

Medicinrådets protokol for vurdering af galcanezumab til forebyggende behandling af migræne

Om Medicinrådet

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

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

Nye lægemidler 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 den ansøgende virksomhed skal besvare i den endelige ansøgning, og som Medicinrådet skal basere sin vurdering på.

Lægemidlet vurderes efter Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser – version 2. Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	10. februar 2020
Ikrafttrædelsesdato	10. februar 2020
Dokumentnummer	71222
Versionsnummer	1.0

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, 2020. 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, 10. februar 2020.

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Forkortelser	4
3	Formål.....	5
4	Baggrund.....	5
4.1	Nuværende behandling	6
4.2	Galcanezumab	7
5	Kliniske spørgsmål	7
5.1	Klinisk spørgsmål 1	7
5.2	Valg af effektmål	8
6	Litteratursøgning.....	10
7	Databehandling og analyse	12
8	Referencer	14
9	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	15
10	Versionslog	16

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Emgality
Generisk navn	Galcanezumab
Firma	Eli Lilly Danmark A/S
ATC-kode	N02CX08
Virkningsmekanisme	Galcanezumab er et humaniseret IgG4 monoklonalt antistof, der binder calcitonin genrelateret peptid (CGRP) og forhindrer derved dets biologiske aktivitet. Forhøjede koncentrationer i blodet af CGRP er blevet forbundet med migræneanfald.
Administration/dosis	Subkutan injektion, støddosis på 240 mg som den første dosis. Derefter 120 mg én gang om måneden.
EMA-indikation	Galcanezumab er indiceret til profylaktisk behandling af migræne hos voksne, der har mindst fire migrænedage pr. måned.
Accelerated assessment	Nej
Orhan drug	Nej
Conditional approval	Nej
Øvrige indikationer	Ingen

2 Forkortelser

CGRP: *Calcitonin 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 har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af galcanezumab som mulig standardbehandling af patienter med migræne. I protokollen angives en definition af population, 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 galcanezumab modtaget den 10. januar 2020.

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

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 (www.medicinraadet.dk). 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.

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 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 migrænehovedpine 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 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 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.

4.1 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 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 udtrapning 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), topiramate (antiepileptika), pizotifen (aminantagonist), clonidin (alfa2-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” (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. 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 topiramate 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.

4.2 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.

5 Kliniske spørgsmål

5.1 Klinisk spørgsmål 1

*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. Ansøger bør redegøre for valg af komparator.

Effektestimaterne for de forskellige doser af henholdsvis erenumab eller fremanezumab skal slås sammen inden de statistiske analyser. Samme fremgangsmåde blev anvendt i forbindelse med vurderingen af fremanezumab, hvor Medicinrådets sekretariat lavede en indirekte sammenligning mellem erenumab og fremanezumab. For dikotome effektmål kan resultaterne slås sammen ved at lægge antal hændelser og antal deltagere sammen for de to doser. For kontinuerte effektmål beregnes et samlet antal deltagere, en fælles middelværdi og en fælles standardafvigelse.

Effektmål
Se tabel 1.

5.2 Valg af effektmål

Tabel 1 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, den mindste klinisk relevante forskel, som, fagudvalget vurderer, er klinisk relevant, og de valgte effektmåls kategori.

For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier, jf. ansøgningsskemaet. Der ønskes både punkttestimater og konfidensintervaller. For de absolutte værdier, hvor der kan beregnes konfidensintervaller efter veldefinerede metoder, vurderes den kliniske relevans (værdi), 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 effekttestimater 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 afviges fra de ønskede 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 ≥ 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.

Frekvens af migrænedage

Et af de primære behandlingsmål med forebyggende behandling er at reducere frekvensen af migræneanfald. Fagudvalget vil vurdere galcanezumabs effekt på anfaldsfrekvens ved at se på migrænedage pr. måned og

andelen af patienter, der opnår minimum 50 % reduktion i antallet af migrænedage (≥ 50 % responderrate). Begge er mål for anfaldsfrekvens, men supplerer hinanden da migrænedage pr. måned vil udtrykke den gennemsnitlige reduktion af migrænedage, mens responderraten vil indikere, om en eventuel reduktion i gennemsnitligt antal af migrænedage vil gavne en større eller mindre andel af patientpopulationen.

