Medicinrådets protokol for vurdering af klinisk merværdi for fremanezumab til forebyggende behandling af migræne
Om Medicinrådet

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

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og 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 protokollen

Protokollen er grundlaget for Medicinrådets vurdering af et nyt lægemiddel. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som ansøger skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Se Medicinrådets metodehåndbog for yderligere information.

Dokumentoplysninger

<table>
<thead>
<tr>
<th>Godkendelsesdato</th>
<th>28. februar 2019</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ikrafttrædelsesdato</td>
<td>28. februar 2019</td>
</tr>
<tr>
<td>Dokumentnummer</td>
<td>44105</td>
</tr>
<tr>
<td>Versionsnummer</td>
<td>1.1</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil ansøgende virksomhed få besked.

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.
Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø
www.medicinraadet.dk
Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 28. februar 2019
Indhold
1 Lægemiddelinformationer ............................................................................................................. 3
2 Forkortelser .................................................................................................................................. 4
3 Formål ......................................................................................................................................... 5
4 Baggrund .................................................................................................................................... 5
  4.1 Nuærende behandling .................................................................................................................. 5
  4.2 Fremanezumab .......................................................................................................................... 6
5 Kliniske spørgsmål ........................................................................................................................ 7
  5.1 Klinisk spørgsmål 1 .................................................................................................................... 7
  5.2 Klinisk spørgsmål 2 .................................................................................................................... 7
  5.3 Klinisk spørgsmål 3 .................................................................................................................... 7
  5.4 Valg af effektmål ....................................................................................................................... 8
6 Litteratursøgning ............................................................................................................................ 11
7 Databehandling og analyse ........................................................................................................... 13
8 Referencer ...................................................................................................................................... 15
9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet ........................................... 16
10 Versionslog .................................................................................................................................. 17
11 Bilag 1: Tabel 1 ............................................................................................................................ 18
1 Lægemiddelinformationer

<table>
<thead>
<tr>
<th>Lægemidlets oplysninger</th>
<th>Handelsnavn</th>
<th>Ajovy</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Generisk navn</td>
<td>Fremanezumab</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Firma</td>
<td>Teva</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>ATC-kode</td>
<td>N02CX07</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>
| Administration/dosis    | 225 mg hver måned (ca. hver 4. uge)  
675 mg hvert kvartal (ca. hver 12. uge) |
| Forventet EMA-indikation | Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migraine-dage. |
2 Forkortelser

CGRP: *Calititonin gene-related peptide* (calcitonin genralateret 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
3 Formål


Protokollen danner grundlag for den endelige ansøgning for vurdering af fremanezumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem fremanezumab og de angivne komparatorer af både absolute og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

4 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 sygdomsmechanismen. 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 migrænehovedpine starter) [1–3]. Migrænehovedpine kendtegnes 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 ≥ 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 debutterer 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 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, 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 (jf. afsnit 4.1) for forebyggende migrænebehandling.

4.1 Nuværende behandling

Medicinsk behandling af migræne indeleles 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 migrænanfald 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

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), Topiramat (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 preparat 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 førstevælgtepræparater. 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 førstevælgtepræparaterne ved forebyggende behandling af migræne. Fagudvalget skører således, at de fleste patienter, som tager forebyggende migrænebehandling, behandles med et af disse præparater.


4.2 Fremanezumab

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

De kliniske spørgsmål skal indeholde specifikation af patientgruppen, interventionen, alternativet/-erne til interventionen og effektmål.

5.1 Klinisk spørgsmål 1

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

**Population**

Patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned.

**Intervention**

Fremanezumab 225 mg subkutan 1 gang om måneden (månedlig dosering)

Fremanezumab 675 mg subkutan 1 gang hver tredje måned (kvartalsvis dosering)

**Komparator**

Betablokkere (metoprolol 50-200 mg dagligt/propranolol 40-240 mg dagligt)

Lisinopril 20 mg dagligt

Candesartancilexetil 16-32 mg dagligt

Topiramat 25-200 mg dagligt

**Effektmål**

Se tabel 1.

5.2 Klinisk spørgsmål 2

_Hvad er den kliniske merværdi af fremanezumab til patienter med migræne, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandler 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**

Fremanezumab 225 mg subkutan 1 gang om måneden (månedlig dosering)

Fremanezumab 675 mg subkutan 1 gang hver tredje måned (kvartalsvis dosering)

**Komparator**

Tricykliske antidepressiva (amitriptylin 10-100 mg dagligt/nortriptylin 25-100 mg dagligt)

Valproat 500-1800 mg dagligt

**Effektmål**

Se tabel 1.

