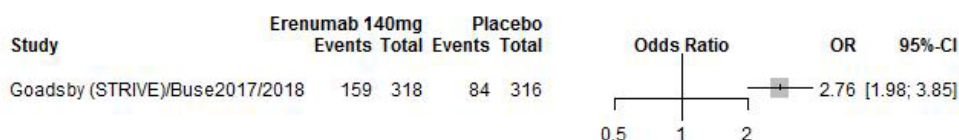
FIGUR 75 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER



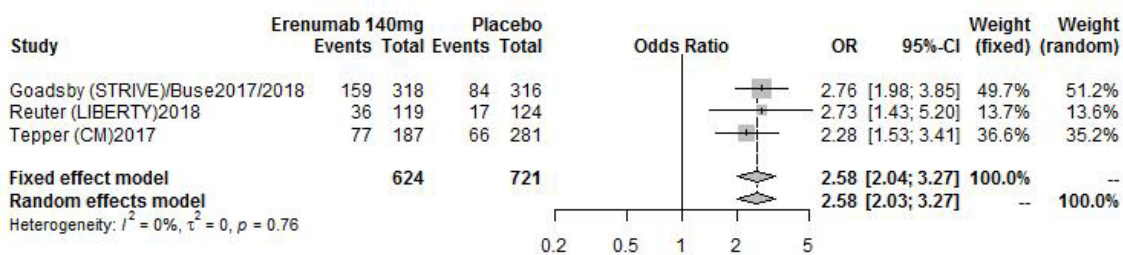
FIGUR 76 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER



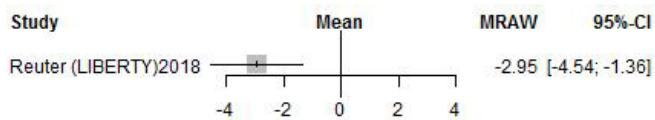
FIGUR 77 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER



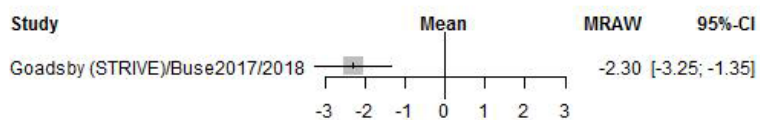
FIGUR 78 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3+6 MÅNEDER



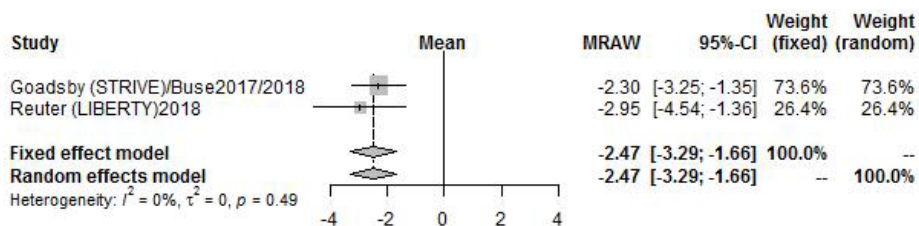
**FIGUR 79 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3 MÅNEDER**



**FIGUR 80 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 6 MÅNEDER**

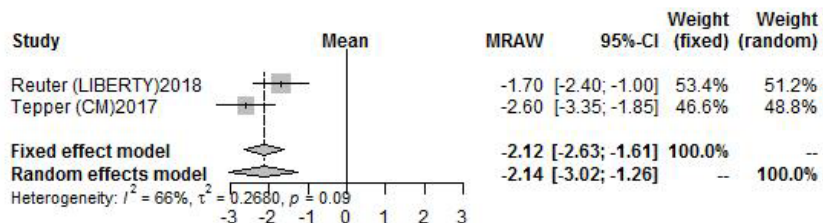


**FIGUR 81 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3+6 MÅNEDER**

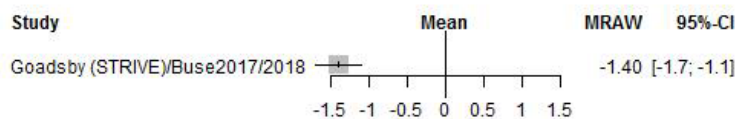




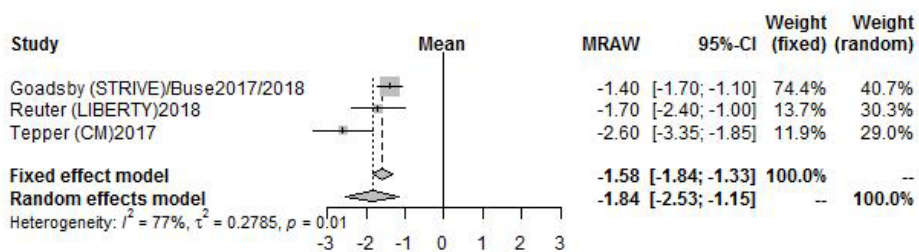
FIGUR 82 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER



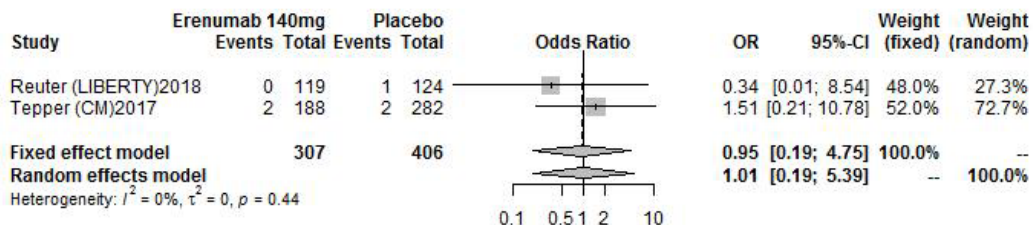
FIGUR 83 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 6 MÅNEDER



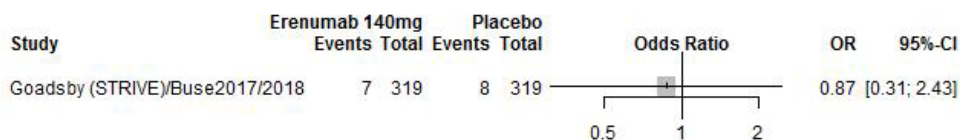
FIGUR 84 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3+6 MÅNEDER



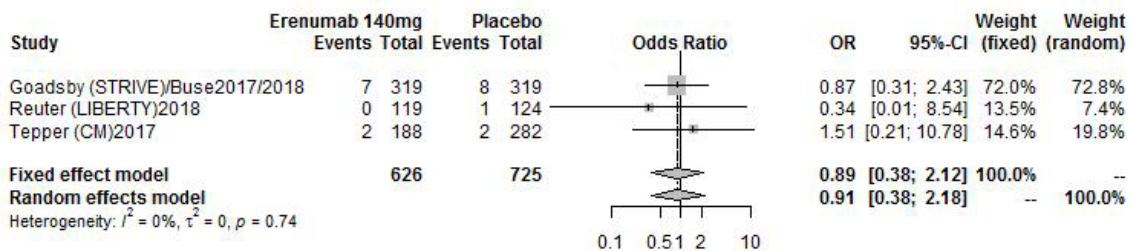
FIGUR 85 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER



