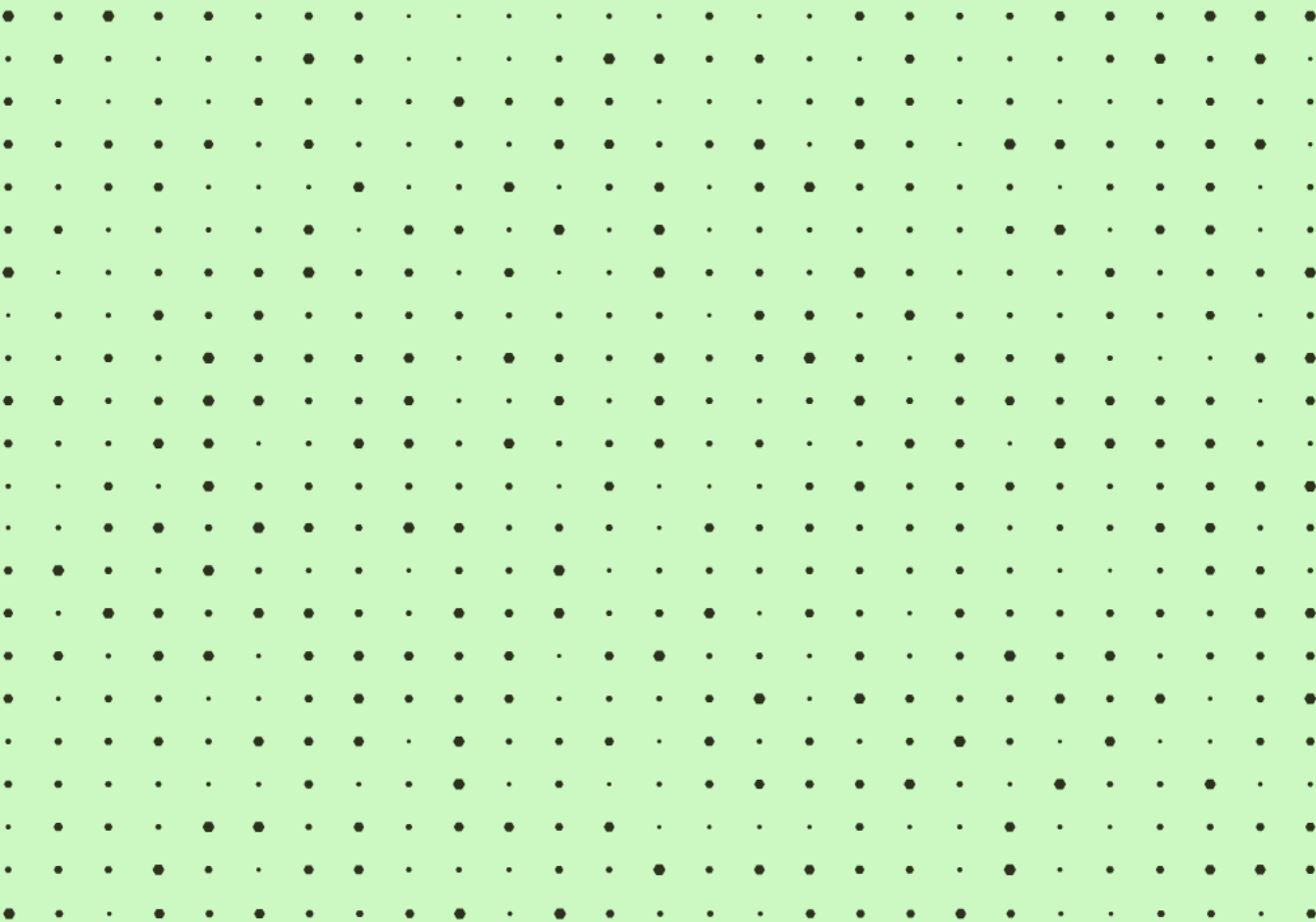


Metodevurdering av enkeltlegemiddel finansiert ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Atocepant (Aquipta)

til profylaktisk behandling av kronisk migrene hos voksne
som har forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler uten
å nå behandlingsmålet

21.02.2024



Forord

DMP forvalter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. DMP avgjør om et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon).

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal DMP gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. Legemiddelforskriften § 14-5.

Vurdering av om et legemiddel oppfyller kriteriene for refusjon gjøres på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriteriene; nytte, ressursbruk og alvorlighet. Legemidlets rettighetshaver har ansvar for å sende inn nødvendig dokumentasjon til DMP før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften. DMP har alminnelig veiledningsplikt jf. Forvaltningsloven § 11.

Nytten måles ved hvor mange gode leveår den nye behandlingen i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis. Med et godt leveår menes et år med "perfekt" helse, dvs. helt uten sykdom/plager, på fagspråket definert som et kvalitetsjustert leveår (1 QALY). Dette er en standardisert beregningsmetode som gjør det mulig å sammenligne nytten av ulike behandlinger som brukes mot ulike sykdommer.

Ressursbruk beregnes med utgangspunkt i gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av behandlingen som vurderes.

DMP vurderer det innsendte datagrunnlaget for kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk, forutsetninger for analysen og de presenterte analyseresultater. DMP kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver, det kliniske fagmiljøet og brukere, og kan foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet. DMP vurderer ikke forholdet mellom effekt og sikkerhet (nytte-risiko-balansen). Dette utredes av det europeiske legemiddelbyrået (EMA) under prosedyren for markedsføringstillatelse.

Metodevurderingene ligger til grunn for DMPs konklusjon knyttet til om vilkårene for forhåndsgodkjent refusjon er oppfylt. DMP har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen jf. Legemiddelforskriften § 14-7.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er truffet og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

Sammendrag

Metode

Metodevurdering av legemiddelet Aquipta (atogepant). DMP har vurdert prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at atogepant har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse 11.08.2023. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

Oversikt over metodevurderingen	
Legemiddelfirma	AbbVie
Preparat	Aquipta
Virkestoff	Atogepant
ATC-kode	N02CD07
Aktuell indikasjon	Aquipta har indikasjon for profylaktisk behandling av migrene hos voksne med minst 4 migrenedager per måned. Metodevurderingen gjelder pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet (TF3+ subgruppen).
Virkningsmekanisme	Atogepant har vist affinitet til flere kalsitoningenerelatert peptid (CGRP) reseptorer, men den presise virkningsmekanismen til atogepant ved profylaktisk behandling av migrene er ikke fullstendig klarlagt.
Dosering	60 mg peroralt en gang daglig. Tablettene kan tas med eller uten mat. Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere eller sterke OATP-hemmere er anbefalt dose redusert til 10 mg en gang daglig
Helseøkonomisk analyse vurdert av DMP	Ja ☒ Type: kostnadsminimeringsanalyse Nei ☐
Rabatterte legemiddelpriser	Det foreligger forhandlede rabatterte legemiddelpriser på et eller flere av legemidlene i analysen. Resultater basert på disse konfidensielle prisene vil fremkomme i et separat dokument som oversendes til aktører med tjenstlig behov for denne informasjonen.