5.3 Klinisk spørgsmål 3

_Hvad er den kliniske merværdi af fremanezumab til patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandler indenfor to lægemiddelgrupper (antihypertensiva og antiepileptika) sammenlignet med Botox?_
Population
Patienter der har kronisk migræne (mindst 15 hovedpine dage/måned hvoraf mindst 8 dage er med migræne), og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandleringer.

Intervention
Fremanezumab 225 mg subkutan 1 gang om måneden (månedlig dosering)
Fremanezumab 675 mg subkutan 1 gang hver tredje måned (kvartalsvis dosering)

Komparator
Botulinum type A toxin 155 enheder fordelt på 31-39 injektionssteder.

Effektmål
Se tabel 1.

5.4 Valg af effektmål
Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel, en evt. justeret mindste klinisk relevant forskel og kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punktestimer og konfidensintervaller (for absolutte værdier ønskes dog ikke konfidensintervaller, hvor metoderne til beregning af disse ikke er veldefinerede). For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vil den foreløbige kategorisering af effekten for det pågældende effektmål basere sig på den halve værdi af den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel. Den halve værdi af den retningsgivende mindste klinisk relevante forskel benævnes den justerede mindste klinisk relevante forskel. Rationale herfor er, at man ved denne tilgang kan sikre, at mindst halvdelen af konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende mindske kliniske relevante forskel end på ‘ingen forskel’ (absolut effektforskel på 0). Den kliniske relevans (værdi) vurderes med udgangspunkt i den justerede mindste klinisk relevante forskel. Rationale herfor er, at man ved denne tilgang kan sikre, at mindst halvdelen af konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende mindske kliniske relevante forskel end på ‘ingen forskel’ (absolut effektforskel på 0). Den kliniske relevans (værdi) vurderes med udgangspunkt i den justerede mindste klinisk relevante forskel jf. tabel 3 i Medicinrådets håndbog for vurdering af nye lægemidler. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (værdi), jf. væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets håndbog. De relative effektestimer skal angives i relativ risiko (RR) eller hazard ratio (HR). Hvis studierne resulterer i en odds ratio (OR), skal denne transformeres til relativ risiko, jf. appendiks 2 i Medicinrådets håndbog. Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviger fra de ønskede effektmål.

Tabel 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 (retningsgivende og evt. justeret) samt indplacering i de tre kategorier (“dødelighed”’ ”livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger” og ”ikkealvorlige symptomer og bivirkninger”).

<table>
<thead>
<tr>
<th>Effektmål*</th>
<th>Vigtighed</th>
<th>Kategori</th>
<th>Måleenhed</th>
<th>Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel</th>
<th>Justeret mindste klinisk relevante forskel</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Frekvens af migrænedage</td>
<td>Kritisk</td>
<td>Alvorlige symptomer og bivirkninger</td>
<td>Reduktion af månedlige migrænedage</td>
<td>10 %-point</td>
<td>5 %-point</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>Vigtig</td>
<td>Alvorlige symptomer og bivirkninger</td>
<td>Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduction af månedlige migrænedage</td>
<td>5 %-point</td>
<td>2.5 %-point</td>
</tr>
</tbody>
</table>

For både episodisk og kronisk migræne patienter:
### Livskvalitet

<table>
<thead>
<tr>
<th>Livskvalitet</th>
<th>Kritisk</th>
<th>Livskvalitet</th>
<th>Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6</th>
<th>-1,5 point for patienter med episodisk migræne</th>
<th>-2,3 point for patienter med kronisk migræne</th>
<th>-0,75 point for patienter med episodisk migræne</th>
<th>-1,15 point for patienter med kronisk migræne</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Anfalds-sværhedsgrad</td>
<td>Vigtig</td>
<td>Alvorlige symptomer og bivirkninger</td>
<td>Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned</td>
<td>10 %-point</td>
<td>5 %-point</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Bivirkninger</td>
<td>Vigtig</td>
<td>Alvorlige symptomer og bivirkninger</td>
<td>Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør</td>
<td>5 %-point</td>
<td>2,5 %-point</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Kun for patienter med kronisk migræne (NB! Patienter med kronisk migræne indgår i alle kliniske spørgsmål):

| Frekvens af hovedpinedage | Vigtig | Alvorlige symptomer og bivirkninger | Reduktion af månedlige hovedpinedage (non-migræne) | 10 %-point | 5 %-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 fremanezumab baseres på længst mulig opfølgningstid.