FIGUR 86 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 6 MÅNEDER



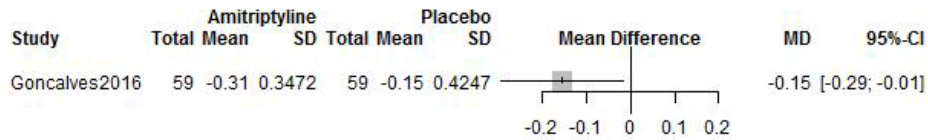
FIGUR 87 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3+6 MÅNEDER



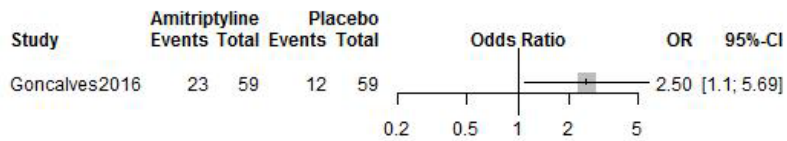
## 8.6.2 Klinisk spørgsmål 2

### Amitriptylin

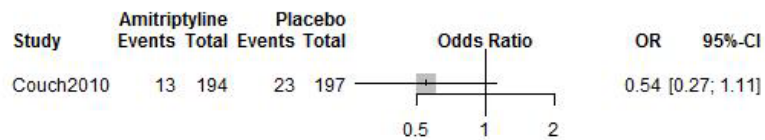
**FIGUR 88** PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



**FIGUR 89** ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER

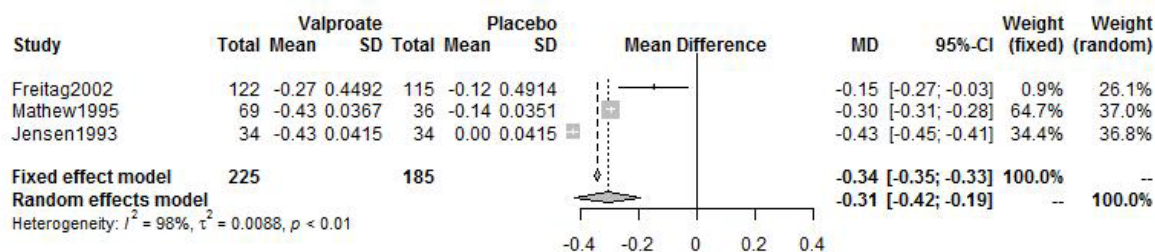


**FIGUR 90** ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER

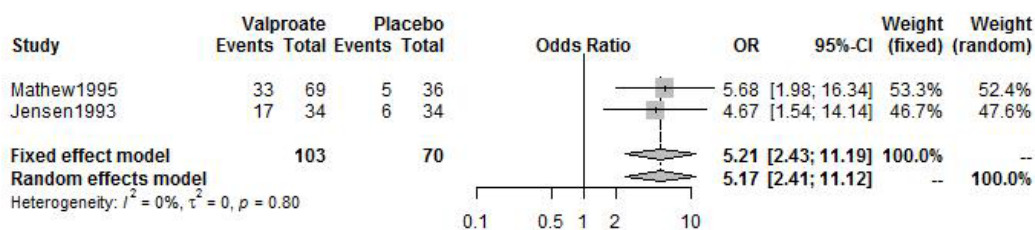


## Valproat

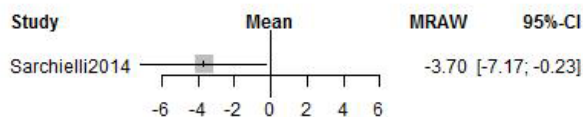
FIGUR 91 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



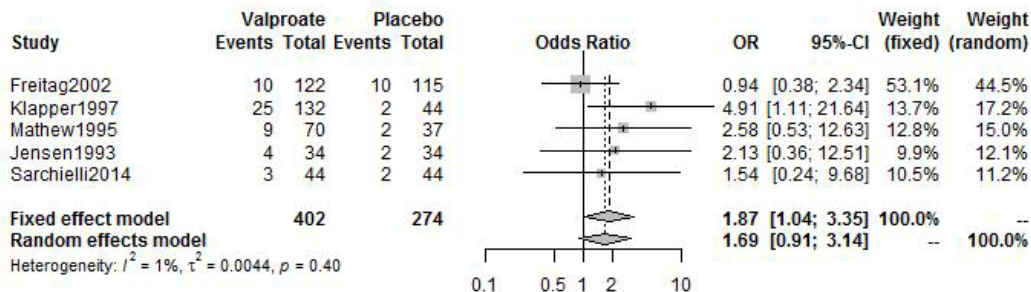
FIGUR 92 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



FIGUR 93 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER

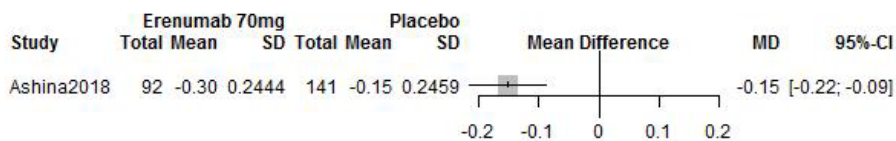


**FIGUR 94 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

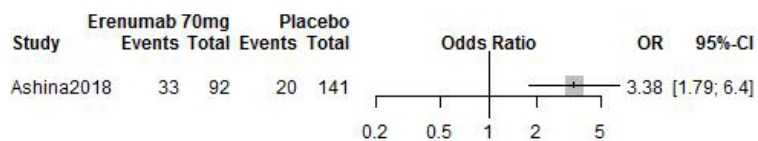


*Erenumab 70 mg*

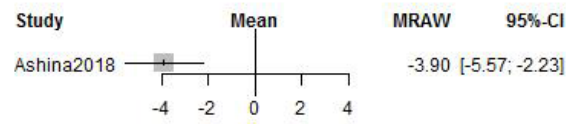
**FIGUR 95 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



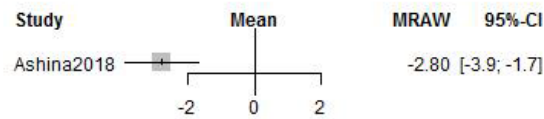
**FIGUR 96 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR ≥ 50% REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



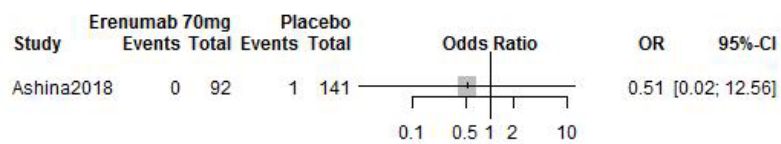
**FIGUR 97 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