Sykdom

Kronisk migrene	
Om sykdommen	Migrene er en nevrologisk sykdom karakterisert ved episoder med moderat til kraftig hodepine (1). For mange pasienter er migrene også assosiert med lyd- og lysømfintlighet, kvalme og/eller oppkast. Livskvaliteten er derfor betydelig nedsatt ved migreneanfallene. Forekomsten av sykdommen er høyest rundt 40 års alder, og tre ganger hyppigere blant kvinner enn blant menn. Migrene deles inn i episodisk migrene med og uten aura og kronisk migrene. Nærmere beskrivelse av kriterier for diagnose er gitt av International Headache Society i et internasjonalt system for klassifisering av alle former for hodepine (ICHD-3) fra 2018 (2). I henhold til dette systemet er kronisk migrene definert som 15 eller flere hodepinedager i måneden i minst 3 måneder, hvorav minst 8 dager med migrene.
Pasientgrunnlag i Norge	Ifølge tall gitt av Helsedirektoratet fikk om lag 12 700 pasienter en CGRP-hemmer til behandling av kronisk migrene på blå resept i 2023.
Behandling i norsk klinisk praksis	Medikamentell profylaktisk behandling av migrene er aktuelt for pasienter med to eller flere migreneanfall per måned, betydelig redusert livskvalitet, stort fravær fra arbeid eller skole samt dårlig effekt av anfallsbehandling. Mulige legemiddelklasser for profylaktisk behandling er ulike antihypertensiva (betablokkere, ACE-hemmer/AT2-blokker), antiepileptika og antidepressiva. Ved valg av behandling må det tas hensyn til bivirkninger, eventuelle effekter på komorbide tilstander og hva pasienten har prøvd fra før. CGRP-hemmere er alternativer for pasienter som ikke når behandlingsmålet med de ovenfor beskrevne tilgjengelige legemidlene for migreneprofylakse. Pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet er aktuelle for behandling med CGRP-hemmere etter søknad om individuell refusjon (§ 3).
Langvarighet	DMP mener at kronisk migrene oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden

DMPs vurdering av nytte:

Atogepant har vist statistisk signifikant bedre effekt sammenliknet mot placebo i den pivotale studien PROGRESS for utfallsmålene endring i månedlige migrenedager (MMD) fra studiestart til uke 12 og minst en 50 % reduksjon i månedlige migrene dager fra studiestart til uke 12 (N = 778). DMP har vurdert nytten ved bruk av atogepant i forhold til nytten behandling med relevant komparator, erenumab, gir for

subgruppen pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet (CM TF3+). Indirekte sammenligning hos denne gruppen pasienter (CM TF3+) har vist at effekten av atogepant og erenumab, når det gjelder endring fra baseline i månedlige migrenedager, ikke er statistisk signifikant forskjellig. [REDACTED]

[REDACTED] For endepunktene 50 %, 30 % og 75 % reduksjon i månedlige migrenedager viste indirekte sammenlikninger ikke statistisk signifikant forskjell mellom erenumab (70 mg og 140 mg) sammenlignet med atogepant 60 mg. Vide konfidensintervall indikerer usikkerhet i analyseresultatene.

De fleste bivirkningene rapportert ved bruk av atogepant var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Bivirkninger som medførte seponering, var rapportert likt mellom studiearmene (3 % i begge). AbbVie har analysert behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TEAE) og seponering uavhengig av årsak i en NMA på totalpopulasjonene i studiene PROGRESS og Studie 295 (den pivotale erenumab-studien). Resultatene fra NMA viser at for de to sikkerhetsrelaterte utfallsmålene var det ikke statistisk signifikant forskjell mellom atogepant og erenumab [REDACTED]. Vide konfidensintervall gir usikkerhet til analyseresultatene.

DMPs vurdering av ressursbruk:

AbbVie leverte på forespørsel en indirekte sammenligning av atogepant og erenumab som kan inngå i en kostnadsminimeringsanalyse. Denne har DMP vurdert.

Etablering av effektlikhet er nærmere beskrevet i kap. 2. Ut over dette har ikke DMP gjort en vurdering av kostnadene forbundet med legemidlene. Det er ikke relevant å sammenligne prisene på AUP-nivå fordi det foreligger konfidensielle priser på legemidlene. Prisnivået på legemidlene vil framkomme i forhandlingene som utføres av Sykehusinnkjøp. Øvrige kostnader vil være like for atogepant og erenumab, med unntak av kostnader for initiering av behandling med erenumab.

DMPs vurdering av alvorlighet:

Kronisk migrene oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. DMP har beregnet alvorlighetsgraden ved kronisk migrene (CM TF3+) behandlet med standard støttebehandling (SoC) i en tidligere metodevurdering (3). Prognosen beregner samlet helsetap for alle migrenedager per pasientgruppe, med livslang tidshorisont. Absolutt prognosetap (APT) for kronisk migrene er ca. 11 QALY.

DMPs vurdering av budsjettvirkninger:

Budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett er i tidligere metodevurderinger estimert for alle CGRP-hemmere samlet. DMP har ikke utført nye budsjettberegninger, da det antas at en eventuell innføring av atogepant ikke vil påvirke pasientgrunnlaget.

DMPs vurdering av usikkerhet:

DMP vurderer at effekten av atogepant hos pasienter med CM TF3+ [REDACTED]. Resultatene stammer fra post-hoc subgruppeanalyser på et relativt lite utvalg pasienter. Datasettet er derfor mer utsatt for skjevheter i pasientkarakteristikker og prognostiske faktorer mellom behandlingsarmene, som kan ha påvirket resultatene. Studien hadde en randomisert, blindet fase på kun 12 uker, noe som gjør at relativ effekt av atogepant sammenlignet med placebo utover dette ikke er kjent. I studien var det også en ikke

ubetydelig placeborespons. Det er dessuten en svakhet at det ikke foreligger direkte sammenlignende studier mot den relevante aktive komparatoren, erenumab. Tilsvarende svakheter og usikkerhetsmomenter som påpekt for PROGRESS og TF3+ subgruppen behandlet med atogepant gjelder også for sammenligningsalternativet erenumab.

DMPs totalvurdering

DMP har i denne metodevurderingen kun vurdert hvorvidt effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for atogepant og erenumab. Ettersom det ikke er funnet konsistente forskjeller vil prioriteringskriteriene som ble vurdert å være oppfylt for erenumab, også være oppfylt for atogepant så lenge prisen er lik eller lavere enn for erenumab.

Prisnivå er ikke ferdig forhandlet på tidspunkt for ferdigstillelse av denne metodevurderingen og beslutning om innføring på forhåndsgodkjent refusjon er derfor ikke tatt på nåværende tidspunkt.

Metodevurderingen kan legges til grunn for at AbbVie kan inngå forhandlinger med Sykehusinnkjøp for Aquipta på like vilkår som Novartis for Aimovig.

Det antas at en eventuell innføring av atogepant ikke vil påvirke pasientgrunnlaget og bruken i vesentlig grad. Forutsatt at prisen er lik eller lavere enn de andre CGRP-hemmerene, vil ikke en innføring av atogepant føre til økte utgifter for folketrygden. DMP har derfor ikke beregnet nye budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett.

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene gitt at prisen for atogepant er lik eller lavere enn erenumab.

Beslutning om innføring på individuell stønad for atogepant avventer ferdigstillelse av prisforhandlinger som gjennomføres av Sykehusinnkjøp.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
SAMMENDRAG	3
Metode.....	3
Sykdom.....	4
Vurdering av prioriteringskriteriene, budsjettkonsekvenser og usikkerhet ved innføring av den nye metoden	4
INNHOLDSFORTEGNELSE	7
LISTE OVER TABELLER.....	9
LISTE OVER FIGURER	10
ORDLISTE	12
1 BAKGRUNN	13
1.1 Oversikt	13
1.1.1 Intervensjon	13
1.1.2 Oppdragsramme.....	13
1.2 Migrene	14
1.2.1 Kronisk migrene.....	14
1.3 Profylaktisk behandling av kronisk migrene i norsk klinisk praksis.....	15
1.4 Forventet plassering av atogepant i behandlingsalgoritmen.....	15
2 KLINISK EVIDENSGRUNNLAG	16
2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier	16
2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier	16
2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt	19
2.3.1 Sammenligning av inkluderte studier.....	20
2.3.2 Sammenligning av pasientkarakteristika.....	23
2.3.3 Relativ effekt	25
2.3.4 Sikkerhet.....	28
2.3.5 Oppsummering relativ effekt og sikkerhet.....	29
3 ØKONOMISK ANALYSE	30

3.1	Alvorlighetsgrad og prognosetap	30
4	KONKLUSJON	31
	REFERANSER	32
	APPENDIKS 1: LITTERATURSØK	33
	APPENDIKS 2: PASIENTKARAKTERISTIKA HOS PASIENTER I TOTALPOPULASJONEN	40
	APPENDIKS 3: SAMMENLIKNBARHET AV STUDIEDESIGN	41
	APPENDIKS 4: EVIDENSSYNTese - BAYESIANSK NMA.....	45
	APPENDIKS 5: RELEVANTE PÅGÅENDE STUDIER FOR ATOGEPANT	48

