

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

Godkendelsesdato	28. februar 2019
Ikrafttrædelsesdato	28. februar 2019
Dokumentnummer	44105
Versionsnummer	1.1

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	Nuværende 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

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Ajovy
Generisk navn	Fremanezumab
Firma	Teva
ATC-kode	N02CX07
Virkningsmekanisme	Humant monoklonalt antistof som selektivt binder til CGRP-peptid, som er en del af patofysiologien for migræne. Fremanezumab binder til både α - og β -isoformerne af CGRP-liganden, men ikke til receptoren.
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 migrænedage.

2 Forkortelser

CGRP:	<i>Calcitonin gene-related peptide</i> (calcitonin genralateret protein)
CI:	Konfidensinterval
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HR:	<i>Hazard ratio</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
RR:	Relativ risiko

3 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af fremanezumab som mulig standardbehandling af patienter med migræne. I protokollen angives en definition af population(er), komparator(er) 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 fremanezumab modtaget den 16. januar 2019.

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 absolutte 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]-signalerer menes at være en væsentlig og muligvis forårsagende faktor i sygdomsmekanismen. De egentlige årsager til migræne kendes ikke med sikkerhed.

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

I kliniske studier anvender man ofte en anden inddeling af migræne, nemlig ”episodisk” og ”kronisk” migræne. ”Episodisk” migræne er defineret ved < 15 migrænedage/måned, og ”kronisk” migræne er defineret ved hovedpine \geq 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage er med migræne, resten med anden 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 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 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 udtrapping 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/nortriptylin eller valproat – for patienter med kronisk migræne eventuelt Botox – som andetvalgspræparater. Ved behandlingssvigt/kontraindikationer mod andetvalgspræparaterne kan patienterne tilbydes behandling med andre lægemidler, som er mindre anvendt pga. mindre gunstig bivirkningsprofil, f.eks. Lamotrigin og Pizotifen.

4.2 Fremanezumab

Fremanezumab 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. Fremanezumab administreres subkutant 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 subkutant 1 gang om måneden (månedlig dosering)

Fremanezumab 675 mg subkutant 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 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

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

Fremanezumab 675 mg subkutant 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 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

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

Fremanezumab 675 mg subkutant 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 punkttestimater og konfidensintervaller (for de 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. Rationalet herfor er, at man ved denne tilgang kan sikre, at mindst halvdelen af konfidensintervallet ligger tættere på den retningsgivende mindste 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 effektestimater 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 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").

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Retningsgivende mindste klinisk relevante forskel	Justeret mindste klinisk relevante forskel
For både episodisk og kronisk migræne patienter:					
Frekvens af migrænedage	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Reduktion af månedlige migrænedage	10 %-point	5 %-point
	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel af patientpopulation, som opnår ≥ 50 % reduktion af månedlige migrænedage	5 %-point	2,5 %-point

Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet	Gennemsnitlig ændring fra baseline på HIT-6	-1,5 point for patienter med episodisk migræne -2,3 point for patienter med kronisk migræne	-0,75 point for patienter med episodisk migræne -1,15 point for patienter med kronisk migræne
Anfalds-sværhedsgrad	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Reduktion af antal dage med anfaldsbehandling pr. måned	10 %-point	5 %-point
Bivirkninger	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel patienter som oplever bivirkninger, der medfører behandlingsophør	5 %-point	2,5 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkninger	-	-
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 $\geq 50\%$ 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.

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 ($\geq 50\%$ responderrate) (vigtig)

En ” $\geq 50\%$ 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 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 spørgeskema [5] 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 og er således fagudvalgets foretrukne spørgeskema 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 helbredsrelateret livskvalitet hos patienter med migræne. MSQ er valideret til patienter med episodisk migræne og patienter med kronisk migræne [8]. MSQ måler livskvaliteten indenfor de seneste 4 uger på tværs af tre subskalaer: Restriktiv funktion, forebyggende funktion og emotionel funktion. Scoren spænder fra 0 til 100 i hvert domæne, hvor en højere score angiver forbedring i livskvalitet. Der er 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 restriktiv funktion, forebyggende funktion og emotionel funktion [9].

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. 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 præparat. 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, svimmelhed, vægtøgning og affektive symptomer.

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

Patienter med kronisk migræne har ≥ 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.

6 Litteratursøgning

Vurderingen af klinisk merværdi baseres som udgangspunkt på data fra peer-reviewed 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-reviewed publicerede fuldtekstartikler, 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.

