

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

Handelsnavn	Aimovig
Generisk navn	Erenumab
Firma	Novartis Healthcare A/S
ATC-kode	N02CX07
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof, som blokerer CGRP-receptoren og medfører normalisering af den CGRP-inducerede vasodilation, reduktion af CGRP-induceret neurogen inflammation og hæmning af smertetransmission via nervus trigeminus.
Administration/dosis	70 eller 140 mg subkutan hver fjerde uge.
EMA-indikation	Forebyggende behandling af migræne blandt voksne med mindst fire månedlige migrænedage.
Godkendelsesdato	10. december 2018
Offentliggørelsesdato	10. december 2018
Dokumentnummer	35128
Versionsnummer	1.0

## Indhold

1	Formål.....	4
2	Baggrund .....	4
2.1	Nuværende behandling .....	4
2.2	Erenumab .....	5
3	Kliniske spørgsmål .....	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1 .....	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2 .....	6
3.3	Klinisk spørgsmål 3 .....	7
3.4	Valg af effektmål .....	7
4	Litteratursøgning .....	10
5	Databehandling/analyse.....	13
6	Referencer.....	15
7	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet .....	16
8	Bilag: Tabel 1 .....	17

## Forkortelser

CGRP: *Calcitonin gene-related peptide* (calcitonin genrelateret protein)

CI: Konfidensinterval

EMA: *European Medicines Agency*

GRADE: System til vurdering af evidens (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)

HR: *Hazard ratio*

OR: *Odds ratio*

RR: Relativ risiko

## 1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af erenumab som mulig standardbehandling af patienter med migræne. I protokollen angives en definition af populationer, komparator og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende erenumab modtaget den 8. juni 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af erenumab sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol skal besvares med en sammenlignende analyse mellem erenumab og gældende standardbehandling med både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

## 2 Baggrund

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

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

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

Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom [1,2]. Der er flere kvinder end mænd, der lider af migræne. Studier viser, at mellem 24-32 % af alle danske kvinder og mellem 5-17 % af alle danske mænd oplever migræne mindst én gang i deres liv [1]. Langt de fleste migrænepatienter bliver behandlet i primærsektoren, men ved utilfredsstillende behandlingseffekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklínik/-center på sygehuset. Fagudvalget vurderer, at antallet af patienter, der bliver behandlet for migræne på de danske hospitaler, er i omegnen af ca. 5.000-6.000 patienter, men at der ikke findes endelige opgørelser over totalt antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklínikker i Danmark. Fagudvalget skønner, at flertallet af disse patienter opfylder kriterierne (jf. afsnit 2.1) for forebyggende migrænebehandling.

### 2.1 Nuværende behandling

Medicinsk behandling af migræne inddeles i anfaldsbehandling (smertestillende og kvalmestillende) og forebyggende behandling. Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald til patienter, der har mindst to svære migræneanfald pr. måned med dårlig effekt af

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

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

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

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

Ved behandlingssvigt (enten i form af suboptimal effekt eller uacceptable bivirkninger) eller kontraindikationer tilbydes patienterne typisk behandling med Amitriptylin eller Valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt Botox – som andetvalgslægemidler. Ved behandlingssvigt/kontraindikationer mod andetvalgslægemidlerne kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt pga. mindre gunstig bivirkningsprofil, f.eks. Lamotrigin og Pizotifen.

## 2.2 Erenumab

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

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

### 3 Kliniske spørgsmål

I det følgende er der formuleret tre kliniske spørgsmål. De første to spørgsmål vedrører **både** patienter med episodisk og kronisk migræne. Det tredje spørgsmål vedrører **kun** patienter med kronisk migræne.

#### 3.1 Klinisk spørgsmål 1

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

##### *Population*

Patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned.

##### *Intervention*

Erenumab som 70 mg eller 140 mg subkutan hver 4. uge.