Liste over tabeller

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (4, 5)	13
Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen	13
Tabell 3. Oversikt over PROGRESS-studien	16
Tabell 4 Analysepopulasjoner i PROGRESS	18
Tabell 5 Oversikt over Studie 295	18
Tabell 6 Sammenliknbarhet av studiedesign PROGRESS og Studie 295	21
Tabell 7 Sammenliknbarhet av tilgjengelige pasientkarakteristika er hos pasienter med behandlingssvikt på ≥ 3 tidligere behandlinger	24
Tabell 8 TF3+: Endring fra baseline i månedlige migrenedager (MMD) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)	25
Tabell 9 TF3+: 50 % reduksjon i MMD (responsrate) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)	26
Tabell 10 TF3+: 30 % reduksjon i MMD (responsrate) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)	27
Tabell 11 TF3+: 75 % reduksjon i MMD (responsrate) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)	27
Tabell 12 Totalpopulasjonen: NMA resultater for sikkerhet (kilde AbbVie)	29
Tabell 13 Inklusjon- og eksklusjonskriterier (PICOS) (kilde AbbVie).	33
Tabell 14. PRISMA flytskjema (kilde AbbVie)	35
Tabell 15. Liste av inkluderte studier (kilde AbbVie).	36
Tabell 16. Sammenliknbarhet av tilgjengelige pasientkarakteristika hos pasienter i totalpopulasjonen (ITT).	40
Tabell 17. Oppsummering av studiedesign for PROGRESS og 295-studien (kilde AbbVie).	41
Tabell 18. Studie inklusjon- og eksklusjonskriterier (kilde AbbVie).	41
Tabell 19. Sammenligning av tidligere behandlingssvikt på profylaktiske legemidler (kilde AbbVie).	42
Tabell 20. Samtidig forebyggende legemiddelbehandling (kilde AbbVie).	42
Tabell 21. Inkluderte endepunkt (kilde AbbVie).	43
Tabell 22. Definisjon av endepunkt (kilde AbbVie).	44
Tabell 23 Oversikt over analyser gjennom en NMA for totalpopulasjonen (kilde AbbVie)	45
Tabell 24 Totalpopulasjonen: NMA resultater for seponering uavhengig av årsak (kilde AbbVie)	47
Tabell 25 Totalpopulasjonen: NMA resultater for behandlingsrelaterte uønskede hendelser (kilde AbbVie)	47
Tabell 26. Pågående fase-III studier for atogepant (kilde EPAR).	48

Liste over figurer

Figur 1 Studiedesign PROGRESS (kilde EPAR)	17
Figur 2 Totalpopulasjonen: NMA resultater for endring fra baseline i MMD for atogepant vs. komparatorer (kilde AbbVie)	46
Figur 3 Totalpopulasjonen: NMA resultater for 50 % respons i MMD for atogepant vs. komparatorer (kilde AbbVie)	46

Saksutredere DMP	
Navn	Stillingstittel
Randi Krontveit	Seniorrådgiver
Martin Arvin Aamodt	Rådgiver

Ordliste

Ordliste	
APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
BID	To ganger daglig
CFB	Endring fra studiestart
CGRP-hemmer	Kalsitonin gen-relatert peptid-hemmer (atogepant, erenumab, fremanezumab og galcanezumab)
CM	Kronisk migrene
EMA	Europeiske legemiddelmyndigheter
HFEM	Høyfrekvent episodisk migrene
MHD	Månedlige hodepinedager
MMD	Månedlige migrenedager
MUD	Månedlige dager med bruk av akuttmedisiner
MVA	Merverdiavgift
NMA	Nettverksmetaanalyse
QALY	Kvalitetsjustert leveår
QD	En gang daglig
QM	En gang i måneden
SD	Standardavvik
SE	Standardfeil
TEAE	Behandlingsrelaterte uønskede hendelser
TF3+	Pasienter som ha forsøkt tre eller flere andre profylaktiske behandlinger mot migrene uten å nå behandlingsmålet

1 Bakgrunn

1.1 Oversikt

I metodevurderingen vurderes prioriteringskriteriene alvorlighet, nytte og ressursbruk, samt usikkerhet i dokumentasjonen og budsjettkonsekvenser. Det europeiske legemiddelbyrået (EMA) har vurdert at atogepant har en nytte som overstiger risikoen ved bruk, og Europakommisjonen har utstedt markedsføringstillatelse. For metodevurderingen er det relativ nytte og merkostnad av den nye metoden sammenlignet med dagens behandlingsalternativ i norsk klinisk praksis som er relevant. DMPs vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av AbbVie.

1.1.1 Intervensjon

Tabell 1. Intervensjonen denne metodevurderingen gjelder (4, 5)

Atogepant (Aquipta)	
Indikasjon relevant for metodevurderingen	Atogepant har indikasjon for profylaktisk behandling av migrene hos voksne med minst 4 migrenedager per måned
Virkningsmekanisme	Atogepant har vist affinitet til flere kalsitoningenerelatert peptid (CGRP) reseptorer, men den presise virkningsmekanismen til atogepant ved profylaktisk behandling av migrene er ikke fullstendig klarlagt.
Dosering ved relevant indikasjon	60 mg peroralt en gang daglig. Tablettene kan tas med eller uten mat. Ved samtidig bruk av sterke CYP3A-hemmere eller sterke OATP-hemmere er anbefalt dose redusert til 10 mg en gang daglig

1.1.2 Oppdragsramme

Tabellen under oppsummerer bestillingen og rammen for metodevurderingen. Metoden er et nytt virkestoff og fikk markedsføringstillatelse 11.08.2023.

Tabell 2. Oppdragsrammen for metodevurderingen

Oversikt over oppdragsrammen	
Analysetype(r)	kostnadsminimeringsanalyse
PICO definert av bestillingen	
	Beskrivelse
Populasjon	Voksne pasienter med kronisk migrene, som ikke har fått god nok virkning av minst tre andre typer forebyggende legemiddelklasser mot migrene (TF3+).
Intervensjon	Atogepant 60 mg peroralt en gang daglig
Komparator	Erenumab 70 mg subkutan hver 4. uke

	Erenumab 140 mg subkutan hver 4. uke
Utfallsmål	Gjennomsnittlig endring i antall månedlige migrenedager (MMD) Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD (responsrate)

Direkte sammenliknende kliniske studier mellom atogepant og komparatoren erenumab foreligger ikke. Det er derfor nødvendig med indirekte sammenlikning av atogepant og erenumab basert på de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene til de to legemidlene, henholdsvis Studie 303 PROGRESS ([NCT03855137](#)) og Studie 295 ([NCT02066415](#)) for subgruppen pasienter som hadde feilet på tre profylaktiske legemidler (TF3+).

1.2 Migrene

Migrene er en nevrologisk sykdom karakterisert ved episoder med moderat til kraftig hodepine (1). For mange pasienter er migrene også assosiert med lyd- og lysømfintlighet, kvalme og/eller oppkast. Livskvaliteten er derfor betydelig nedsatt ved migreneanfallene. Forekomsten av sykdommen er høyest rundt 40 års alder, og tre ganger hyppigere blant kvinner enn hos menn. Prevalensen er avtakende med alder. Det er også en tendens til mildere anfall eller at sykdommen brenner ut med tiden.

Migrene deles inn i episodisk migrene med og uten aura og kronisk migrene. Nærmere beskrivelse av kriterier for diagnose er gitt av International Headache Society i et internasjonalt system for klassifisering av alle former for hodepine (ICHD-3) fra 2018 (2).

Denne metodevurderingen gjelder forebyggende behandling hos voksne pasienter med kronisk migrene, som ikke har fått god nok virkning av minst tre andre typer forebyggende legemiddelklasser mot migrene (CM TF3+).

1.2.1 Kronisk migrene

For at migrenen skal betegnes som kronisk må pasienten ha minst 15 hodepinedager per måned, hvorav 8 migrenedager over 3 måneder som oppfyller visse kriterier beskrevet i ICHD-3.