### Frekvens af migrænedage

Et af de primære behandlingsmål med forebyggende behandling er at reducere frekvensen af migræneanfald. Fagudvalget vil vurdere fremanezumabs effekt på anfaldsfrekvens ved at se på migrænedage pr. måned og ≥ 50 % responderrate. Begge er mål for anfaldsfrekvens, men supplerer hinanden da migrænedage pr. måned vil udtrykke den gennemsnitlige reduktion af migræneanfald, mens responderatteryen 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.

#### Månedlige migrænedage (kritisk)

En ”migrænedag” er et effektmål i studier, der undersøger forebyggende migrænebehandling. Definitionen af en migrænedag følger retningslinjerne fra *International Headache Society* [4]. Forebyggende migrænebehandling tilbydes normalt til patienter, der har mindst 2 anfald pr. 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 fremanezumab 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 migrænedage 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 (≥ 50 % responderrate) (vigtig)

En ”≥ 50 responderrate” er et udtryk for andelen af patienter, der opnår minimum en halvering af deres migrænedage [4]. Migrænesymptomer kan være meget invalidierende 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 ca. 40 % af patienterne 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 (kritisk)
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 spørgskema [5] og består af 6 spørgsmål. I spørgskemaet vurderes patientens ”arbejdssdygtighed” over de seneste 4 uger. Der indgår 6 spørgsmål, der måler frekvensen af svær hovedpine, hovedpine som begrænses den daglige aktivitet, ønske om at lægge sig ned under hovedpineepisoden, træthed relatert til hovedpine, irritabilitet pga. hovedpine samt koncentrationsbesvær pga. hovedpine. Scoringssystemet er fra 36-78; højere scoring indikerer sværere symptomer. Dette spørgskema er et af de mest kendte blandt danske patienter og er således fagudvalgets foretrukne spørgskema i vurderingen af fremanezumab. 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 [6,7].

Ansøger har angivet, at HIT-6 ikke er anvendt i studiet, der undersøger effekten af fremanezumab hos patienter med episodisk migræne. Findes der ikke livskvalitetsdata på HIT-6, kan ansøger alternativt anvende Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) eller Migraine Disability Assessment questionnaire (MIDAS) i prioriteret rækkefølge. MSQ foretrækkes fremfor MIDAS, da fagudvalget ikke har kendskab til etablerede mindste klinisk relevante forskelle for MIDAS.

MSQ er et af de mest udbredte sygdomsspecifikke værktøjer til vurdering af livskvalitet hos patienter med migræne. Findes der ikke livskvalitetsdata på HIT-6, kan ansøger alternativt anvende Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire (MSQ) eller Migraine Disability Assessment questionnaire (MIDAS) i prioriteret rækkefølge. MSQ foretrækkes fremfor MIDAS, da fagudvalget ikke har kendskab til etablerede mindste klinisk relevante forskelle for MIDAS.

Forbrug af anfaldsbehandling (vigtig)
Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles en forebyggende behandlingseffektivitet ved reduktion af svarhedsgraden af migræne [4]. Da et migræneanfald kan have forskellige svarhedsgrader i løbet af samme anfald (f.eks. mild i starten, stigende til moderat/svært og atter faldende til mild), er det svært at måle på svarhedsgraden 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 %-pointreduktion i forbrug af anfaldsbehandling er klinisk relevant.

Bivirkninger (vigtig)
Det er velkendt, at forebyggende behandling af migræne med de gængse lægemidler må afbrydes mange gange på grund af bivirkninger [4], herunder bivirkninger som i væsentlig grad påvirker patientens
livskvalitet og medfører skift til andet preparat. Fagudvalget vurderer således, at en 5 %-pointreduktion af bivirkninger, der medfører behandlingsophør, er relevant.

Herudover ønsker fagudvalget en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med fremanezumab, herunder sedation, vægtøgning og affektive symptomer.

**Hovedpinedage pr. måned (non-migræne) (kun for patienter med kronisk migræne) (vigtig)**


### 6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewede publicerede fuldtектartikler og data fra EMAs EPAR – public assessment report(s). Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser.

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige anskøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtектartikler, hvor fremanezumab er sammenlignet direkte med de angivne komparatorer.

Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af fremanezumab og de angivne komparatorer.