##### *Komparator*

- Betablokkere (Metoprolol/Propranolol)
- Lisinopril
- Candesartancilexetil
- Topiramat

Erenumab er specifikt udviklet til forebyggende behandling af migræne og er det første lægemiddel, der har fået EMAs indikation til forebyggende behandling af patienter med  $\geq 4$  migræne dage/måned. Der fremgår af EMAs indikation ingen yderligere krav vedrørende tidligere forsøg med anden forebyggende behandling. Det er derfor fagudvalgets vurdering, at man meget let vil kunne se en tendens til ordination af erenumab til patienter, der opfylder kriteriet for indsætning af forebyggende behandling uden nødvendigvis tidligere at have prøvet anden eksisterende behandling. Selvom den eksisterende behandling ikke er specielt udviklet til migræne, så er der her tale om en veletableret behandling, som er blevet anvendt i mange år i Danmark. Derfor vurderer fagudvalget, at det er nødvendigt at belyse, hvorvidt erenumab har en fordel over for allerede eksisterende behandling.

##### *Effektmål*

Se tabel 1.

#### 3.2 Klinisk spørgsmål 2

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

##### *Population*

Patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og har oplevet behandlingssvigt på to tidligere forebyggende behandlinger.

##### *Intervention*

Erenumab som 70 mg eller 140 mg subkutan hver 4. uge.

##### *Komparator*

TCA (amitriptylin/nortriptylin).

Valproat.

#### Effektmål

Se tabel 1.

Formuleringen af dette kliniske spørgsmål er baseret på firmaets ønske om vurdering af erenumab til patienter, der har oplevet behandlingssvigt af mindst to forebyggende behandlinger. Fagudvalget er enig med firmaet i relevansen af dette spørgsmål, da de forventer et stort behandlingspotentiale blandt disse patienter.

### 3.3 Klinisk spørgsmål 3

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

#### Population

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

#### Intervention

Erenumab som 70 mg eller 140 mg subkutan hver 4. uge.

#### Komparator

Botox.

#### Effektmål

Se tabel 1.

### 3.4 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jævnfør ansøgningskemaet. For de relative værdier vurderes den klinisk relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

**Table 1. Oversigt over valgte effektmål.** For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikkealvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
<b>For både episodisk og kronisk migræne patienter:</b>				
Frekvens af migrænedage	<i>Kritisk</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Procentuel reduktion af månedlige migrænedage	10 %-point
	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel af patientpopulation, som opnår $\geq 50\%$ reduktion af månedlige migrænedage	5 %-point
Livskvalitet	<i>Kritisk</i>	<i>Livskvalitet</i>	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	-1,5 point for patienter med episodisk migræne -2,3 point for patienter med kronisk migræne
Anfalds-sværhedsgrad	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	10 %-point
Bivirkninger	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	Kvalitativ vurdering
<b>Kun for patienter med kronisk migræne:</b>				
Frekvens af hovedpinedage	<i>Vigtig</i>	<i>Alvorlige symptomer og bivirkninger</i>	Procentuel reduktion af månedlige hovedpinedage (non-migræne)	10 %-point

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

Den minimale opfølgningstid til vurdering af forebyggende migrænebehandling er 3 måneder, hvilket skyldes, at man i klinisk praksis normalt venter 3 måneder, inden man vurderer behandlingsresponsen hos den enkelte patient. Den samlede kliniske merværdi af erenumab baseres på længst mulig opfølgningstid.

### Anfaldsfrekvens

Et af de primære behandlingsmål med forebyggende behandling er at reducere frekvensen af migræneanfald. Fagudvalget vil vurdere erenumabs effekt på anfaldsfrekvens ved at se på migrænedage pr. måned og  $\geq 50\%$  responderrate. Begge er mål for anfaldsfrekvens, men supplerer hinanden da migrænedage pr. måned vil udtrykke den gennemsnitlige reduktion af migrænedage, mens responderraten vil vise, om en eventuel reduktion i antallet af migrænedage vil gavne en større eller mindre andel af patientpopulationen, samt om der kan opnås en forbedring af migræne uden nødvendigvis symptomfrihed hos den enkelte patient.