Medisinske fageksperter DMP har kontaktet i tidligere metodevurderinger anslår at den norske migrenepopulasjonen totalt omfatter om lag 895 000-900 000 pasienter, hvorav om lag 15-20 % har fire eller flere migrenedager per måned (6). Det er altså et potensielt pasientgrunnlag på rundt 135 000-180 000 pasienter som faller innenfor godkjent indikasjon til CGRP-hemmerne. Det vil imidlertid ikke være alle disse som er aktuelle for profylaktisk behandling, siden dette er indisert først ved 2-3 månedlige anfall (et anfall kan vare i flere dager). Det er heller ikke alle pasienter hvor profylaktisk behandling er indisert, som i dag får slik behandling. Av de som behandles profylaktisk har en god del tilstrekkelig effekt av dagens tilgjengelige alternativer. Det vil derfor kun være en mindre andel som har forsøkt tre tidligere profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet, og som dermed er aktuelle for behandling med en CGRP-hemmer.

Ifølge tall fra Helsedirektoratet fikk om lag 12 700 pasienter en CGRP-hemmer til behandling av kronisk migrene på blå resept i 2023.

1.3 Profylaktisk behandling av kronisk migrene i norsk klinisk praksis

Europeiske retningslinjer for behandling av migrene (8) legger til grunn at profylaktisk medikamentell behandling kan være aktuelt for pasienter med:

- 1) betydelig redusert livskvalitet, eller stort fravær fra arbeid eller skole og/eller
- 2) to eller flere anfall per måned og/eller
- 3) dårlig effekt av anfallsbehandling, og/eller
- 4) hyppige, lange og ubehagelige auraanfall.

For pasienter som mottar profylaktisk behandling oppgir Norsk Elektronisk Legehåndhåndbok (nevroNEL) følgende mulige alternativer som har best dokumentert effekt: betablokkere (metoprolol/propranolol), kandesartan, topiramat, valproat og flunarizin. Følgende legemidler har mindre dokumentert effekt: amitriptylin, venlafaxin, karbamazepin og levetiracetam og simvastatin (1). Magnesium og vitamin B12 angis som mulige sistevalg.

CGRP-hemmere er alternativer for pasienter som ikke når behandlingsmålet med de ovenfor beskrevne tilgjengelige legemidlene for migreneprofylakse. Ikke alle pasienter vil være kandidater for alle mulige alternativer, og hvilke legemidler som forsøkes samt i hvilken rekkefølge er en vurdering som bør være opp til behandlende lege. Pasienter som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet er aktuelle for behandling med CGRP-hemmere på blå resept. Medikamentell behandling hos disse pasientene består i dag av anfallskupperende og symptomlindrende medisiner (standard støttebehandling - SoC). CGRP-hemmerne erenumab, fremanezumab og galkanezumab er finansierte av folketrygden og er tilgjengelige på individuell refusjon (§ 3). Disse legemidlene gis som en subkutan injeksjon.

Eptinezumab (infusjonsbehandling) er innført til profylaktisk behandling av kronisk migrene på sykehus, med krav om at man i tillegg må ha forsøkt minst to av de andre subkutane CGRP-hemmerne (7).

De faglige retningslinjene angir en rekke kriterier ved profylaktisk behandling med CGRP-hemmere (1, 8).

1.4 Forventet plassering av atogepant i behandlingsalgoritmen

Erenumab var den første CGRP-hemmeren som ble metodevurdert til profylaktisk behandling til pasienter med kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) som tidligere har feilet på minst tre behandlinger. Senere ble relativ effekt mellom erenumab og fremanezumab og erenumab og galkanezumab vurdert å være sammenliknbar. Legemidlene er ikke kostnadseffektive til maksimalpris, men har fått refusjon gjennom likelydende refusjonskontrakter og er vurdert kostnadseffektive på lik linje. Dersom relativ effekt av atogepant vs. erenumab er sammenliknbar vil det samme gjelde for atogepant, gitt sammenlignbart prisnivå. På bakgrunn av dette vurderer DMP at erenumab er den mest relevante komparatoren for atogepant.

DMPs konklusjon om komparator

Relevant komparator er erenumab.

2 Klinisk evidensgrunnlag

2.1 Identifikasjon av relevante kliniske studier

AbbVie har ikke gjennomført systematiske litteratursøk i relevante databaser, men sendt inn studier de mente var relevant for en forenklet metodevurderingsprosess.

Direkte sammenliknende kliniske studier mellom atogepant og komparatoren erenumab foreligger ikke, og det er nødvendig med indirekte sammenlikning av atogepant og erenumab basert på resultater for subgruppen pasienter som hadde feilet på tre profylaktiske legemidler (TF3+) i de pivotale studiene som lå til grunn for markedsføringstillatelsene til de to legemidlene, henholdsvis Studie 303 PROGRESS ([NCT03855137](#)) og Studie 295 ([NCT02066415](#)).

2.2 Oversikt over relevante, innsendte studier

Tabellen under gir en oversikt over PROGRESS (9).

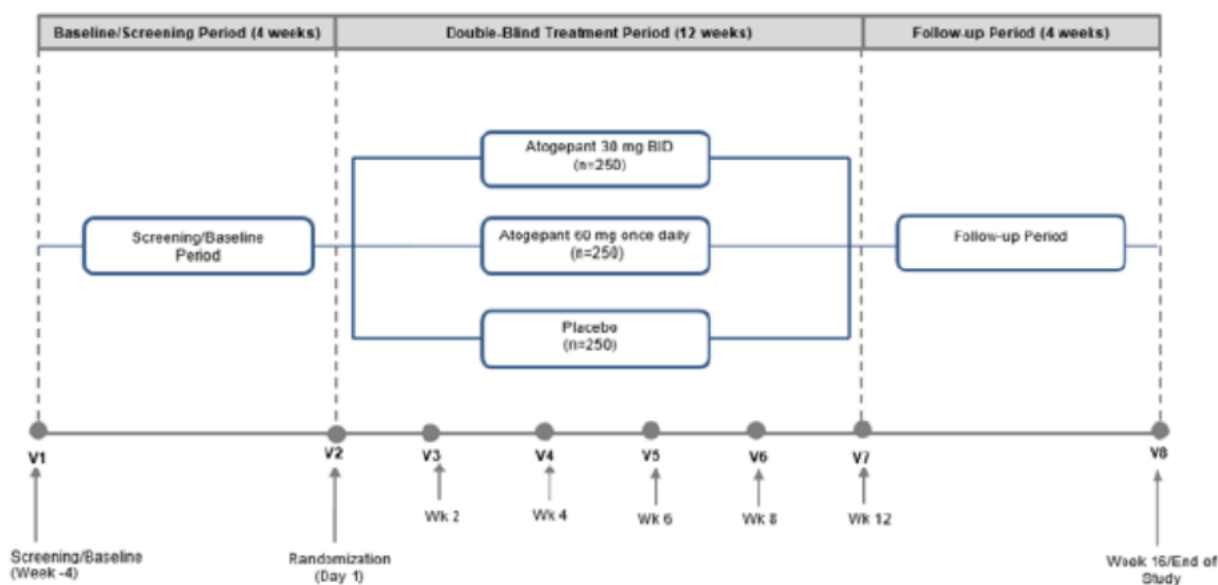
Tabell 3. Oversikt over PROGRESS-studien

PROGRESS	
Studie ID	NCT03855137
Design	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert, parallell gruppe
Studielokasjon	Global (USA, Canada, Australia, Europa og Asia)
Populasjon	N=778* Voksne 18-80 år med kronisk migrene av minst ett års varighet ihht ICHD-3 ≥15 hodepinedager per måned i 3 måneder før inklusjon ≥15 hodepinedager i løpet av 28 dagers screening/baselineperioden ≥8 migrenedager i løpet av 28 dagers screening/baselineperioden Feilet på <4 forebyggende medikamenter med minst to ulike virkningsmekanismer Stratifisert etter • bruk av akutt migrenebehandling i baselineperioden • migreneprofylaksebehandling • antall profylaksebehandlinger pasienten hadde feilet på • region
Intervensjon	Atogepant 60 mg peroralt en gang daglig i 12 uker (n=262*) Atogepant 30 mg peroralt 2 ganger daglig i 12 uker (n=257*)
Komparator	Placebo (n=259*)
Primært endepunkt	- Gjennomsnittlig endring i antall månedlige migrenedager (MMD) fra baseline frem til uke 12 i mITT-populasjonen - Gjennomsnittlig endring i antall månedlige migrenedager (MMD) fra baseline frem til uke 12 i off-treatment hypothetical estimand population (OTHE)

