

# Medicinrådets vurdering vedrørende galcanezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne

## **Om Medicinrådet**

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

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

## **Om vurderingsrapporten**

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

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

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

Godkendt af Medicinrådet 23. september 2020

Dokumentnummer 84390

Versionsnummer 1.0

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

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

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

Sprog: dansk

Format: pdf

## Indhold

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

## 1 Medicinrådets konklusion

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

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

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

### Medicinrådet kategoriserer lægemidlers værdi i en af følgende kategorier:

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

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

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

## 2 Begreber og forkortelser

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

### 3 Introduktion

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

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

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

De(t) kliniske spørgsmål er:

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

#### 3.1 Migræne

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

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

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

En migrænedag defineres som en kalenderdag med mindst fire på hinanden følgende timer med migræne eller hovedpine (uafhængig af varighed) behandlet med migrænespecifik akut anfaldsbehandling (triptaner eller ergotaminer). En hovedpinedag defineres som en kalenderdag, hvor patienten oplever migrænehovedpine eller non-migrænehovedpine med en varighed på mindst fire på hinanden følgende timer, eller en hovedpine (uafhængig af varighed), hvor patienten har behov for akut anfaldsbehandling (triptaner, ergotaminer eller anden smertestillende medicin). Dette betyder, at en migrænedag pr. definition også er en hovedpinedag, mens det modsatte ikke er tilfældet. En hovedpinedag uden karakteristiske migrænesymptomer, og som ikke kræver migrænespecifik anfaldsbehandling, er ikke en migrænedag.

Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom [1,2]. Der er flere kvinder end mænd, der lider af migræne. Studier viser, at mellem 24-32 % af alle danske kvinder og mellem 5-17 % af alle danske mænd oplever migræne mindst én gang i deres liv [1]. Langt de fleste migrænepatienter bliver behandlet i primærsektoren, men ved utilfredsstillende

behandlings effekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklinik/-center på sygehuset. Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter, der bliver behandlet for migræne på de danske hospitaler, er i omegnen af ca. 5.000-6.000 patienter årligt, men der findes ikke endelige opgørelser over totalt antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklinikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne (jf. afsnit 4.1) for forebyggende migrænebehandling.

### 3.2 Galcanezumab

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

### 3.3 Nuværende behandling

Medicinsk behandling af migræne inddeles i anfaldsbehandling (smertestillende og kvalmestillende) og forebyggende behandling. Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald til patienter, der har mindst to svære migræneanfald pr. måned med dårlig effekt af anfaldsmedicin og heraf forringet livskvalitet [3]. Forebyggende behandling er succesfuld, når patienten oplever forbedret livskvalitet samt fald i migrænenes hyppighed og sværhedsgrad. Mange patienter oplever spontan forbedring over tid. Det er derfor meget individuelt, hvor lang tid en patient har brug for profylaktisk behandling, og nuværende kliniske anbefalinger angiver derfor, at medicinen forsøges afsluttet hver 6.-12. måned for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen [3]. Det er vigtigt at notere, at der findes en del patienter, som har såkaldt ”medicinoverforbrugshovedpine” (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende), hvor behandlingen først og fremmest består af udtræning af deres medicinoverforbrug og ikke yderligere tillæg af forebyggende behandling.

Mange af de lægemidler, der tilbydes som forebyggende behandling af migræne, er oprindeligt udviklet til andre formål, f.eks. antihypertensiva (blodtryksmedicin), antiepileptika (medicin mod epilepsi) og antidepressiva (medicin mod depression). Disse lægemidler har vist sig også at have effekt på forebyggelse af migræne, og visse er siden blevet godkendt til dette formål. Indenfor de seneste to år er flere nye lægemidler, de såkaldte CGRP-antistoffer, blevet godkendt til forebyggende behandling af migræne. Lægemidler, der er godkendt til forebyggende behandling af migræne i Danmark, er: metoprolol/propranolol (betablokkere), flunarizin (calciumantagonist), topiramat (antiepileptika), pizotifen (aminantagonist), clonidin (alfa<sub>2</sub>-receptor- samt imidazolinreceptoragonist) samt amitriptylin (tricyklisk antidepressivum). CGRP-antistofferne erenumab, fremanezumab og galcanezumab er alle godkendt som forebyggende behandling hos voksne der har mindst 4 migrænedage pr. måned. Derudover er botulinum type A toxin godkendt til patienter med kronisk migræne. Ikke alle lægemidler, der fremgår af de eksisterende danske behandlingsvejledninger, er blevet godkendt til forebyggelse af migræne, men bruges til formålet som ”off-label” (ikke godkendt til indikationen).