**FIGUR 98 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

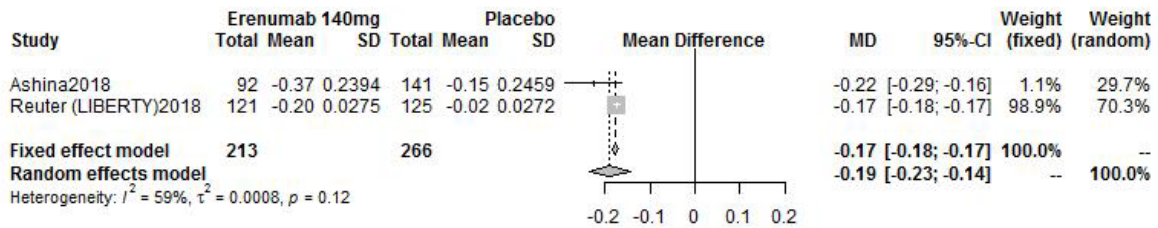


**FIGUR 99 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

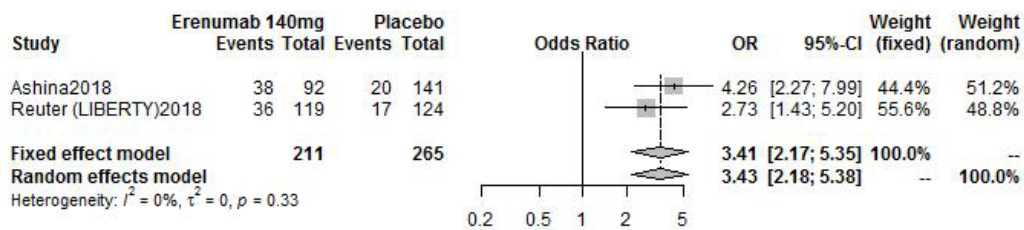


Erenumab 140 mg

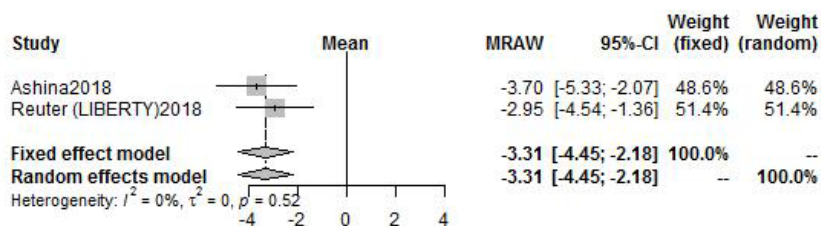
FIGUR 100 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



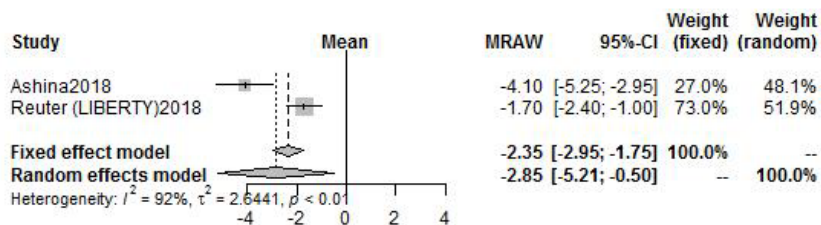
FIGUR 101 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



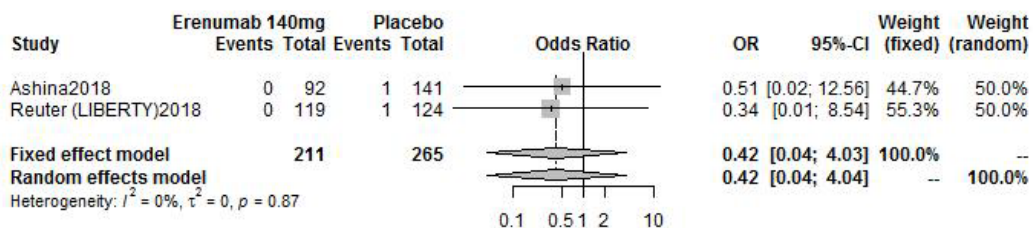
FIGUR 102 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



**FIGUR 103 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



**FIGUR 104 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

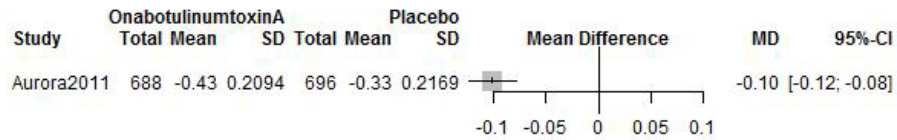




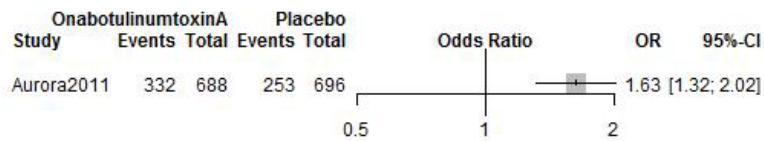
### 8.6.3 Klinisk spørgsmål 3

#### *Botulinum toxin type A (Botox)*

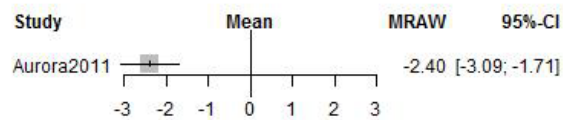
**FIGUR 105 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



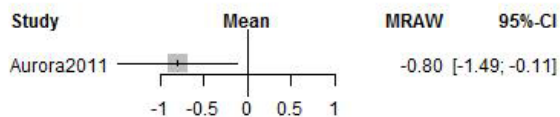
**FIGUR 106 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 6 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



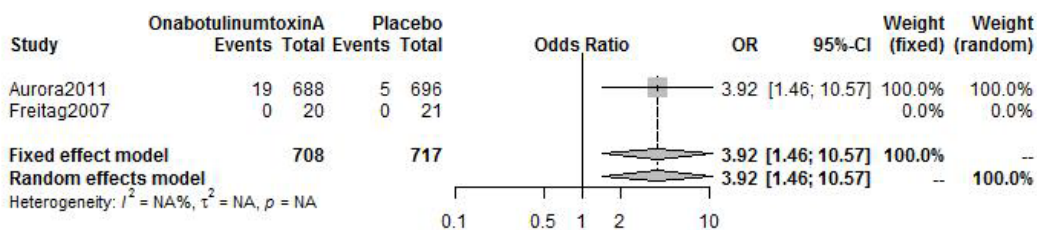
**FIGUR 107 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 6 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



**FIGUR 108 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 6 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

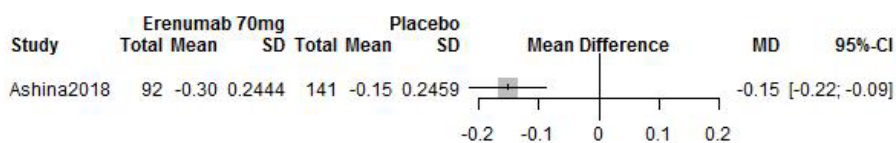


**FIGUR 109 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 6 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