### *Migrænedage pr. måned*

En ”migrænedag” er et effektmål i studier, der undersøger forebyggende migrænebehandling og er defineret som en dag med et migræneanfald, der varer mindst 4 timer [6]. Forebyggende migrænebehandling tilbydes normalt til patienter, der har mindst 2 anfald per. måned. Ofte har patienter, der henvises til neurologiske specialcentre pga. migræne, dog en højere frekvens af migrænedage pr. måned, og det er derfor relevant at undersøge, om erenumab kan reducere antal migrænedage pr. måned. Idet der er stor variation blandt migrænepatienter i antal migrænedage/måned, fastsættes den mindste klinisk relevante forskel i procentuel forskel i stedet for i absolutte tal. Ud fra fagudvalgets kliniske erfaring vurderes den eksisterende standardbehandling at reducere migrænedage pr. måned med ca. 30-40 %. Fagudvalget vurderer dette som et kritisk effektmål og mener, at en yderligere reduktion på 10 %-point i antal migrænedage i forhold til, hvad der kan opnås med eksisterende behandlingsmuligheder, opfattes som klinisk relevant.

### *Migræneanfald ( $\geq 50$ % responderrate)*

En ” $\geq 50$  responderrate” er et udtryk for andelen af patienter, der opnår minimum en halvering af deres migrænedage [5]. Migrænesymptomer kan være meget invaliderende for patienten, og det er mange gange svært at opnå fuldstændig symptomfrihed uden meget generende medicinbivirkninger. Patienterne er i øvrigt ofte i den skole-eller erhvervsaktive alder, hvor migræne kan medføre et betydeligt fravær. Effektmålet er traditionelt blevet brugt til at beskrive andelen af patienter, der opnår forbedring (minimum halvering) af migrænedage uden nødvendigvis at opnå fuldstændig sygdomsfrihed. Det er fagudvalgets erfaring, at der opnås ca. 40 % i andel patienter, som opnår mindst en halvering i deres migrænedage med de gængse lægemidler. Det er fagudvalgets vurdering, at en yderligere øgning af andelen af disse patienter med 5 %-point er klinisk relevant.

### **Livskvalitet (Headache Impact Test)**

Livskvalitet er et centralt effektmål for migrænepatienter og betragtes af fagudvalget som et kritisk effektmål. Der er udviklet flere spørgeskemaer specifikt til vurdering af livskvaliteten hos migrænepatienter, herunder ”The Head Impact Test”, også kaldet HIT-6. HIT-6 er et valideret spørgeskema [8] og består af 6 spørgsmål. I spørgeskemaet vurderes patientens ”arbejdsdygtighed” over de seneste 4 uger. Der indgår 6 spørgsmål, der måler frekvensen af svær hovedpine, hovedpine som begrænser den daglige aktivitet, ønske om at lægge sig ned under hovedpineepisoden, træthed relateret til hovedpine, irritabilitet pga. hovedpine samt koncentrationsbesvær pga. hovedpine. Scoringssystemet er fra 36-78; højere scoring indikerer sværere symptomer. Dette spørgeskema er et af de mest kendte blandt danske patienter. I litteraturen er der angivet mindste klinisk relevante forskelle på hhv. -2,3 point for patienter med kronisk migræne og -1,5 for patienter med episodisk migræne [9-10].

### **Forbrug af anfaldsbehandling**

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles en forebyggende behandlingseffektivitet ved reduktion af sværhedsgraden af migræne [6]. Da et migræneanfald kan have forskellige sværhedsgrader i løbet af samme anfald (f.eks. mild i starten, stigende til moderat/svær og atter faldende til mild), er det svært at måle på sværhedsgraden direkte, da det afhænger af, hvornår under migræneanfaldet patienten bliver bedt om at gradere sit migræneanfald. Det har derfor været traditionen at anvende forbrug af smertestillende medicin som et surrogatmål, der indikerer, at et migræneanfald har mindst en moderat intensitet. Det skal her også nævnes, at forbrug af smertebehandling er meget relevant i forhold til, at selve de smertestillende lægemidler indebærer en risiko for bivirkninger, herunder overforbrugshovedpine. Derfor er en reduktion af forbrug af smertestillende behandling ønskværdig. Fagudvalget vurderer, at en 10 %-point-reduktion i forbrug af anfaldsbehandling er klinisk relevant.