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

Der er generelt en stor enighed om, at betablokkere (metoprolol/propranolol) opfattes som førstevalgspræparater. Det er i øvrigt fagudvalgets skøn, at topiramat og de to ”off-label”-præparater

candesartancilexetil og lisinopril (pga. den relativt gunstige bivirkningsprofil) anvendes i så stor en udstrækning, at de sammen med betablokkere udgør førstevalgspræparaterne ved forebyggende behandling af migræne. Fagudvalget skønner således, at de fleste patienter, som tager forebyggende migrænebehandling, behandles med et af disse præparater.

Ved behandlingssvigt (enten i form af suboptimal effekt eller uacceptable bivirkninger) eller kontraindikationer tilbydes patienterne typisk behandling med amitriptylin/nortriptylin eller valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt botulinum type A toxin – som andetvalgslægemidler. I 2019 har Medicinrådet anbefalet erenumab og fremanezumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum. De er dermed mulige behandlingsvalg til denne patientgruppe og dermed også egnede komparatorer for denne vurdering. I forbindelse med de tidligere vurderinger i Medicinrådet blev erenumab og fremanezumab vurderet at være klinisk ligestillede.

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

## 4 Metode

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

De(t) kliniske spørgsmål er:

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

### *Population*

Patienter der har kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage/måned hvoraf mindst 8 dage er med migræne) og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger.

### *Intervention*

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

### *Komparator*

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

eller

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

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



## Effektmål

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

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

\* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

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

## 5 Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

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

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

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

Lægemiddel	Studienavn og NCT-nummer	Titel
Galcanezumab	REGAIN NCT02614261	Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies[4]
		<b>Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure[5]</b>
		Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies[6]
	<b>Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study[7]</b>	
	CONQUER NCT03559257	<b>Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[8]</b>
Erenumab	Study 295 NCT02066415	Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[9]
		Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine[10]
		<b>Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study[11]</b>
		Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study[12]
Fremanezumab	HALO CM NCT02621931	Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine[13]
		Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine[14]
	Bigal 2015 NCT02021773	Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind placebo-controlled, phase 2b study[15]
		TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points[16]
		Fremanezumab as Add-On Treatment for Patients Treated With Other Migraine Preventive Medicines[17]
		Fremanezumab for preventive treatment of migraine: Functional status on headache-free days[18]
		Sustained reductions in migraine days, moderate-to-severe headache days and days with acute medication use for HFEM and CM patients taking fremanezumab: Post-hoc analyses from phase 2 trials[19]
	FOCUS NCT03308968	Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial[20]

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

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

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

Relevante baselinekarakteristika er angivet i tabel 3 nedenfor.

**Tabel 3:** Baselinekarakteristika fra de inkluderede studier.

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

\*subgruppe af patienter med kronisk migræne, \*\*subgruppeanalyse af patienter  $\geq 2$  tidligere behandlingssvigt