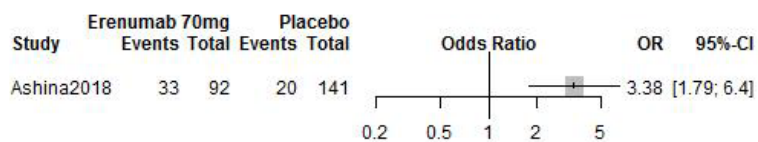


*Erenumab 70 mg*

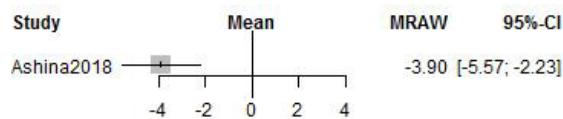
**FIGUR 110 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



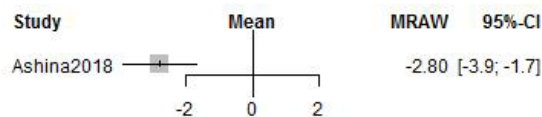
**FIGUR 111 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



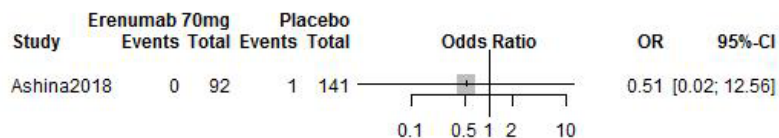
**FIGUR 112 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



**FIGUR 113 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

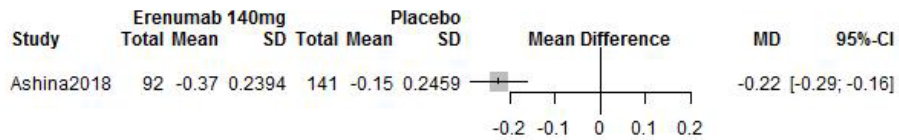


**FIGUR 114 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**

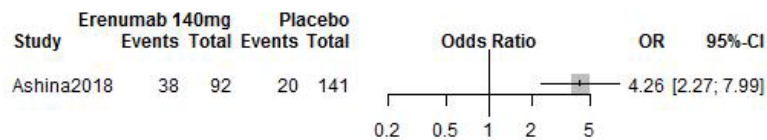


Erenumab 140 mg

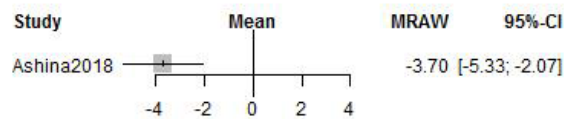
FIGUR 115 PROCENTUEL REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



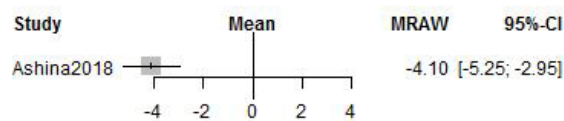
FIGUR 116 ANDEL AF PATIENTPOPULATIONEN, SOM OPNÅR  $\geq 50\%$  REDUKTION AF MÅNEDLIGE MIGRÆNEDAGE, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



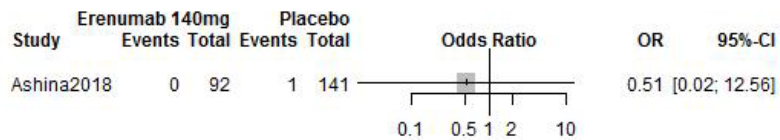
FIGUR 117 GENNEMSNITLIG ÆNDRING FRA BASELINE PÅ HIT-6, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



FIGUR 118 REDUKTION I ANTAL DAGE MED ANFALDSBEHANDLING PR. MÅNED, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER



**FIGUR 119 ANDEL AF PATIENTER SOM OPLEVER BIVIRKNINGER, DER MEDFØRER BEHANDLINGSOPHØR, 3 MÅNEDER/3+6 MÅNEDER**



## 8.7 Appendiks 7: Liste over tabeller og figurer

### Tabeller

Tabel 1 Kontaktinformation .....	8
Tabel 2 Oversigt over lægemidlet[1] .....	8
Tabel 3 Inkluderede fase 2 og 3 studier med erenumab i patienter med episodisk og kronisk migræne.....	15
Tabel 4 Inkluderede studier med propranolol .....	17
Tabel 5 Inkluderede studier med candesartancilextil .....	17
Tabel 6 Inkluderede studier med topiramamat .....	18
Tabel 7 Inkluderede studier med amitriptylin.....	19
Tabel 8 Inkluderede studier med valproat .....	19
Tabel 9 Inkluderede studier med botulinum toxin type A .....	20
Tabel 10 Studieoversigt for klinisk spørgsmål 1 .....	23
Tabel 11 Resultater (Tepper 2017, NCT02066415) .....	27
Tabel 12 Resultater (STRIVE, Goadsby 2017 og Buse 2018, NCT02456740) .....	28
Tabel 13 : Bivirkninger rapporteret i STRIVE studiet under den dobbelt-blinde behandlingsfase .....	29
Tabel 14 Resultater (ARISE, Dodick 2018, NCT02483585) .....	30
Tabel 15 Resultater (LIBERTY, Reuter 2018, NCT03096834) .....	31
Tabel 16 Resultater (Studie 178, Sun 2016, NCT01952574) .....	32
Tabel 17 Resultater (Diener 2004, NCT ikke angivet) .....	33
Tabel 18 Resultater (Diener 1996, NCT ikke angivet) .....	33
Tabel 19 Resultater (Stovner 2014, NCT00884663) .....	34
Tabel 20 Resultater (Stovner 2014, NCT00884663) .....	35
Tabel 21 Resultater (Tronvik 2013, NCT ikke angivet) .....	36
Tabel 22 Resultater (Brandes 2004, NCT ikke angivet) .....	37
Tabel 23 Resultater (Diener 2007, NCT ikke angivet) .....	38
Tabel 24 Resultater (Diener 2004, NCT ikke angivet) .....	39
Tabel 25 Resultater (INTREPID, Lipton 2011, NCT00212810) .....	40
Tabel 26 Resultater (Mei 2004, NCT ikke angivet) .....	40
Tabel 27 Resultater (Silberstein 2007, NCT ikke angivet) .....	41
Tabel 28 Resultater (Silberstein 2006, NCT ikke angivet) .....	42
Tabel 29 Resultater (Silberstein 2004, NCT ikke angivet) .....	43
Tabel 30 Resultater (Storey 2001, NCT ikke angivet) .....	43
Tabel 31 Studieoversigt for klinisk spørgsmål 2 .....	55
Tabel 32 Resultater (Studie 295, Ashina 2018, NCT02066415) .....	58
Tabel 33 Resultater (LIBERTY, Reuter 2018, NCT03096834) .....	59
Tabel 34 Resultater (Couch 2011, NCT ikke angivet) .....	60
Tabel 35 Resultater (Goncalves 2016, NCT ikke angivet) .....	61
Tabel 36 Resultater (Freitag 2002, NCT ikke angivet) .....	62
Tabel 37 Resultater (Jensen 1994, NCT ikke angivet) .....	63
Tabel 38 Resultater (Klapper 1997, NCT ikke angivet) .....	63
Tabel 39 Resultater (Mathew 1995, NCT ikke angivet) .....	64
Tabel 40 Resultater (Sarchielli 2014, NCT ikke angivet) .....	65
Tabel 41 Studieoversigt for klinisk spørgsmål 3 .....	74
Tabel 42 Resultater (Studie 295, Aishina 2018, NCT02066415) .....	77