Frekvens af migrænedage – procentuel reduktion af månedlige migrænedage (kritisk)

Definitionen af en migrænedag følger retningslinjerne fra *International Headache Society* [4]. Definitionen kan variere lidt mellem forskellige studier, men er oftest en kalenderdag med mindst fire på hinanden følgende timer med migræne eller hovedpine (uafhængig af varighed) behandlet med migrænespecifikke akutte medikamenter (triptaner eller ergotaminer). Forebyggende migrænebehandling tilbydes normalt til patienter, der har mindst to 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 galcanezumab kan reducere antal migrænedage pr. måned. Idet der er stor variation blandt migrænepatienter i antal migrænedage/måned (selv for patienter med kronisk migræne), fastsættes den mindste klinisk relevante forskel i procentuel forskel i stedet for i absolutte tal. Migrænedage er et kritisk effektmål. Hos patienter med kronisk migræne og tidligere behandlingssvigt viser de kliniske studier med erenumab og fremanezumab en reduktion på ca. 4 dage fra et udgangspunkt på 18 og 14 migrænedage ved baseline [5,6]. Dette svarer til en gennemsnitlig reduktion på ca. 25 %. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i antal migrænedage/måned mellem de to behandlinger, opfattes som klinisk relevant.

Frekvens af migrænedage – andel af patientpopulationen, som opnår ≥ 50 reduktion af månedlige migrænedage (vigtig)

En ” ≥ 50 % responderrate” er et udtryk for andelen af patienter, der opnår minimum en halvering af deres migrænedage [4]. Migrænesymptomer kan være meget invaliderende for patienten, og det er mange gange svært at opnå fuldstændig symptomfrihed uden meget generende bivirkninger. Patienterne er ofte i den skole- eller erhvervsaktive alder, hvor migræne kan medføre et betydeligt fravær. Det er fagudvalgets forventning, at andelen af patienter, som opnår mindst en halvering i deres migrænedage med henholdsvis galcanezumab, erenumab og fremanezumab, er ens. De kliniske studier med erenumab og fremanezumab hos migrænepatienter med tidligere behandlingssvigt viser, at ca. 35 % af patienterne oplever minimum 50 % reduktion af deres migrænedage [5,6]. Det er fagudvalgets vurdering, at en forskel i andelen af patienter, der oplever minimum 50 % reduktion af deres migrænedage på 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 bl.a. ”The Head Impact Test” (HIT-6), *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire* (MSQ) og *Migraine Disability Assessment questionnaire* (MIDAS). Ansøger har angivet, at HIT-6 ikke er anvendt i de studier, der undersøger effekten af galcanezumab. Ansøger kan derfor 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 helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med migræne. MSQ er valideret til patienter med episodisk migræne og patienter med kronisk migræne [7]. MSQ måler livskvaliteten indenfor de seneste 4 uger på tværs af tre subskalaer: Restriktiv funktion (MSQ-RF), forebyggende funktion (MSQ-FF) og emotionel funktion (MSQ-EF). Scoren spænder fra 0 til 100 i hvert domæne, hvor en højere score angiver forbedring i livskvalitet. Der findes mindste klinisk relevante forskelle i litteraturen, som bl.a. er bestemt ud fra studier med forebyggende migrænebehandling. De mindste klinisk relevante forskelle for hver af de tre subskalaer, som fagudvalget vil basere vurderingen på, er 5 point, 5 point og 8 point for henholdsvis MSQ-RF, MSQ-FF og MSQ-EF [8].

Hovedpinedage pr. måned (vigtig)

Patienter med kronisk migræne har ≥ 15 hovedpinedage om måneden, heraf mindst 8 dage som migrænedage. Disse patienter kan således have et betydeligt antal dage med andre non-migrænehovedpineformer, oftest spændingshovedpine. En hovedpinedag er defineret som en kalenderdag, hvor patienten oplevede en migrænehovedpine eller en 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). 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 hovedpine. Effekten kan for andre lægemidler dog være indirekte, så 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 forskel på 10 %-point i antal hovedpinedage pr. måned er klinisk relevant.

Forbrug af anfaldsbehandling (vigtig)

Ud over reduktion af migræneanfaldsfrekvens måles en forebyggende behandlingseffektivitet ved reduktion af sværhedsgraden af migræne [4]. 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. Patienter med kronisk migræne har ofte et væsentligt forbrug af anfaldsmedicin i kraft af deres anfaldsfrekvens. I studierne med erenumab og fremanezumab er antallet af dage med anfaldsbehandling hos patienter med kronisk migræne ved baseline i gennemsnit 9-13 dage afhængig af hvilken type medicin, som inkluderes i opgørelserne. Reduktionen efter 12 ugers behandling er i størrelsesordenen 3-4, svarende til en reduktion på ca. 30-35 % [5,6]. Fagudvalget vurderer, at en forskel på 10 %-point i antallet af dage med behov for anfaldsbehandling pr. måned er klinisk relevant og dermed indikerer, at der er en klinisk relevant forskel i effekt på de to lægemidler.

Bivirkninger (vigtig)

Forebyggende behandling af migræne med de traditionelt anvendte lægemidler afbrydes ofte på grund af bivirkninger. Den kliniske erfaring med erenumab og fremanezumab er begrænset, men data fra de kontrollerede kliniske undersøgelser tyder på, at patienterne sjældent oplever bivirkninger som giver anledning til behandlingsophør. Hos patienter med kronisk migræne er det således rapporteret, at andelen af patienter, der oplever behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, er ca. 1 %. Fagudvalget vurderer, at en 5 %-pointforskel i andelen af patienter, der oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør, er relevant.