Viktige sekundære endepunkter	- Gjennomsnittlig endring i antall månedlige hodepinedager fra baseline frem til uke 12 i mITT-populasjonen - Endring fra baseline i antall dager med akutt migrenebehandling per måned i mITT-populasjonen - Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD (responsrate) i mITT-populasjonen - Endring fra baseline i Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, Version 2.1 (MSQ v2.1) Role Function-Restrictive Domain Score til uke 12 i Off-Treatment Hypothetical Estimand Population - Endring fra baseline i Mean Monthly Performance of Daily Activities Domain Score of the AIM-D til uke 12 i mITT-populasjonen - Endring fra baseline i Mean Monthly Physical Impairment Domain Score of the AIM-D til uke 12 i mITT-populasjonen - Endring fra baseline Headache Impact Test (HIT-6) Total Score til uke 12 i mITT-populasjonen - Sikkerhet - Tolerabilitet
Observasjonstid	12 uker behandlingsfase 4 uker oppfølgingsfase
Datakutt	PROGRESS ble avsluttet 20.01.2022, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*randomiserte pasienter

PROGRESSstudien bestod av en baseline/screeningfase på 28 dager (4 uker), en dobbeltblindet 12 ukers behandlingsperiode og en 4 ukers oppfølgingsperiode som vist i figuren under.



Figur 1 Studiedesign PROGRESS (kilde EPAR)

I den europeiske vurderingsrapporten (EPAR) for atogepant angis følgende analysepopulasjoner i studien, vist i tabellen under (5). I EPAR beskrives off-treatment hypothetical estimand population (OTHE) som den gjeldende for EU.

Tabell 4 Analysepopulasjoner i PROGRESS

Populasjon	Placebo	Atogepant 30 mg BID	Atogepant 60 mg QD	Totalt
Intent-to-treat (ITT)	259	257	262	778
Sikkerhet	255	257	261	773
Modifisert ITT (mITT)	246	253	256	755
OTHE ¹	249	254	257	760

¹OTHE: off-treatment hypothetical estimand population

Tabellen under gir en oversikt over den relevante komparatorstudien for erenumab, Studie 295 (10, 11).

Tabell 5 Oversikt over Studie 295

Studie 295	
Studie ID	NCT02066415
Design	Fase 2, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert
Studielokasjon	Global (USA, Canada og Europa)
Populasjon	N=667* Voksne 18-65 år med kronisk migrene av minst ett års varighet ihht ICHD-3 ≥15 hodepinedager per måned i 3 måneder før inklusjon hvorav ≥8 var migrenedager Feilet på mer enn 3 klasser forebyggende medikamenter Stratifisert på • Region • Medikament overforbruk Post hoc subgruppe med pasienter som hadde feilet på ≥3 forebyggende medikamenter (n=232)
Intervensjon	Erenumab 70 mg subkutan hver 4. uke i 12 uker (n=191*) Erenumab 140 mg subkutan hver 4. uke i 12 uker (n=190*)
Komparator	Placebo (n=286*)
Primært endepunkt	Endring i antall migrenedager per måned (MMD) fra baseline til de siste fire ukene av den dobbeltblinde behandlingsfasen (uke 9-12)

Viktige sekundære endepunkter	Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD (responsrate) Endring fra baseline i antall dager med akutt migrenebehandling per måned Endring fra baseline i kumulative månedlige hodepinetimer Sikkerhet Tolerabilitet
Observasjonstid	12 uker 12 ukers oppfølgingsperiode for sikkerhet
Datakutt	Studie 295 ble avsluttet 28.04.2016, ifølge informasjon på clinicaltrials.gov
Ligger studien til grunn for EMA sin vurdering av markedsføringstillatelse?	Ja

*randomiserte pasienter

DMPs vurdering

PROGRESS ligger til grunn for markedsføringstillatelsen av atogepant, og er en randomisert fase 3 studie vurdert av EMA. DMP vurderer at data fra PROGRESS kan være egnet som dokumentasjonsgrunnlag for å gjøre en indirekte sammenligning mot relevant komparator erenumab.

2.3 Evidenssyntese for å etablere relativ effekt

Det var nødvendig å gjøre evidenssyntese da det ikke foreligger direkte sammenliknende studier mot relevant komparator. Relevant komparator er TF3+ populasjonen fra erenumabstudien Studie 295. Denne kan sammenlignes ved hjelp av Buchermetoden med tilsvarende populasjon fra atogepantstudien PROGRESS (12).

DMP etterspurte indirekte sammenlikninger av atogepant mot erenumab for TF3+ populasjonen da det er denne populasjonen som er relevant i Norge. AbbVie leverte en Bayesiansk nettverksmetaanalyse (NMA) basert på et systematisk litteratursøk med følgende PICO:

- Populasjon: totalpopulasjonen (MITT) med kronisk migrene behandlet med CGRP-hemmere
- Intervensjon: atogepant
- Komparator: erenumab, fremanezumab, galkanezumab og placebo
- Utfallsmål:
 - andel pasienter med minst 50 % reduksjon i månedlige migrenedager (MMD)
 - andel pasienter med minst 30 % reduksjon i MMD
 - gjennomsnittlig endring i antall MMD fra baseline frem til uke 12
 - gjennomsnittlig endring i månedlige hodepinedager (MHD) fra baseline frem til uke 12
 - gjennomsnittlig endring i månedlige dager med bruk av akuttmedisiner (MUD) fra baseline frem til uke 12
 - behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TEAE)
 - seponering uavhengig av årsak

Etter gjentatte forespørsler leverte AbbVie Bucher indirekte sammenlikninger med følgende PICO

- Populasjon: Pasienter med kronisk migrene som hadde feilet på tre eller flere tidligere profylaktiske behandlinger (TF3+ populasjonen)
- Intervensjon: atogepant PROGRESS studien
- Komparator: erenumab Studie 295
- Utfallsmål:
 - gjennomsnittlig endring i antall månedlige migrenedager (MMD) fra baseline frem til uke 12 i mITT-populasjonen (heretter kalt endring i MMD)
 - andel pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD (responsrate) i mITT-populasjonen (heretter kalt 50 % responsrate)
 - andel pasienter med minst 30 % reduksjon i MMD (responsrate) i mITT-populasjonen (heretter kalt 30 % responsrate)

I EPAR til atogepant angis det flere studiepopulasjoner som vist i tabell 4 over, der OTH populasjonen er den som er basis for markedsføringstillatelsen i Europa. AbbVie skriver at denne populasjonen ikke er tilgjengelig for analysene DMP har etterspurt. De leverte derfor på mITT populasjonen, avgrenset til aktuell subpopulasjon (TF3+). mITT populasjonen er den som ble lagt til grunn av FDA (USA). DMP har godtatt dette, men påpeker at det er uklart hvorfor den europeiske populasjonen ikke er tilgjengelig for analyser.

Systematisk litteratursøk er vurdert og beskrevet i Appendiks 1.

AbbVie gjennomførte en egnethetsvurdering av om de identifiserte studiene oppfylte antagelsene for inklusjon i en NMA basert på sammenlikning av studiedesign og pasientkarakteristika. Bayesiansk NMA både fixed og random-effekt modeller ble tilpasset med MCMC metode i henhold til litteraturen (13). En oversikt over de gjennomførte analysene og noen resultater er beskrevet i Appendiks 4.

For sammenlikning av effektdata for TF3+ ble Buchermetoden for indirekte behandlingssammenlikning utført (12). Dette er en etablert tilnærming for å utføre indirekte sammenlikninger mellom par av behandlinger i situasjoner der behandlingene sammenlignes i randomiserte studier med en felles komparator, i dette tilfellet placebo. Dikotome utfallsmål ble analysert på relativ (odds ratio) og absolutt (risikoforskjell) skala med tilhørende standardfeil. Kontinuerlige utfallsmål analysert som gjennomsnitt forskjell fra placebo med tilhørende standardfeil.