Tabel 43 Resultater (PREEMPT 1 og 2, Aurora 2011)	78
Tabel 44 Resultater (Freitag 2008, NCT ikke angivet)	79
Tabel 45 Inklusions- og eksklusionskriterier for klinisk spørgsmål 1	96
Tabel 46 Ekskluderede studier (klinisk spørgsmål 1)	98
Tabel 47 Inklusions- og eksklusionskriterier for klinisk spørgsmål 2	101
Tabel 48 Ekskluderede studier (klinisk spørgsmål 2)	103
Tabel 49 Inklusions- og eksklusionskriterier for klinisk spørgsmål 3	105
Tabel 50 Ekskluderede artikler (klinisk spørgsmål 3)	107
Tabel 51 Studie 295 (CM, Tepper 2017)	108
Tabel 52 STRIVE (EM, Goadsby 2017)	111
Tabel 53 ARISE (EM, Dodick 2018)	115
Tabel 54 LIBERTY (EM, Reuter 2018)	117
Tabel 55 Study 178, Phase 2 (EM, Sun 2016)	121
Tabel 56 Diener 2004	123
Tabel 57 Diener 1996	125
Tabel 58 Stovner 2014	127
Tabel 59 Stovner 2014 (se under propranolol)	128
Tabel 60 Tronvik 2003	128
Tabel 61 Brandes 2004	129
Tabel 62 Diener 2007	131
Tabel 63 Diener 2004 (se under propranolol)	133
Tabel 64 Lipton 2011	133
Tabel 65 Mei 2004	134
Tabel 66 Silberstein 2007	135
Tabel 67 Silberstein 2006	136
Tabel 68 Silberstein 2004	138
Tabel 69 Storey 2001	139
Tabel 70 Couch 2011	140
Tabel 71 Goncalves 2016	141
Tabel 72 Freitag 2002	143
Tabel 73 Jensen 1994	145
Tabel 74 Klapper 1997	146
Tabel 75 Mathew 1995	148
Tabel 76 Sarchielli 2014	150
Tabel 77 Aurora 2010. PREEMPT 1	151
Tabel 78 Diener 2010. PREEMPT 2	154
Tabel 79 Freitag 2008	156
Tabel 80 Resultater til klinisk spørgsmål 1: Erenumab 70 mg vs Candesartan	160
Tabel 81 Resultater til klinisk spørgsmål 1: Erenumab 140 mg vs Candesartan	161
Tabel 82 Resultater til klinisk spørgsmål 1: Erenumab 70 mg vs Propranolol	162
Tabel 83 Resultater til klinisk spørgsmål 1: Erenumab 140 mg vs Propranolol	163
Tabel 84 Resultater til klinisk spørgsmål 1: Erenumab 70 mg vs Topiramate	164
Tabel 85 Resultater til klinisk spørgsmål 1: Erenumab 140 mg vs Topiramate	165
Tabel 86 Resultater til klinisk spørgsmål 2: Erenumab 70 mg vs Amitriptylin	167
Tabel 87 Resultater til klinisk spørgsmål 2: Erenumab 140 mg vs Amitriptylin	168
Tabel 88 Resultater til klinisk spørgsmål 2: Erenumab 70 mg vs Valproat	169

Tabel 89 Resultater til klinisk spørgsmål 2: Erenumab 140 mg vs Valproat.....	170
Tabel 90 Resultater til klinisk spørgsmål 3: Erenumab 70 mg vs Botox .....	171
Tabel 91 Resultater til klinisk spørgsmål 3: Erenumab 140 mg vs Botox .....	172
Tabel 92 Erenumab sammenlignet med metoprolol, propranolol, candesartan, lisinopril og topiramet med fokus på bivirkninger etc. (fra Lægemiddelstyrelsens produktresuméer) .....	173
Tabel 93 Erenumab sammenlignet med amitriptylin, nortriptylin og valproat med fokus på bivirkninger etc. (fra Lægemiddelstyrelsens produktresuméer).....	208
Tabel 94 Erenumab sammenlignet med botulinum type A toxin med fokus på bivirkninger etc. (fra Lægemiddelstyrelsens produktresuméer) .....	236
Tabel 95 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	246
Tabel 96 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	248
Tabel 97 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	250
Tabel 98 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	252
Tabel 99 Antagede hændelsesrater .....	253
Tabel 100 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	256
Tabel 101 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	257
Tabel 102 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	259
Tabel 103 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	260
Tabel 104 Antagede hændelsesrater .....	261
Tabel 105 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	262
Tabel 106 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	264
Tabel 107 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	265
Tabel 108 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	267
Tabel 109 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type .....	268
Tabel 110 Antagede hændelsesrater .....	269

## Figurer

Figur 1 Præparater til profylaktisk behandling af migræne (promedicin.dk).....	11
Figur 2 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage (klin. spg. 1) .....	45
Figur 3 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage (klin. spg. 1) .....	46
Figur 4 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned (klin. spg. 1) .....	46
Figur 5 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør (klin. spg. 1) .....	47
Figur 6 Resultater vedrørende effekt og tolerabilitet i MAIC analysen med erenumab og topiramet 100 mg .....	48
Figur 7 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage (klin. spg. 2) .....	67
Figur 8 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage (klin. spg. 2) .....	67
Figur 9 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned (klin. spg. 2) .....	68
Figur 10 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør (klin. spg. 2) .....	68
Figur 11 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage (klin. spg. 3) .....	81
Figur 12 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage (klin. spg. 3) .....	81
Figur 13 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6 (klin. spg. 3) .....	82
Figur 14 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned (klin. spg. 3) .....	82



Figur 15 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør (klin. spg. 3)	83
Figur 16 Effekresultater i MAIC analysen med erenumab og botulinum toxin type A	84
Figur 17 Behandlingsophør i MAIC analysen med erenumab og botulinum toxin type A	84
Figur 18 Prismadiagram for klinisk spørgsmål 1	97
Figur 19 Prismadiagram for klinisk spørgsmål 2	102
Figur 20 Prismadiagram for klinisk spørgsmål 3	106
Figur 21 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	246
Figur 22 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	248
Figur 23 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	250
Figur 24 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	252
Figur 25 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	255
Figur 26 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	257
Figur 27 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	258
Figur 28 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	260
Figur 29 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	262
Figur 30 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	263
Figur 31 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	265
Figur 32 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	266
Figur 33 Resultater fra samtlige komparative analyser på tværs af studie-varighed og model-type	268
Figur 34 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder	270
Figur 35 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder	270
Figur 36 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder	270
Figur 37 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder	271
Figur 38 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder	271
Figur 39 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder	271
Figur 40 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder	272
Figur 41 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder	272
Figur 42 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder	272
Figur 43 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 6 måneder/3+6 måneder	273
Figur 44 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder	273
Figur 45 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 6 måneder	273
Figur 46 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3+6 måneder	274
Figur 47 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder	274
Figur 48 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder	274
Figur 49 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder	274
Figur 50 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder	275
Figur 51 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder	275
Figur 52 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder	275
Figur 53 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 6 måneder	276