**Søgestreng MEDLINE (via PubMed)**

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Søgestreng</th>
<th>Kommentar</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#1</td>
<td>&quot;Migraine Disorders&quot;[Mesh] OR migraine*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#2</td>
<td>prophyl*[tiab] OR prevent*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#3</td>
<td>1 and 2</td>
<td>Samlet søgning for populationen</td>
</tr>
<tr>
<td>#5</td>
<td>propranolol[MeSH] OR propranolol[tiab]</td>
<td>Komparatorer til klinisk spørgsmål 1</td>
</tr>
<tr>
<td>#6</td>
<td>metoprolol[MeSH] OR metoprolol[tiab] OR metoprololsuccinat*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#7</td>
<td>lisinopril[MeSH] OR lisinopril[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Side 11 af 18
<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Søgestreng</th>
<th>Kommentar</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#9</td>
<td>Topiramate[MeSH] OR topiramat*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#10</td>
<td>amitriptyline[MeSH] OR amitriptylin*[tiab]</td>
<td>Komparator klinisk spørgsmål 3</td>
</tr>
<tr>
<td>#11</td>
<td>nortriptyline[MeSH] OR nortriptylin*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#12</td>
<td>Valproic Acid[MeSH] OR valproat*[tiab] valproic*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#13</td>
<td>Botulinum Toxins, Type A[MeSH] OR botulinum*[tiab] OR onabotulinum*[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#14</td>
<td>4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13</td>
<td>Samlet for alle komparatorer</td>
</tr>
<tr>
<td>#15</td>
<td>3 and 14</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#16</td>
<td>randomized controlled trial[pt]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#17</td>
<td>controlled clinical trial[pt]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#18</td>
<td>randomized[tiab] OR randomised[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#19</td>
<td>placebo[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#20</td>
<td>clinical trials as topic[mesh:noexp]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#21</td>
<td>randomly[tiab]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#22</td>
<td>trial[ti]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#23</td>
<td>16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#24</td>
<td>animals[mh] NOT humans [mh]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#25</td>
<td>23 not 24</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#26</td>
<td>#15 and #25</td>
<td>Samlet søgning</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Søgestreng CENTRAL (via Cochrane Library)

<table>
<thead>
<tr>
<th>#</th>
<th>Søgestreng</th>
<th>Kommentar</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>#1</td>
<td>[mh &quot;Migraine Disorders&quot;]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#2</td>
<td>migrain*:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#3</td>
<td>(prophyl* or prevent*):ti,ab or prophylaxis:kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#4</td>
<td>(#1 or #2) and #3</td>
<td>Samlet søgning for populationen</td>
</tr>
<tr>
<td>#5</td>
<td>(fremanezumab or TEV-48125 or Ajovy):ti,ab,kw</td>
<td>Interventionen</td>
</tr>
<tr>
<td>#6</td>
<td>[mh Propranolol]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#7</td>
<td>propranolol:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#8</td>
<td>[mh Metoprolol]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#9</td>
<td>metoprolol:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#10</td>
<td>[mh Lisinopril]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#11</td>
<td>lisinopril:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#12</td>
<td>candesartan*:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#13</td>
<td>topiramat*:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#14</td>
<td>[mh Amitriptyline]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#15</td>
<td>amitriptylin*:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#16</td>
<td>[mh Nortriptyline]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#17</td>
<td>nortriptylin*:ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#18</td>
<td>[mh &quot;Valproic Acid&quot;]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#19</td>
<td>(valproic* or valproat*):ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#20</td>
<td>[mh &quot;Botulinum Toxins, Type A&quot;]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#21</td>
<td>(botulinum* or onabotulinum*):ti,ab,kw</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#22</td>
<td>[or #5-#21]</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#23</td>
<td>#4 and #22</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#24</td>
<td>(&quot;conference abstract&quot; or review):pt OR NCT*:au</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#25</td>
<td>#23 not #24</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#26</td>
<td>&quot;Pubmed&quot;:an</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>#27</td>
<td>#25 not #26 in Trials</td>
<td>Samlet søgning</td>
</tr>
</tbody>
</table>
Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

**Kriterier for udvælgelse af litteratur**


Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau 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.**

7 **Databehandling og 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 forhåndssignerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecifikation 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 (f.eks. 50% responder rate, behandlingsstop pga. 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 som angivet i appendiks 3 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser - version 2.0.

Hvis der er mere end ét 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. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.
Der ønskes en indirekte sammenligning af fremanezumab og de nævnte komparatorer ved brug af placebo kontrollerede studier. Der ønskes således ikke en indbyrdes sammenligning af komparatorerne. For de komparatorer i klinisk spørgsmål 1 og 2, hvor der findes studier, der muliggør separate analyser for henholdsvis episodisk og kronisk migræne, ønsker fagudvalget effektforskellen opgjort separat for episodisk og kronisk migræne.