Herudover ønsker fagudvalget en kvalitativ beskrivelse af de hyppigst forekommende bivirkninger ved behandling med galcanezumab.

6 Litteratursøgning

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

Sekretariatet har på baggrund af den foreløbige ansøgning undersøgt, om der findes et eller flere peer-reviewede publicerede fuldtekstartikler, hvor galcanezumab er sammenlignet direkte med erenumab eller fremanezumab. Sekretariatet har ikke fundet artikler, som kan anvendes til direkte sammenligning af galcanezumab og erenumab eller fremanezumab.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af galcanezumab og erenumab eller fremanezumab. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af galcanezumabs effekt og efter primærstudier af effekten af erenumab og fremanezumab. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestrengene, som skal anvendes i MEDLINE (via PubMed) og CENTRAL (via Cochrane Library). Søgestrengene kan findes nedenfor.

Søgestreng MEDLINE (via PubMed)

#	Søgestreng	Kommentar
#1	"Migraine Disorders"[Mesh] OR migrain*[tiab]	
#2	prophyl*[tiab] OR prevent*[tiab]	
#3	chronic*[tiab]	
#4	#1 and #2 and #3	Populationen
#5	galcanezumab[nm] OR galcanezumab[tiab] OR LY2951742[tiab] OR LY-2951742[tiab] OR Emgality[tiab]	Intervention
#6	erenumab[nm] OR erenumab*[tiab] OR Aimovig[tiab] OR AMG-334[tiab] OR fremanezumab[nm] OR fremanezumab[tiab] OR TEV-48125[tiab] OR Ajoyv[tiab]	Komparator
#7	#4 AND (#5 OR #6)	Indirekte sammenligning
#8	randomized controlled trial[pt]	Cochrane RCT-filter
#9	controlled clinical trial[pt]	
#10	randomized[tiab] OR randomised[tiab]	
#11	placebo[tiab]	
#12	clinical trials as topic[mesh:noexp]	
#13	randomly[tiab]	
#14	trial[ti]	
#15	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	
#16	animals[mh] NOT humans [mh]	
#17	#15 not #16	
#18	#7 and #17	Samlet søgning

Søgestreng CENTRAL (via Cochrane Library)

#	Søgestreng	Kommentar
#1	[mh "Migraine Disorders"]	
#2	migrain*:ti,ab,kw	
#3	(prophyl* or prevent*):ti,ab or prophylaxis:kw	
#4	chronic*:ti,ab,kw	
#5	(#1 or #2) and #3 and #4	Populationen
#6	(galcanezumab or LY2951742 or LY-2951742 or Emgality):ti,ab,kw	Intervention
#7	(erenumab or Aimovig or AMG-334 or fremanezumab or TEV-48125 or Ajoyv):ti,ab,kw	Komparator
#8	#5 and (#6 or #7)	Indirekte sammenligning
#9	("conference abstract" or review):pt OR NCT*:au	
#10	("clinicaltrials gov" or trialsearch):so	
#11	#9 OR #10	
#12	#8 not #11	Samlet søgning

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

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Virksomheden skal først ekskludere artikler på titel- og abstractniveau, 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 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 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 (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 studierne validitet og relevans.

Der ønskes en indirekte sammenligning af galcanezumab og erenumab eller fremanezumab ved brug af placebo kontrollerede studier.

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 studiekontekst (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

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Etrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. København; 2015 dec.
2. Bendtsen L, Møller Hansen J, Maargaard R. Migræne [internet]. Pro.medicin. 2018 [citeret 16. august 2018]. Tilgængelig fra: <https://pro.medicin.dk/Sygdomme/Sygdom/318362>
3. Dansk Hovedpine Selskab. Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. 2010.
4. Tfelt-Hansen P, Pascual J, Ramadan N, Dahlöf C, D'Amico D, Diener H-C, et al. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: third edition. A guide for investigators. Cephalalgia. 2012;32(1):6–38.
5. 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;
6. 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.
7. Bagley CL, Rendas-Baum R, Maglinte GA, Yang M, Varon SF, Lee J, et al. Validating Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire v2.1 in episodic and chronic migraine. Headache. 2012;52(3):409–21.
8. Cole JC, Lin P, Rupnow MFT. Minimal important differences in the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) version. Cephalalgia. 2009;29(11):1180–7.

9 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

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

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Jesper Skov Neergaard (projekt- og metodeansvarlig) Jane Skov (sundhedsvidenskabelig konsulent) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Anette Pultera Nielsen (fagudvalgs koordinator) Annemette Anker Nielsen (teamleder) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	10. februar 2020	Godkendt af Medicinrådet.