Figur 54 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3+6 måneder .....	276
Figur 55 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder .....	276
Figur 56 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 6 måneder .....	277
Figur 57 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3+6 måneder ....	277
Figur 58 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder .....	279
Figur 59 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder .....	279
Figur 60 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder .....	279
Figur 61 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder .....	280
Figur 62 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder .....	280
Figur 63 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder .....	280
Figur 64 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3 måneder.....	281
Figur 65 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 6 måneder.....	281
Figur 66 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3+6 måneder.....	281
Figur 67 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder .....	282
Figur 68 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 6 måneder .....	282
Figur 69 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3+6 måneder .....	282
Figur 70 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder .....	283
Figur 71 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 6 måneder .....	283
Figur 72 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3+6 måneder ....	283
Figur 73 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder .....	284
Figur 74 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder .....	284
Figur 75 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder .....	284
Figur 76 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder .....	285
Figur 77 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder .....	285
Figur 78 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3+6 måneder .....	285
Figur 79 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3 måneder.....	286
Figur 80 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 6 måneder.....	286
Figur 81 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3+6 måneder.....	286
Figur 82 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder .....	287
Figur 83 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 6 måneder .....	287
Figur 84 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3+6 måneder .....	287
Figur 85 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder .....	288
Figur 86 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 6 måneder .....	288
Figur 87 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3+6 måneder ....	288
Figur 88 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	289
Figur 89 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	289
Figur 90 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder .....	289
Figur 91 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	290

Figur 92 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	290
Figur 93 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder/3+6 måneder .....	290
Figur 94 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder .....	291
Figur 95 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	291
Figur 96 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	291
Figur 97 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3 måneder/3+6 måneder .....	292
Figur 98 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder/3+6 måneder .....	292
Figur 99 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder .....	292
Figur 100 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	293
Figur 101 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	293
Figur 102 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3 måneder/3+6 måneder .....	293
Figur 103 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder/3+6 måneder .....	294
Figur 104 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder .....	294
Figur 105 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder/3+6 måneder .....	295
Figur 106 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 6 måneder/3+6 måneder .....	295
Figur 107 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 6 måneder/3+6 måneder .....	295
Figur 108 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 6 måneder/3+6 måneder .....	296
Figur 109 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 6 måneder/3+6 måneder .....	296
Figur 110 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	296
Figur 111 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	297
Figur 112 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3 måneder/3+6 måneder .....	297
Figur 113 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder/3+6 måneder .....	297
Figur 114 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder .....	297
Figur 115 Procentuel reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	298
Figur 116 Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage, 3 måneder/3+6 måneder .....	298
Figur 117 Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6, 3 måneder/3+6 måneder .....	298
Figur 118 Reduktion i antal dage med anfaldsbehandling pr. måned, 3 måneder/3+6 måneder .....	298
Figur 119 Andel af patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, 3 måneder/3+6 måneder .....	299

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

Handelsnavn	Aimovig
Generisk navn	Erenumab
Firma	Novartis Healthcare A/S
ATC-kode	N02CX07
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof, som blokerer CGRP-receptoren og medfører normalisering af den CGRP-inducerede vasodilation, reduktion af CGRP-induceret neurogen inflammation og hæmning af smertetransmission via nervus trigeminus.
Administration/dosis	70 eller 140 mg subkutan hver fjerde uge.
EMA-indikation	Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage.
Godkendelsesdato	10. december 2018
Offentliggørelsesdato	10. december 2018
Dokumentnummer	35128
Versionsnummer	1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund .....	4
2.1	Nuværende behandling .....	4
2.2	Erenumab .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	6
3.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	7
3.4	Valg af effektmål .....	7
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	13
6	Referencer.....	15
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
8	Bilag: Tabel 1 .....	17

## Forkortelser

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

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

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

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af erenumab som mulig standardbehandling af patienter med migræne. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende erenumab modtaget den 8. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af erenumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem erenumab og gældende standardbehandling med både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

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

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

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

Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom [1,2]. Der er flere kvinder end mænd, der lider af migræne. Studier viser, at mellem 24-32 % af alle danske kvinder og mellem 5-17 % af alle danske mænd oplever migræne mindst én gang i deres liv [1]. Langt de fleste migrænepatienter bliver behandlet i primærsektoren, men ved utilfredsstillende behandlingseffekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklínik/-center på sygehuset. Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter, der bliver behandlet for migræne på de danske hospitaler, er i omegnen af ca. 5.000-6.000 patienter, men at der ikke findes endelige opgørelser over totalt antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklínikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne (jf. afsnit 2.1) for forebyggende migrænebehandling.

### 2.1 Nuværende behandling

Medicinsk behandling af migræne inddeles i anfaldsbehandling (smertestillende og kvalmestillende) og forebyggende behandling. Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald til patienter, der har mindst to svære migræneanfald pr. måned med dårlig effekt af

anfaldsmedicin og heraf forringet livskvalitet [3]. Forebyggende behandling er succesfuld, når patienten oplever forbedret livskvalitet samt fald i migrænenes hyppighed og sværhedsgrad. Mange patienter oplever spontan forbedring over tid. Det er derfor meget individuelt, hvor lang tid en patient har brug for profylaktisk behandling, og nuværende kliniske anbefalinger tilsiger derfor, at medicinen forsøges afsluttet hver 6-12 måned for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen [3]. Det er vigtigt at notere, at der findes en del patienter, som har såkaldt ”medicinoverforbrugshovedpine” (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende), hvor behandlingen først og fremmest består af udtrapning af deres medicinoverforbrug og ikke yderligere tillæg af forebyggende behandling.

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

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

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

Ved behandlingssvigt (enten i form af suboptimal effekt eller uacceptable bivirkninger) eller kontraindikationer tilbydes patienterne typisk behandling med Amitriptylin eller Valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt Botox – som andetvalgslægemidler. Ved behandlingssvigt/kontraindikationer mod andetvalgslægemidlerne kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt pga. mindre gunstig bivirkningsprofil, f.eks. Lamotrigin og Pizotifen.

## 2.2 Erenumab

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

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



### 3 Kliniske spørgsmål

I det følgende er der formuleret tre kliniske spørgsmål. De første to spørgsmål vedrører **både** patienter med episodisk og kronisk migræne. Det tredje spørgsmål vedrører **kun** patienter med kronisk migræne.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

##### *Population*

Patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned.