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 (herunder netværksmetaanalyser), 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 studiekontext (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.
8 Referencer


6. Coeytaux RR, Kaufman JS, Chao R, Mann JD, Devellis RF. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. J Clin Epidemiol. 2006;59(4):374–80.


Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

<table>
<thead>
<tr>
<th>Formand</th>
<th>Indstillet af</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Thue Hjortkær Nielsen</td>
<td>Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Overlæge</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>Medlemmer</th>
<th>Udpeget af</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ana Maria Nan</td>
<td>Region Nordjylland</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Afdelingslæge</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Gharib Ghader</td>
<td>Region Midtjylland</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Afdelingslæge</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Unni Elmer Jeppesen</td>
<td>Region Syddanmark</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Speciallæge, ph.d.</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Kan ikke udpege en kandidat</strong></td>
<td>Region Sjælland</td>
</tr>
<tr>
<td>Gine Stobberup</td>
<td>Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Klinisk farmaceut</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Anne Bülow-Olsen</td>
<td>Danske Patienter</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Patient/patientrepræsentant</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>Christian Hansen</td>
<td>Danske Patienter</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>Patient/patientrepræsentant</strong></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

Medicinrådets sekretariat

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

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig)
Nour Al-Hussainy (projektdeltager)
Anette Pultera Nielsen (fagudvalgskoordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Annemette Anker Nielsen (teamleder)
## 10 Versionslog

<table>
<thead>
<tr>
<th>Version</th>
<th>Dato</th>
<th>Ændring</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1.0</td>
<td>25.02.2019</td>
<td>Godkendt af Medicinrådet.</td>
</tr>
<tr>
<td>1.1</td>
<td>28.02.2019</td>
<td>Rettelse vedrørende populationen i klinisk spørgsmål 2.</td>
</tr>
</tbody>
</table>
11 Bilag 1: Tabel 1  
(Markeret med rød = "off-label")

|---|---------------------------------|-----------------------------------|------------|---------------|
| **Låg** | 1. Beta blockers (metoprolol 50-200 mg eller propranolol 40-200 mg)  
- Antiepileptika (topiramat 25-100/200 mg eller valproax 500-1400 mg)  
- Flunarizin 5-10 mg | 1. Beta blockers (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)  
- Candesartan 16 mg  
- Antiepileptika (topiramat 25-100/200 mg, valproax 500-1400 mg)  
- Flunarizin 5-10 mg | 1. Beta blockers (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)  
- Candesartan 16 mg  
- Antiepileptika (topiramat 25-100/200 mg, valproax 500-1400 mg)  
- Flunarizin 5-10 mg | Rekommanderet: Candesartan 16 mg  
Lisinopril 20 mg  
Metoprolol 150 mg  
Propranolol 160 mg |

**2 Låg** | 1. Amitriptylin 10-100 mg  
- Nortriptylin 50-200 mg  
- Nefazodone 5-10 mg | *Henvendelses Bradford Hovedpine Selskab*  
- Candesartan 16 (24-32 mg) |  
|---|---|---|---|
| **3 Låg** | 1. Candesartan 16 mg  
- Losartan 20 mg  
- Lisinopril 1,5-10 mg  
- Blande "off-label" | *Henvendelses Bradford Hovedpine Selskab*  
- Candesartan 16 (24-32 mg)  
- Antiepileptika (topiramat 25-100/200 mg, valproax 500-1400 mg)  
- Flunarizin 5-10 mg |  

**Andre** | Betax (udkast)  
- Migræne | - Amitriptylin  
- Nortriptylin  
- Lisinopril  
- Ritilinflavine  
- Coxymin Q10  
- Propranolol |  

*SST: "Der er endnu ikke demonstreret en effekt af at kombinerer flere former for prophylaktiske midler, og der er ikke tilstrækkelig evidens for, at en type prophylaktik nogensinde giver bedre ved en bestemt migrænses盟yge. Der er heller ikke tilstrækkelig evidens for, at et preparat er mere effektiv end andre, selvom det bearbejdet forskellige udfoldingsprofiler, komodibilitet og kontraindikationer." [7]*

IRF (2009)  
Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde: Flunarizin 10 mg  
Naproxen 1.000 mg  
Plazeptler 1,5 mg  
Topiramat 100 mg  
Valproax 100 mg  
Rite: rekommenderet: Clobetazol