DMP har vurdert analysene mellom atogepant og erenumab for TF3+, se avsnitt 2.3.1-2.3.5 under. Litteratursøket og NMA er også vurdert mer overordnet, og NMA anvendes videre som støtte for analysene på TF3+ populasjonen.

2.3.1 Sammenlikning av inkluderte studier

Forutsetninger for indirekte sammenlikninger er at antagelsen om exchangeability (similarity, homogeneity, consistency) ansees oppfylt. Dette betyr at studiedesign og pasientegenskaper må vurderes å være tilstrekkelig sammenlignbare. DMP har sammenliknet studiedesignet og vurdert om forskjellene kan ha medført skjevhet som favoriserte det ene legemiddelet fremfor det andre.

Tabell 6 Sammenliknbarhet av studiedesign PROGRESS og Studie 295

	Atogepant, PROGRESS	Erenumab, Studie 295 (Kronisk migræne populasjon)	Betydning for indirekte sammenlikning
Virkningsmekanisme	Atogepant har vist affinitet til flere kalsitoningenrelatert peptid (CGRP) reseptorer, men den presise virkningsmekanismen til atogepant ved profylaktisk behandling av migræne er ikke fullstendig klarlagt.	Erenumab et humant monoklonalt antistoff som er en potent og spesifikk kompetitor til CGRP og inhiberer dets virkning på CGRP-reseptoren, og har ingen signifikant virkning på andre kalsitoninreseptorer.	Det er uklart om disse ulikhetene i virkningsmekanisme har innvirkning på effekt og relativ effekt.
Studiedesign	Fase 3, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert, parallell gruppe TF3+ populasjonen ble analysert post hoc.	Fase 2, multisenter, randomisert, dobbeltblindet placebokontrollert TF3+ populasjonen ble analysert post hoc.	Trolig ingen designmessige skjevheter av betydning for ITC, men post hoc subgruppeanalyser er usikre
Stratifisering	Bruk av akutt migrænebehandling i baselineperioden, migræneprofylaksebehandling, antall profylaksebehandlinger pasienten hadde feilet på, region	Region (Nord Amerika vs. Europa), medikament overforbruk (ja vs. nei)	Ikke avgjørende betydning dersom pasientkarakteristika er sammenliknbare mellom studiene (se 2.3.2)
Studiefaser	Baseline/screeningfase på 28 dager (4 uker), en dobbeltblindet 12 ukers behandlingsperiode og en 4 ukers oppfølgingsperiode	Screening, baseline/screeningfase på 28 dager (4 uker), en dobbeltblindet 12 ukers behandlingsperiode, 12 uker oppfølgingsperiode for sikkerhet	Sammenliknbare
Antall randomiserte pasienter, ITT populasjon	ITT: Placebo, n=259 Atogepant 60 mg QD, n=262 Atogepant 30 mg BID, n=257	ITT (kronisk migræne): Placebo, n= 286, Erenumab 70 mg QM, n=191, Erenumab 140 mg QM, n=190	Sammenliknbare
Pasienter i TF3+ subgruppe	Placebo [REDACTED] Atogepant 60 mg QD [REDACTED]	Placebo, n= 98, Erenumab 70mg, n=66, Erenumab 140mg, n=65	TF3+ var ikke forhåndsdefinert gruppe og ingen styrkeberegning var gjort for disse. Effektestimatene fra begge studiene, og særskilt for PROGRESS, er usikre grunnet svært lavt antall pasienter.
Kronisk migræne definisjon	Minst ett års varighet ihht ICHD-3 ≥15 hodepinedager per måned i 3 måneder før inklusjon	Minst ett års varighet ihht ICHD-3 ≥15 hodepinedager per måned i 3 måneder før inklusjon hvorav ≥8 var migrenedager	Sammenliknbare

	≥15 hodepinedager i løpet av 28 dagers screening/baselineperioden ≥8 migrenedager i løpet av 28 dagers screening/baselineperioden	Feilet på 2-4 klasser forebyggende medikamenter	
Inklusjonskriterier	Alder 18-80 år, ≥8 månedlige migrenedager, ≥15 månedlige hodepinedager, med eller uten aura	Alder 18-65 år, ≥8 månedlige migrenedager, ≥15 månedlige hodepinedager, med eller uten aura	Hovedinklusjonskriterier er like
Eksklusjonskriterier	Pasienter ble ekskludert dersom de tidligere ikke hadde terapeutisk respons på mer enn 4 forebyggende medikamenter hvorav 2 måtte ha ulik virkningsmekanisme	Pasienter ble ekskludert dersom de ikke hadde terapeutisk respons på 3 eller flere forebyggende medikamenter	Pasientene i ITT populasjonen fra PROGRESS kan være noe mer forbehandlet (<4) vs. Studie 295 (<3) som kan ha innvirkning på relativ effekt i favør erenumab dersom antall tidligere behandlingssvikt på forebyggende behandling virker inn på effekt av neste behandling.
Definisjon av svikt på tidligere behandling	Behandlingssvikt som følge av manglende effekt er definert som ingen meningsfull reduksjon i frekvensen av migrenedager etter minst 2 måneders behandling, vurdert av utprøver. Behandlingssvikt som følge av uakseptabel tolerabilitet er definert som behandlingsavbrudd som følge av bivirkninger/uønskede hendelser, vurdert av utprøver	Manglende effekt vurdert av utprøver Dårlig eller uakseptabel tolerabilitet vurdert av utprøver	Sammenliknbare definisjoner
Definisjon primært endepunkt: endring fra baseline i månedlige migrene dager (MMD)	Endring i gjennomsnittlige månedlige migrenedager fra baseline (første dose studiemedisin) til uke 12	Endring i antall månedlige migrenedager fra baseline til de siste fire ukene av den dobbeltblinde behandlingsfasen (uke 9-12)	Ulike definisjoner av det primære endepunktet Hvis effekten av medikamentene øker over tid gjennom 12 ukersperioden vil dette kunne påvirke relativ effekt i favør erenumab.
Analysemetode for MMD	En lineær mixed effektmodell for repeterte målinger (MMRM) med behandling, visitt, stratifiseringsfaktorer og interaksjonen behandling*visitt, baseline og interaksjonen baseline*visitt som faste variabler og intra-pasientkorrelasjon modellert	En lineær mixed effektmodell for repeterte målinger (MMRM) med behandling, visitt, stratifiseringsfaktorer og interaksjonen behandling*visitt og baseline som faste variabler og intra-pasientkorrelasjon modellert	Sannsynligvis ikke av større betydning for ITC da analysemetoden er den samme.

	med en ustrukturert korrelasjonsmatrise	med en ustrukturert korrelasjonsmatrise	
Definisjon 50 % reduksjon i MMD (responsrate)	Pasienter med gjennomsnittlig minst 50 % reduksjon i månedlige migrenedager fra baseline til uke 12	Pasienter med gjennomsnittlig minst 50 % reduksjon i månedlige migrenedager fra baseline til de siste fire ukene av den dobbeltblinde behandlingsfasen (uke 9-12)	Ulike definisjoner av dette endepunktet. Hvis effekten av medikamentene øker over tid gjennom 12 ukersperioden vil dette kunne påvirke relativ effekt i favør erenumab.
Definisjon 30 % reduksjon i MMD (responsrate)	Pasienter med gjennomsnittlig minst 30 % reduksjon i månedlige migrenedager fra baseline til uke 12	Pasienter med gjennomsnittlig minst 30 % reduksjon i månedlige migrenedager fra baseline til de siste fire ukene av den dobbeltblinde behandlingsfasen (uke 9-12)	Ulike definisjoner av dette endepunktet. Hvis effekten av medikamentene øker over tid gjennom 12 ukersperioden vil dette kunne påvirke relativ effekt i favør erenumab.

Studiedesignet til PROGRESS åpner for at pasientene i ITT-populasjonen fra PROGRESS kunne være sterkere forbehandlet (sviktet på <4 tidligere behandlinger) enn pasientene i Studie 295 (sviktet på <3 tidligere behandlinger). Dette kan ha innvirkning på relativ effekt ved indirekte sammenlikning av atogepant og erenumab dersom økende antall tidligere behandlingssvikt på forebyggende behandling gir dårligere respons på effekt av neste behandling. Relevant pasientpopulasjon er pasienter som har sviktet på 3 eller flere behandlinger (TF3+), og disse populasjonene er inkludert i de indirekte sammenlikningene. Subgruppen TF3+ er imidlertid post hoc definert, ikke stratifisert og med lavt antall pasienter og kan være utsatt for skjevheter.