##### *Intervention*

Erenumab som 70 mg eller 140 mg subkutan hver 4. uge.

##### *Komparator*

- Betablokkere (Metoprolol/Propranolol)
- Lisinopril
- Candesartancilexetil
- Topiramat

Erenumab er specifikt udviklet til forebyggende behandling af migræne og er det første lægemiddel, der har fået EMAs indikation til forebyggende behandling af patienter med  $\geq 4$  migræne dage/måned. Der fremgår af EMAs indikation ingen yderligere krav vedrørende tidligere forsøg med anden forebyggende behandling. Det er derfor fagudvalgets vurdering, at man meget let vil kunne se en tendens til ordination af erenumab til patienter, der opfylder kriteriet for indsætning af forebyggende behandling uden nødvendigvis tidligere at have prøvet anden eksisterende behandling. Selvom den eksisterende behandling ikke er specielt udviklet til migræne, så er der her tale om en veletableret behandling, som er blevet anvendt i mange år i Danmark. Derfor vurderer fagudvalget, at det er nødvendigt at belyse, hvorvidt erenumab har en fordel over for allerede eksisterende behandling.

##### *Effektmål*

Se tabel 1.

#### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

##### *Population*

Patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger.

##### *Intervention*

Erenumab som 70 mg eller 140 mg subkutan hver 4. uge.

##### *Komparator*

TCA (amitriptylin/nortriptylin).

Valproat.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

Formuleringen af dette kliniske spørgsmål er baseret på firmaets ønske om vurdering af erenumab til patienter, der har oplevet behandlingssvigt af mindst to forebyggende behandlinger. Fagudvalget er enig med firmaet i relevansen af dette spørgsmål, da de forventer et stort behandlingspotentiale blandt disse patienter.

### 3.3 Klinisk spørgsmål 3

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

#### *Population*

Patienter der har kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage/måned hvoraf mindst 8 dage er med migræne), og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger.

#### *Intervention*

Erenumab som 70 mg eller 140 mg subkutan hver 4. uge.

#### *Komparator*

Botox.

#### *Effektmål*

Se tabel 1.

### 3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Table 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
<b>For både episodisk og kronisk migræne patienter:</b>				
Frekvens af migrænedage	<i>Kritisk</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	10 %-point
	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	5 %-point
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	-1,5 point for patienter med episodisk migræne -2,3 point for patienter med kronisk migræne
Anfalds-sværhedsgrad	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	10 %-point
Bivirkninger	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Kvalitativ vurdering
<b>Kun for patienter med kronisk migræne:</b>				
Frekvens af hovedpinedage	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Procentuel reduktion af månedlige hovedpinedage (non-migræne)	10 %-point

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Den minimale opfølgningstid til vurdering af forebyggende migrænebehandling er 3 måneder, hvilket skyldes, at man i klinisk praksis normalt venter 3 måneder, inden man vurderer behandlingsresponsen hos den enkelte patient. Den samlede kliniske merværdi af erenumab baseres på længst mulig opfølgningstid.

### Anfaldsfrekvens

Et af de primære behandlingsmål med forebyggende behandling er at reducere frekvensen af migræneanfald. Fagudvalget vil vurdere erenumabs effekt på anfaldsfrekvens ved at se på migrænedage pr. måned og  $\geq 50\%$  responderrate. Begge er mål for anfaldsfrekvens, men supplerer hinanden da migrænedage pr. måned vil udtrykke den gennemsnitlige reduktion af migrænedage, mens responderraten vil vise, om en eventuel reduktion i antallet af migrænedage vil gavne en større eller mindre andel af patientpopulationen, samt om der kan opnås en forbedring af migræne uden nødvendigvis symptomfrihed hos den enkelte patient.

### *Migrænedage pr. måned*

En ”migrænedag” er et effektmål i studier, der undersøger forebyggende migrænebehandling og er defineret som en dag med et migræneanfald, der varer mindst 4 timer [6]. Forebyggende migrænebehandling tilbydes normalt til patienter, der har mindst 2 anfald per. måned. Ofte har patienter, der henvises til neurologiske specialcentre pga. migræne, dog en højere frekvens af migrænedage pr. måned, og det er derfor relevant at undersøge, om erenumab kan reducere antal migrænedage pr. måned. Idet der er stor variation blandt migrænepatienter i antal migrænedage/måned, fastsættes den mindste klinisk relevante forskel i procentuel forskel i stedet for i absolutte tal. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring vurderes den eksisterende standardbehandling at reducere migrænedage pr. måned med ca. 30-40 %. Fagudvalget vurderer dette som et kritisk effektmål og mener, at en yderligere reduktion på 10 %-point i antal migrænedage i forhold til, hvad der kan opnås med eksisterende behandlingsmuligheder, opfattes som klinisk relevant.

### *Migræneanfald ( $\geq 50$ % responderrate)*

En ” $\geq 50$  responderrate” er et udtryk for andelen af patienter, der opnår minimum en halvering af deres migrænedage [5]. Migrænesymptomer kan være meget invaliderende for patienten, og det er mange gange svært at opnå fuldstændig symptomfrihed uden meget generende medicinbivirkninger. Patienterne er i øvrigt ofte i den skole-eller erhvervsaktive alder, hvor migræne kan medføre et betydeligt fravær. Effektmålet er traditionelt blevet brugt til at beskrive andelen af patienter, der opnår forbedring (minimum halvering) af migrænedage uden nødvendigvis at opnå fuldstændig sygdomsfrihed. Det er fagudvalgets erfaring, at der opnås ca. 40 % i andel patienter, som opnår mindst en halvering i deres migrænedage med de gængse lægemidler. Det er fagudvalgets vurdering, at en yderligere øgning af andelen af disse patienter med 5 %-point er klinisk relevant.

### **Livskvalitet (Headache Impact Test)**

Livskvalitet er et centralt effektmål for migrænepatienter og betragtes af fagudvalget som et kritisk effektmål. Der er udviklet flere spørgeskemaer specifikt til vurdering af livskvaliteten hos migrænepatienter, herunder ”The Head Impact Test”, også kaldet HIT-6. HIT-6 er et valideret spørgeskema [8] og består af 6 spørgsmål. I spørgeskemaet vurderes patientens ”arbejdsdygtighed” over de seneste 4 uger. Der indgår 6 spørgsmål, der måler frekvensen af svær hovedpine, hovedpine som begrænser den daglige aktivitet, ønske om at lægge sig ned under hovedpineepisoden, træthed relateret til hovedpine, irritabilitet pga. hovedpine samt koncentrationsbesvær pga. hovedpine. Scoringssystemet er fra 36-78; højere scoring indikerer sværere symptomer. Dette spørgeskema er et af de mest kendte blandt danske patienter. I litteraturen er der angivet mindste klinisk relevante forskelle på hhv. -2,3 point for patienter med kronisk migræne og -1,5 for patienter med episodisk migræne [9-10].