### 5.1.2 Databehandling og analyse

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 5.1.3 Evidensens kvalitet

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

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

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

### 5.1.4 Effektestimater og kategorier

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

**Table 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

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

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

### Frekvens af migrænedage

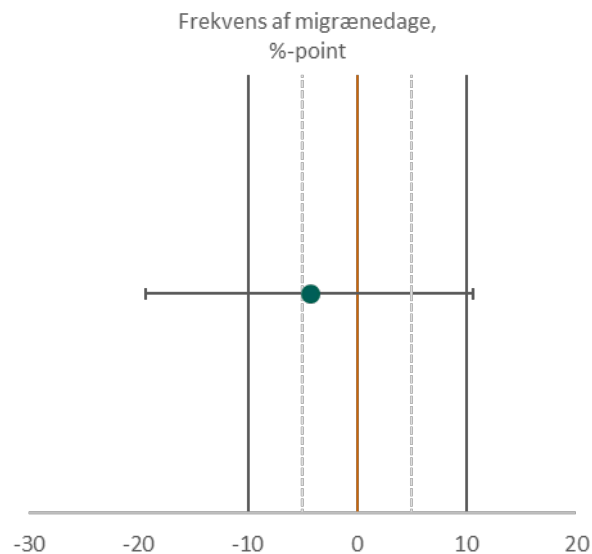
#### Månedlige migrænedage

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

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 1 nedenfor.



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

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

#### Andel af patientpopulationen, som opnår $\geq 50$ reduktion af månedlige migrænedage

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

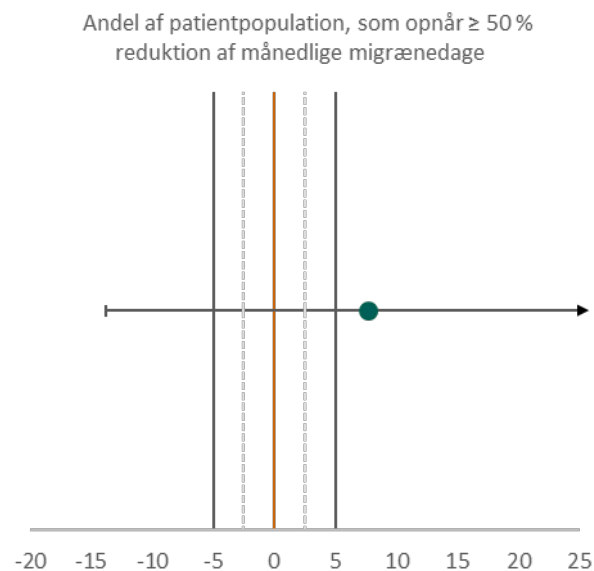
Grundlaget for beregning af det indirekte effekttestimat er de placebokontrollerede studier. Galcanezumab gav, på tværs af de to inkluderede studier, en relativ øgning i 50 % responderrate på RR 3,28 [2,1; 5,19]

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

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 2 nedenfor.



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

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

### Samlet vurdering af frekvens af migrænedage

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

### *Livskvalitet*

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

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

### *Frekvens af hovedpinedage*

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

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

### *Anfaldssværhedsgrad*

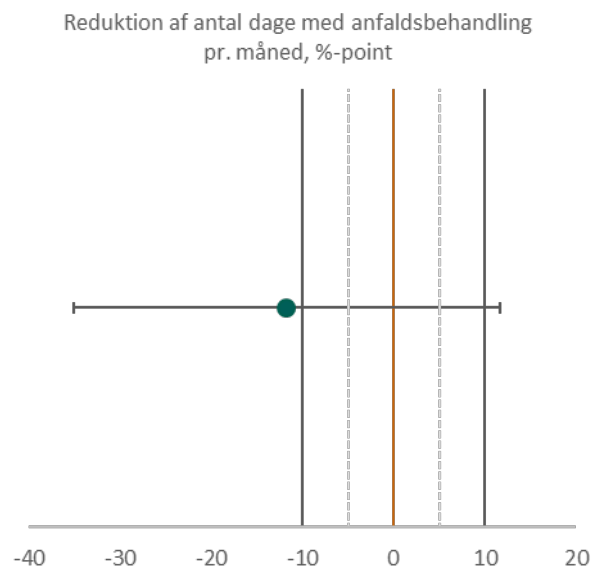
Som beskrevet i protokollen er effektmålet *anfaldssværhedsgrad* vigtigt for vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne, fordi en forebyggende behandling ikke alene sigter mod at nedbringe antallet af migrænedage, men også sværhedsgraden af migræne. Forbruget af anfaldsbehandling anvendes til at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

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 3 nedenfor.