Det er noen ulikheter i definisjon av både det primære endepunktet (endring i MMD) og sekundære endepunkter som 50 % og 30 % responsrate. I Studie 295 ble uke 9-12 brukt for vurdering av effekt, mens i PROGRESS ble hele 12 ukers perioden lagt til grunn. Dersom behandlingseffekten av legemidlene øker over tid og et eventuelt platå nås sent i denne perioden, kan relativ effekt mellom atogepant og erenumab gjennom indirekte sammenlikninger gå i favør erenumab.

Studiedesign for PROGRESS og Studie 295 vurderes å være sammenliknbare nok for å inkludere studiene i indirekte sammenlikninger, oversiktstabell er inkludert i Appendiks 3.

2.3.2 Sammenlikning av pasientkarakteristika

Pasientkarakteristika rapportert for TF3 + populasjonen er begrenset, og tilgjengelige pasientkarakteristika er vist i tabellen under. Pasientkarakteristika som inngikk i analysen, er basert på subgruppen av TF3+-pasienter i mITT-populasjonen for atogepant og ITT for erenumab.

Tabell 7 Sammenliknbarhet av tilgjengelige pasientkarakteristika er hos pasienter med behandlingssvikt på ≥ 3 tidligere behandlinger

Legemiddel	Atogepant		Erenumab		
Kilde	PROGRESS (NCT03855137)		Ashina, 2018 (NCT02066415)		
	Atogepant 60 mg ■	Placebo ■	Erenumab 140 mg N = 65	Erenumab 70 mg N = 69	Placebo N = 98
Gjennomsnitt alder i år (SD)	42,0 (11,8)	41,6 (12,4)	44,1 (11,3)	42,8 (11,5)	42,4 (11,5)
Kvinner, n (%)	■ (93,0)	■ (86,7)	59 (90,8)	62 (89,9)	72 (73,5)
Gjennomsnitt varighet år (SD)	22,8 (11,6)	20,9 (10,3)	24,6 (11,9)	24,5 (13,3)	24,8 (13,2)
MMD (SD) ¹	21,3 (4,92)	19,3 (5,0)	19,0 (4,7)	18,9 (4,4)	18,6 (4,3)
MUD (SD) ²	17,1 (7,6)	16,5 (7,4)	12,5 (6,1)	11,0 (7,6)	12,0 (7,1)
Andel med ≥ 18 MMD, n (%)	34 (79,1)	16 (53,3)	NR ³	NR	NR
¹ MMD: gjennomsnitt antall månedlige migrenedager ² MUD: gjennomsnitt antall månedlige dager med bruk av akuttmedisiner ³ NR: ikke rapportert Note: Data for atogepant PROGRESS er basert på mITT populasjonen, unntatt varighet som er basert på sikkerhetspopulasjon, data for erenumab er basert på ITT.					

Viktige prognostiske og effektmodifiserende faktorer i kronisk migrene angis som alder, kjønn, samtidig annen behandling, varighet av behandling, rase, baseline månedlige migrenedager (MMD), og hvor mange år pasientene har hatt kronisk migrene (sykdomsvarighet). Pasientkarakteristika med hensyn på disse pasientegenskapene for totalpopulasjonene i PROGRESS og Studie 295 er i hovedsak sammenliknbare. Oversiktstabell for fulle mITT- og ITT-populasjoner er inkludert i Appendiks 2.

Tilgjengelige pasientkarakteristika for TF3+ er begrenset til alder, kjønn, sykdomsvarighet, MMD og baseline gjennomsnitt antall månedlige dager med bruk av akuttmedisiner (MUD) som vist i Tabell 7. De tilgjengelige pasientkarakteristika er balansert mellom armene i Studie 295. Det samme gjelder mellom armene i PROGRESS med unntak av MMD der det var høyere MMD i atogepantarmen sammenliknet med placebo. Tilsvarende var også tilfelle for andel pasienter med 18 eller flere MMD. Dette kan bety at sykdomsbelastningen var større for TF3+ gruppen i atogepantarmen sammenliknet med placeboarmen. Dermed kan TF3+ pasientene som fikk atogepant muligens ha lavere sannsynlighet for å oppnå respons på

50 % og 30 % reduksjon i MMD sammenliknet med placebo. Skjevhetene kan være et resultat av at TF3+ er en post hoc subgruppe som ikke er stratifisert.

Det er noen forskjeller i pasientkarakteristika for TF3+ gruppen mellom PROGRESS og Studie 295, der pasientene var noe eldre og hadde lengre sykdomsvarighet i Studie 295 sammenliknet med PROGRESS. Pasientene i PROGRESS hadde vesentlig høyere månedlig forbruk av akuttmedisiner sammenliknet med PROGRESS.

DMP vurderer at pasientkarateristika er sammenliknbare nok for at TF3+ kan inngå i indirekte sammenlikninger av atogepant og erenumab. Flere skjevheter som kan være av betydning for relativ effekt kan imidlertid ikke utelukkes da TF3+ ikke er stratifisert og er en post hoc subgruppe. Dette gjelder for begge legemidlene og gjaldt også for de tidligere metodevurderingene av CGRP-hemmerne fremanezumab og galcanezumab. DMP benytter derfor NMA fra totalpopulasjonen som støtte til de indirekte sammenlikningene i TF3+ gruppen.

2.3.3 Relativ effekt

Tabellen under oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av endring fra baseline i MMD for TF3+ gruppen.

Tabell 8 TF3+: Endring fra baseline i månedlige migrenedager (MMD) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)

Studie	PROGRESS ¹		Studie 295 ²		
Intervensjon	Atogepant 60 mg QD	Placebo	Erenumab 70 mg QM	Erenumab 140 mg QM	Placebo
N	■	■	69	65	98
Tidspunkt	Baseline til uke 12		Uke 9 til 12		
Endring MMD (SE)	■ ■	■ ■	-5,50 (0,80)	-7,10 (0,91)	-2,90 (0,59)
Endring MMD vs. placebo (95 % KI)	■		-2.60 (-4.56, -0.64)	-4.20 (-6.34, -2.06)	
Endring fra baseline MMD (95 % KI)	Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 70 mg QM		Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 140 mg QM		
	■		■		

¹AbbVie data on file, ²Ashina et al 2018

Atogepant har vist statistisk signifikant reduksjon fra baseline i MMD sammenliknet med placebo i totalpopulasjonen ■. Det bemerkes at erenumab har vist statistisk signifikant reduksjon

fra baseline i MMD sammenliknet med placebo i både totalpopulasjonen og i TF3+ subgruppen. Resultatene fra indirekte sammenlikning viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring fra baseline i MMD mellom atogepant og erenumab 70 mg og 140 mg. Konfidensintervallene er svært vide, og resultatene er usikre. Resultatene fra NMA i totalpopulasjonen viser at endring fra baseline i MMD er , men resultatene er ikke statistisk signifikante, se Figur 2 i Appendiks 4.

Tabellen under oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av 50 % reduksjon i MMD (responsrate) for TF3+ gruppen.

Tabell 9 TF3+: 50 % reduksjon i MMD (responsrate) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)

Studie	PROGRESS ¹		Studie 295 ²		
Intervensjon	Atogepant 60 mg QD	Placebo	Erenumab 70 mg QM	Erenumab 140 mg QM	Placebo
N			69	65	98
Tidspunkt	Baseline til uke 12		Uke 9 til 12		
50 % reduksjon i MMD n/N (%),			23/69 (33,3 %)	25/65 (38,5 %)	15/98 (15,3 %)
Oddsratio (95 % KI) vs. placebo			2.77 (1.32, 5.82)	3.46 (1.65, 7.27)	-
50 % reduksjon i MMD Oddsratio (95 % KI)	Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 70 mg QM		Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 140 mg QM		

¹AbbVie data on file, ²Ashina et al 2018

Atogepant gav statistisk signifikant resultat i 50 % reduksjon i MMD sammenliknet med placebo i totalpopulasjonen. Resultatene viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring 50 % reduksjon i MMD mellom atogepant og erenumab 70 mg og 140 mg. Konfidensintervallene er svært vide, og resultatene er usikre. Resultatene fra NMA i totalpopulasjonen viser at 50 % respons i MMD , se Figur 3 i Appendiks 4.