### **Bivirkninger**

Det er velkendt, at forebyggende behandling af migræne med de gængse lægemidler må afbrydes mange

gange på grund af bivirkninger [6], herunder bivirkninger som i væsentlig grad påvirker patientens livskvalitet og medfører skift til andet præparat. Fagudvalget vurderer således, at en 5 %-points reduktion af bivirkninger, der medfører behandlingsophør, er relevant.

Herudover ønsker fagudvalget en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved forebyggende migrænebehandling, herunder sedation, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

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

Patienter med kronisk migræne har  $\geq 15$  hovedpinedage om måneden, heraf mindst 8 dage som migrænehovedpine. Disse patienter har således et betydeligt antal dage med andre non-migrænehovedpineformer, oftest spændingshovedpine. Kun enkelte lægemidler, der bruges som forebyggende behandling ved migræne, har, foruden effekten på antallet af migrænedage, også en direkte effekt på reduktion af anden non-migrænehovedpine. Effekten kan for andre lægemidler dog være indirekte, således at en reduktion i antal migrænedage medfører en forbedring af migræne og dermed også en reduktion af øvrig non-migrænehovedpine. Ved monitorering af behandlingseffekt af den forebyggende behandling hos patienter med kronisk migræne er det derfor et centralt element at vurdere effekten af den forebyggende behandling på øvrig non-migrænehovedpine. Fagudvalget vurderer, at en yderligere 10 %'s reduktion i antal hovedpinedage i forhold til den gængse behandling hos patienter med kronisk migræne opfattes som klinisk relevant.

## 4 Litteratursøgning

### *Databaser for søgningen*

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

### *Søgetermer*

Der skal laves en separat søgning for hvert af de kliniske spørgsmål. Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Ansøger kan vælge at tillægge søgetermer, som tager højde for studietyper/publikationstyper, f.eks. ved brug af validerede søgefiltre såsom Cochranes RCT-filtre.

**Klinisk spørgsmål 1**

<p><b>[erenumab, Aimovig]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[migraine prophylaxis]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[propranolol, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[metoprolol, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[lisinopril, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[candesartancilexetil, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[topiramate, &lt; handelsnavn &gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

**Klinisk spørgsmål 2:**

<p><b>[erenumab, Aimovig]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn og alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>	<p><i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i></p>	<p><b>[migraine prophylaxis]</b>  <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i></p>
<p><i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i></p>		
<p><b>[amitriptylin, &lt;handelsnavn&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[nortriptylin, &lt;handelsnavn&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		
<p><b>[valproat, &lt;handelsnavn&gt;]</b>  <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i></p>		

**Klinisk spørgsmål 3:**

<b>[erenumab, Aimovig]</b> <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i>	<i>Blokkene til venstre og højre kombineres med <b>AND</b></i>	<b>[migraine prophylaxis]</b> <i>Termer for indikationen, alternative stavemåder og eventuelle MeSH kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive indikationen korrekt.</i>
<i>Ovenstående og nedenstående blokke kombineres med <b>OR</b></i>		
<b>[Botulinum type A toxin, &lt;handelsnavne&gt;]</b> <i>Udover termer for det generiske navn, handelsnavn, alternative stavemåder og eventuelle MeSH/Supplementary Concepts kombineres med <b>OR</b>. AND kan bruges, hvor flere termer skal forekomme samtidigt for at beskrive lægemidlet korrekt, f.eks. ved coformuleringer.</i>		

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

**Kriterier for udvælgelse af litteratur**

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser, jf. de tre kliniske spørgsmål. Der skal således udarbejdes separate PRISMA-flowdiagrammer for udvælgelse af litteratur i henhold til de tre kliniske spørgsmål. Der ekskluderes først på titel- og abstraktniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstraktniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Eksklusionskriterier:

- *Andre studiedesign end RCT*
- *Studier med andre populationer end de valgte*
- *Studier der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.*

## 5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention to treat (ITT), per-protocol)

samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) =  $30 - 30 \times 0,5 = 15$  %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med placebo i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans.