### **Forbrug af anfaldsbehandling**

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles en forebyggende behandlingseffektivitet ved reduktion af sværhedsgraden af migræne [6]. Da et migræneanfald kan have forskellige sværhedsgrader i løbet af samme anfald (f.eks. mild i starten, stigende til moderat/svær og atter faldende til mild), er det svært at måle på sværhedsgraden direkte, da det afhænger af, hvornår under migræneanfaldet patienten bliver bedt om at gradere sit migræneanfald. Det har derfor været traditionen at anvende forbrug af smertestillende medicin som et surrogatmål, der indikerer, at et migræneanfald har mindst en moderat intensitet. Det skal her også nævnes, at forbrug af smertebehandling er meget relevant i forhold til, at selve de smertestillende lægemidler indebærer en risiko for bivirkninger, herunder overforbrugshovedpine. Derfor er en reduktion af forbrug af smertestillende behandling ønskværdig. Fagudvalget vurderer, at en 10 %-point-reduktion i forbrug af anfaldsbehandling er klinisk relevant.

### **Bivirkninger**

Det er velkendt, at forebyggende behandling af migræne med de gængse lægemidler må afbrydes mange

gange på grund af bivirkninger [6], herunder bivirkninger som i væsentlig grad påvirker patientens livskvalitet og medfører skift til andet præparat. Fagudvalget vurderer således, at en 5 %-points reduktion af bivirkninger, der medfører behandlingsophør, er relevant.

Herudover ønsker fagudvalget en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved forebyggende migrænebehandling, herunder sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

#### **Hovedpinedage pr. måned (non-migræne) (kun for patienter med kronisk migræne)**

Patienter med kronisk migræne har  $\geq 15$  hovedpinedage om måneden, heraf mindst 8 dage som migrænehovedpine. Disse patienter har således et betydeligt antal dage med andre non-migrænehovedpineformer, oftest spændingshovedpine. Kun enkelte lægemidler, der bruges som forebyggende behandling ved migræne, har, foruden effekten på antallet af migrænedage, også en direkte effekt på reduktion af anden non-migrænehovedpine. Effekten kan for andre lægemidler dog være indirekte, således at en reduktion i antal migrænedage medfører en forbedring af migræne og dermed også en reduktion af øvrig non-migrænehovedpine. Ved monitorering af behandlingseffekt af den forebyggende behandling hos patienter med kronisk migræne er det derfor et centralt element at vurdere effekten af den forebyggende behandling på øvrig non-migrænehovedpine. Fagudvalget vurderer, at en yderligere 10 %'s reduktion i antal hovedpinedage i forhold til den gængse behandling hos patienter med kronisk migræne opfattes som klinisk relevant.

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Søgetermer*

Der skal laves en separat søgning for hvert af de kliniske spørgsmål. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Ansøger kan vælge at tillægge søgetermer, som tager højde for studietyper/publikationstyper, f.eks. ved brug af validerede søgefiltre såsom Cochranes RCT-filtre.

**Klinisk spørgsmål 1**

<p><b>[erenumab, Aimovig]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[migraine prophylaxis]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[propranolol, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[metoprolol, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[lisinopril, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[candesartancilexetil, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[topiramate, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

**Klinisk spørgsmål 2:**

<p><b>[erenumab, Aimovig]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[migraine prophylaxis]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[amitriptylin, &lt;handelsnavn&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[nortriptylin, &lt;handelsnavn&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[valproat, &lt;handelsnavn&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

**Klinisk spørgsmål 3:**

<p><b>[erenumab, Aimovig]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[migraine prophylaxis]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[Botulinum type A toxin, &lt;handelsnavne&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

**Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser, jf. de tre kliniske spørgsmål. Der skal således udarbejdes separate PRISMA-flowdiagrammer for udvælgelse af litteratur i henhold til de tre kliniske spørgsmål. Der ekskluderes først på titel- og abstraktniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstraktniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Eksklusionskriterier:

- *Andre studiedesign end RCT*
- *Studier med andre populationer end de valgte*
- *Studier der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.*

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol)



samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med placebo i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

Der ønskes udelukkende en direkte sammenligning af erenumab i forhold til de nævnte komparatorer eller en indirekte sammenligning af erenumab og de nævnte komparatorer ved brug af placebo kontrollerede studier. Der ønskes således ikke en indbyrdes sammenligning af komparatorerne.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser, syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemåde (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

## 6 Referencer

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. København; 2015 dec.
2. Bendtsen L, Møller Hansen J, Maargaard R. Migræne [internet]. Pro.medicin. 2018 [citeret 16. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318362>
3. Dansk Hovedpine Selskab. Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010.
4. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Erenumab. 2018.
5. Evers s, afra J, frese a, et al. efns guideline on the drug treatment of migraine - report of an efns task force. eur J neurol 2006;13:560-72.
6. Tfelt-Hansen et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. 2012.
7. SST. Migrænebehandling (2015). <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsladet/2015/rationel-farmakoterapi-1,-2015/migraenebehandling>
8. Yang et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. Cephalgia 2010.
9. Smelt et al. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalgia 2014.
10. Coeytaux et al. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. Journal of clinical epidemiology, 2006.

## 7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 2100 København Ø  + 45 70 10 36 00  <a href="mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk">medicinraadet@medicinraadet.dk</a>
<b>Sekretariatets arbejdsgruppe:</b> Nour Al-Hussainy (projekt- og metodeansvarlig) Jesper Skov Neergaard (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

## 8 Bilag: Tabel 1

(Markeret med rød = "off-label")

	Dansk Hovedpine Selskab (2010)	Dansk Neurologisk Selskab (2016)	SST (2015)	Pro.medicin.dk
1.Valg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg eller propranolol 40-240 mg)  - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg eller <b>valproat 500-1800 mg</b> )  - Flunarizin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)  - <b>Candesartan 16-32 mg</b>  - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, <b>valproat 500-1.800 mg</b> )  - Flunarizin 5-10 mg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)  - <b>Candesartan 16 mg</b>  - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, <b>valproat 500-1.800 mg</b> )  - Flunarazin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)
2.Valg	- Amitriptylin 10-100 mg - <b>Naproxen 500 x2</b> - <b>Bisoprolol 5-10 mg</b>	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- <b>Candesartan 16 (24-32 mg)</b>
3.Valg	- <b>Candesartan 16 mg</b> - <b>Lisinopril 20 mg</b> - Pizotifen 1,5-3 mg - <b>6 andre "off-label"</b>	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, <b>valproat 500-1.800 mg</b> )  - Flunarizin 5-10 mg
Andre		- Botox (ved kronisk migræne)	- Amitriptylin - <b>Naproxen</b> - <b>Lisinopril</b> - <b>Riboflavin</b> - <b>Coenzym Q10</b> - Pizotifen	

	IRF (2009)
Rekommanderet	<b>Candesartan 16 mg</b> <b>Lisinopril 20 mg</b> Metoprolol 150 mg Propranolol 160 mg
Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde	Flunarizin 10 mg <b>Naproxen 1.000 mg</b> Pizotifen 1,5 mg Topiramate 100 mg <b>Valproat 100 mg</b>
Ikke anbefaleret	Clonidin

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-terapi 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)