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

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

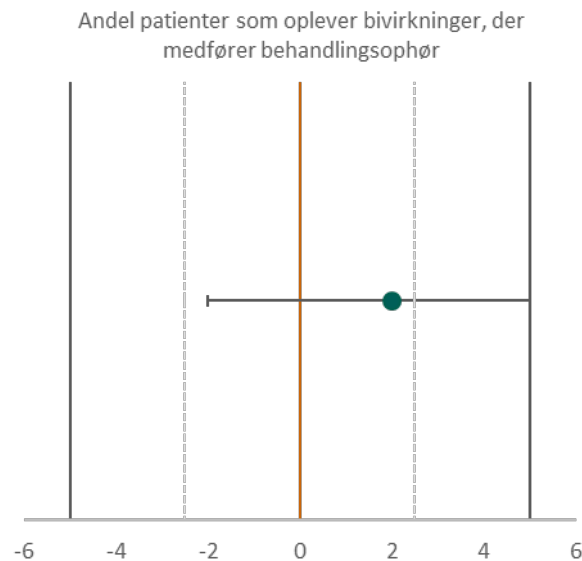
Fagudvalget vurderer, at værdien af galcanezumab på aggregeret niveau ikke kan kategoriseres. Dette skyldes den usikkerhed, der er forbundet med den indirekte sammenligning. Samtidig er der for dette effektmål en forskel mellem studierne på galcanezumab og erenumab, som gør tolkbarheden af analysen yderst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

### *Bivirkninger*

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

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

Den absolutte forskel er afbildet i figur 4 nedenfor.



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

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

#### Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil

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

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

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

#### Samlet vurdering af bivirkninger

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

#### 5.1.5 Fagudvalgets konklusion

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

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

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

## 6 Relation til behandlingsvejledning

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

## 7 Referencer

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. København; 2015 dec.
2. Bendtsen L, Møller Hansen J, Maargaard R. Migræne [internet]. Pro.medicin. 2018 [citeret 16. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318362>
3. Dansk Hovedpine Selskab. Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010.
4. Bangs ME, Kudrow D, Wang S, Oakes TM, Terwindt GM, Magis D, et al. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurol.* 2020;20(1):25.
5. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia.* 2019;39(8):931–44.
6. Nichols R, Doty E, Sacco S, Ruff D, Pearlman E, Aurora SK. Analysis of Initial Nonresponders to Galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. *Headache.* 2019;59(2):192–204.
7. Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. *Neurology.* 2018;91(24):e2211–21.
8. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2020;19(10):814–25.
9. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):425–34.
10. Schwedt T, Reuter U, Tepper S, Ashina M, Kudrow D, Broessner G, et al. Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine. *J Headache Pain.* 2018;19(1):92.
11. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia.* 2018;38(10):1611–21.
12. Lipton RB, Tepper SJ, Reuter U, Silberstein S, Stewart WF, Nilsen J, et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology.* 2019;92(19):e2250–60.
13. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med.* 2017;377(22):2113–22.
14. Winner PK, Spierings ELH, Yeung PP, Aycardi E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, et al. Early Onset of Efficacy With Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *Headache.* 2019;59(10):1743–52.
15. Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings ELH, Diener H-C, et al. Safety,

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

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

## 8 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

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

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

### Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet  
 Dampfærgevej 27-29, 3. th.  
 2100 København Ø  
 + 45 70 10 36 00  
[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 9 Versionslog

<b>Version</b>	<b>Dato</b>	<b>Ændring</b>
1.0	23. september 2020	Godkendt af Medicinrådet.

## 10 Bilag 1: Evidensens kvalitet

### 10.1 Cochrane, Risk of Bias

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

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



## 10.2 GRADE-profil

### 10.2.1 Galcanezumab vs. placebo

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

## 10.2.2 Erenumab vs. placebo

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