Der ønskes udelukkende en direkte sammenligning af erenumab i forhold til de nævnte komparatorer eller en indirekte sammenligning af erenumab og de nævnte komparatorer ved brug af placebo kontrollerede studier. Der ønskes således ikke en indbyrdes sammenligning af komparatorerne.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser, syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

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

## 6 Referencer

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. København; 2015 dec.
2. Bendtsen L, Møller Hansen J, Maargaard R. Migræne [internet]. Pro.medicin. 2018 [citeret 16. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318362>
3. Dansk Hovedpine Selskab. Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010.
4. EMA. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS: Erenumab. 2018.
5. Evers s, afra J, frese a, et al. efns guideline on the drug treatment of migraine - report of an efns task force. eur J neurol 2006;13:560-72.
6. Tfelt-Hansen et al. International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: Third edition. A guide for investigators. 2012.
7. SST. Migrænebehandling (2015). <https://www.sst.dk/da/rationel-farmakoterapi/maanedsladet/2015/rationel-farmakoterapi-1,-2015/migraenebehandling>
8. Yang et al. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) across episodic and chronic migraine. Cephalgia 2010.
9. Smelt et al. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalgia 2014.
10. Coeytaux et al. Four methods of estimating the minimal important difference score were compared to establish a clinically significant change in Headache Impact Test. Journal of clinical epidemiology, 2006.

## 7 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

### Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

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

### Medicinrådets sekretariat

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



## 8 Bilag: Tabel 1

(Markeret med rød = "off-label")

	Dansk Hovedpine Selskab (2010)	Dansk Neurologisk Selskab (2016)	SST (2015)	Pro.medicin.dk
1.Valg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg eller propranolol 40-240 mg)  - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg eller <b>valproat 500-1800 mg</b> )  - Flunarizin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)  - <b>Candesartan 16-32 mg</b>  - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, <b>valproat 500-1.800 mg</b> )  - Flunarizin 5-10 mg	1. Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)  - <b>Candesartan 16 mg</b>  - Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, <b>valproat 500-1.800 mg</b> )  - Flunarazin 5-10 mg	- Betablokkere (metoprolol 50-200 mg, propranolol 40-240 mg)
2.Valg	- Amitriptylin 10-100 mg - <b>Naproxen 500 x2</b> - <b>Bisoprolol 5-10 mg</b>	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- <b>Candesartan 16 (24-32 mg)</b>
3.Valg	- <b>Candesartan 16 mg</b> - <b>Lisinopril 20 mg</b> - Pizotifen 1,5-3 mg - <b>6 andre "off-label"</b>	* Henvises til Dansk Hovedpine Selskab		- Antiepileptika (topiramate 25-100(200) mg, <b>valproat 500-1.800 mg</b> )  - Flunarizin 5-10 mg
Andre		- Botox (ved kronisk migræne)	- Amitriptylin - <b>Naproxen</b> - <b>Lisinopril</b> - <b>Riboflavin</b> - <b>Coenzym Q10</b> - Pizotifen	

	IRF (2009)
Rekommanderet	<b>Candesartan 16 mg</b> <b>Lisinopril 20 mg</b> Metoprolol 150 mg Propranolol 160 mg
Rekommanderet med forbehold eller i særlige tilfælde	Flunarizin 10 mg <b>Naproxen 1.000 mg</b> Pizotifen 1,5 mg Topiramate 100 mg <b>Valproat 100 mg</b>
Ikke anbefaleret	Clonidin

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