Virksomheden skal derfor søge efter studier, der kan anvendes til en indirekte sammenligning af fremanezumab og de angivne komparatorer. Det betyder, at der både skal søges efter primærstudier af fremanezumabs effekt og efter primærstudier af effekten af henholdsvis betablokkere (metoprolol/propranolol), topiramat, candesartancilexetil og lisinopril for klinisk spørgsmål 1, amitriptylin/nortriptylin og valproat for klinisk spørgsmål 2 samt botulinum type A toxin for klinisk spørgsmål 3. Til det formål har sekretariatet udarbejdet søgestreng, 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	1 and 2	Samlet søgning for populationen
#4	fremanezumab[nm] OR framanezumab[tiab] OR TEV-48125[tiab] OR Ajovy[tiab]	Søgetermer for interventionen
#5	propranolol[MeSH] OR propranolol[tiab]	Komparatorer til klinisk spørgsmål 1
#6	metoprolol[MeSH] OR metoprolol[tiab] OR metoprololsuccinat*[tiab]	
#7	lisinopril[MeSH] OR lisinopril[tiab]	

#8	Candesartan cilexetil[nm] OR candesartan[nm] OR "candesartan cilexetil"[tiab] OR candesartan*[tiab]	
#9	Topiramate[MeSH] OR topiramat*[tiab]	
#10	amitriptyline[MeSH] OR amitriptylin*[tiab]	Komparatorer til klinisk spørgsmål 2
#11	nortriptyline[MeSH] OR nortriptylin*[tiab]	
#12	Valproic Acid[MeSH] OR valproat*[tiab] valproic*[tiab]	
#13	Botulinum Toxins, Type A[MeSH] OR botulinum*[tiab] OR onabotulinum*[tiab]	Komparator klinisk spørgsmål 3
#14	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	Samlet for alle komparatorer
#15	3 and 14	Cochrane RCT filter
#16	randomized controlled trial[pt]	
#17	controlled clinical trial[pt]	
#18	randomized[tiab] OR randomised[tiab]	
#19	placebo[tiab]	
#20	clinical trials as topic[mesh:noexp]	
#21	randomly[tiab]	
#22	trial[ti]	
#23	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	
#24	animals[mh] NOT humans [mh]	
#25	23 not 24	
#26	#15 and #25	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	(#1 or #2) and #3	Samlet søgning for populationen
#5	(fremanezumab or TEV-48125 or Ajovy):ti,ab,kw	Interventionen
#6	[mh Propranolol]	Komparatorer til klinisk spørgsmål 1
#7	propranolol:ti,ab,kw	
#8	[mh Metoprolol]	
#9	metoprolol:ti,ab,kw	
#10	[mh Lisinopril]	
#11	lisinopril:ti,ab,kw	
#12	candesartan*:ti,ab,kw	Komparatorer til klinisk spørgsmål 2
#13	topiramat*:ti,ab,kw	
#14	[mh Amitriptyline]	
#15	amitriptylin*:ti,ab,kw	
#16	[mh Nortriptyline]	
#17	nortriptylin*:ti,ab,kw	
#18	[mh "Valproic Acid"]	Komparator klinisk spørgsmål 3
#19	(valproic* or valproat*):ti,ab,kw	
#20	[mh "Botulinum Toxins, Type A"]	
#21	(botulinum* or onabotulinum*):ti,ab,kw	
#22	{or #5-#21}	Samlet for alle komparatorer
#23	#4 and #22	
#24	("conference abstract" or review):pt OR NCT*:au	
#25	#23 not #24	
#26	"Pubmed":an	
#27	#25 not #26 in Trials	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 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 standardafvigelse 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-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. 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. Yang M, Rendas-Baum R, Varon SF, Kosinski M. Validation of the Headache Impact Test (HIT-6™) across episodic and chronic migraine. Cephalalgia. 2011;31(3):357–67.
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.
7. Smelt AFH, Assendelft WJJ, Terwee CB, Ferrari MD, Blom JW. What is a clinically relevant change on the HIT-6 questionnaire? An estimation in a primary-care population of migraine patients. Cephalalgia. 2014;34(1):29–36.
8. 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.
9. 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 <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
Ana Maria Nan <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Gharib Ghader <i>Afdelingslæge</i>	Region Midtjylland
Unni Elmer Jeppesen <i>Speciallæge, ph.d.</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. 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 (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Annemette Anker Nielsen (teamleder)

10 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	25.02.2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	28.02.2019	Rettelse vedrørende populationen i klinisk spørgsmål 2.

11 Bilag 1: Tabel 1

(Markeret med rød = "off-label")

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

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