Tabellen under oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av 30 % reduksjon i MMD (responsrate) for TF3+ gruppen.

Tabell 10 TF3+: 30 % reduksjon i MMD (responsrate) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)

Studie	PROGRESS ¹		Studie 295 ²		
Intervensjon	Atogepant 60 mg QD	Placebo	Erenumab 70 mg QM	Erenumab 140 mg QM	Placebo
N	■	■	69	65	98
Tidspunkt	Baseline til uke 12		Uke 9 til 12		
30 % reduksjon i MMD n/N (%),	■	■	31/66 (47 %)	34/65 (52.3 %)	27/98 (27.6 %)
Oddsratio (95 % KI) vs. placebo	■		2.33 (1.21, 4.49)	2.88 (1.49, 5.57)	-
30 % reduksjon i MMD Oddsratio (95 % KI)	Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 70 mg QM		Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 140 mg QM		
	■		■		

¹AbbVie data on file, ²Ashina et al 2018

30 % responsdata var ifølge AbbVie ikke tilgjengelig for erenumab i totalpopulasjonen (mITT). I TF3+ subgruppen gav atogepant ■. Resultatene viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring 30 % reduksjon i MMD mellom atogepant og erenumab 70 mg og 140 mg ■. Konfidensintervallene er vide, og resultatene er usikre.

Tabellen under oppsummerer studieresultater og resultatene fra indirekte sammenlikning av 75 % reduksjon i MMD (responsrate) for TF3+ subgruppen.

Tabell 11 TF3+: 75 % reduksjon i MMD (responsrate) studieresultater og resultater fra indirekte sammenlikning (kilde AbbVie)

Studie	PROGRESS ¹		Studie 295 ²		
Intervensjon	Atogepant 60 mg QD	Placebo	Erenumab 70 mg QM	Erenumab 140 mg QM	Placebo
N	■	■	69	65	98
Tidspunkt	Baseline til uke 12		Uke 9 til 12		
	■	■	8/69 (11,6 %)	15/65 (23,1 %)	4/98 (4,1 %)

75 % reduksjon i MMD n/N (%), Oddsratio (95 % KI) vs. placebo		3.08 (0.89, 10.68)	7.05 (2.22, 2.38)	-
75 % reduksjon i MMD Oddsratio (95 % KI)	Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 70 mg QM	Atogepant 60 mg QD vs. erenumab 140 mg QM		

¹AbbVie data on file, ²Ashina et al 2018

Resultatene viser ingen statistisk signifikant forskjell i endring 75 % reduksjon i MMD mellom atogepant og erenumab 70 mg og 140 mg. Konfidensintervallene er svært vide, og resultatene er usikre. Veldig få pasienter opplevde en 75 % reduksjon i MMD i studiene.

Oppsummert vurderer DMP at resultatene fra disse indirekte sammenlikningene indikerer at atogepant har sammenliknbar effekt som erenumab på de analyserte utfallsmålene.

2.3.4 Sikkerhet

Sikkerhetsprofilen til atogepant ble evaluert hos 2 657 pasienter med migrene som fikk minst én dose atogepant i kliniske studier. Av disse ble 1 225 pasienter eksponert for atogepant i minst 6 måneder, og 826 pasienter ble eksponert i 12 måneder. I 12 ukers placebokontrollerte kliniske studier, fikk 678 pasienter minst én dose atogepant 60 mg én gang daglig, og 663 pasienter fikk placebo. De vanligst rapporterte bivirkningene var kvalme (9 % i atogepant-armen versus 3 % i placeboarmen), forstoppelse (7 % i atogepant-armen versus 2 % i placeboarmen) og fatigue/somnolens (3 % i begge). De fleste bivirkningene var milde eller moderate i alvorlighetsgrad. Bivirkninger som medførte seponering, var rapportert likt mellom studiearmene (3 % i begge). Bivirkningen som hyppigst medførte seponering var kvalme (0,4 %). For ytterligere informasjon henvises det til preparatomtalen til atogepant (4). Bivirkningene for erenumab sett i de kliniske studiene var sjeldne, milde og stort sett på linje med placebo. Kun fire pasienter avsluttet behandlingen i Studie 295 på grunn av bivirkninger, to i erenumab 140 mg og to i placebo. Det var noe høyere forekomst av henholdsvis smerte på injeksjonsstedet og forstoppelse i erenumab-armene (4 % og 3 %) versus placeboarmen (1 % for begge). Ingen bivirkninger forekom hos mer enn 5 % blant pasientene som fikk behandling med erenumab eller 6 % hos pasienter som fikk placebo. Det var 14 tilfeller av antistoffutvikling i 295-studien, men ingen nøytraliserende antistoffer.

For TF3+ populasjonen var det ingen sikkerhetsdata tilgjengelig for indirekte sammenlikningsanalyser mellom atogepant og erenumab. AbbVie har analysert behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TEAE) og seponering uavhengig av årsak i en NMA på totalpopulasjonene i studiene PROGRESS og Studie 295. Disse analysene inkluderte også data for to andre CGRP-hemmere. Resultatene for atogepant og erenumab er vist i tabellen under. Tabell 12 i Appendiks 4 viser resultatene for alle de inkluderte legemidlene.

Tabell 12 Totalpopulasjonen: NMA resultater for sikkerhet (kilde AbbVie)

Atogepant 60 mg QD vs.	Hasardratio (95 % KI)
Behandlingsrelaterte uønskede hendelser	
Placebo	██████████
Erenumab 70 mg QM	██████████
Erenumab 140 mg QM	██████████
Seponering uavhengig av årsak	
Placebo	██████████
Erenumab 70 mg QM	██████████
Erenumab 140 mg QM	██████████

I forhold til placebo gav atogepant signifikant flere TEAE. Resultatene fra NMA viser at for de to sikkerhets relaterte utfallsmålene var det ikke signifikant forskjell mellom atogepant og erenumab, ██████████. Vide konfidensintervall gir usikkerhet til analyseresultatene.

2.3.5 Oppsummering relativ effekt og sikkerhet

Oppsummert vurderer DMP at atogepant har sammenliknbar klinisk effekt og sikkerhet med erenumab basert på de indirekte sammenlikningene i TF3+ subgruppen, med støtte fra resultatene i totalpopulasjonen analysert i en NMA. Konfidensintervallene er vide. Resultatene er svært usikre på grunn av at den relevante pasientpopulasjonen er basert på en post hoc subgruppe som ikke er stratifisert og det kan være flere skjevheter av ukjent størrelse og retning som kan virker inn på resultatene. Studiene innen kronisk migrene hadde dessuten en ikke ubetydelig placeborespons.

3 Økonomisk analyse

AbbVie har levert en indirekte sammenligning av atogepant og erenumab som kan inngå i en kostnadsminimeringsanalyse. Denne har DMP vurdert.

Etablering av effektlikhet er nærmere beskrevet i kap. 2. Ut over dette har ikke DMP gjort en vurdering av kostnadene forbundet med legemidlene. Det er ikke relevant å sammenligne prisene på AUP-nivå fordi legemidlene ikke er kostnadseffektive til den prisen. Prisnivået på legemidlene vil framkomme i forhandlingene som utføres av Sykehusinnkjøp. Øvrige kostnader vil være like for atogepant og erenumab, med unntak av kostnader for initiering av behandling med erenumab. I tidligere metodevurderinger av injiserbare CGRP-hemmere er det antatt opplæringskostnader for en time med sykepleier for erenumab. Det er antatt at pasientene er i stand til å administrere behandlingen selv etter opplæringen.

Gitt de kliniske dataene og bivirkningene er det heller ingen grunn til å anta forskjeller i andre kostnader enn legemidler for disse pasientene.

3.1 Alvorlighetsgrad og prognosetap

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden av den aktuelle tilstanden. Alvorlighetsgraden påvirker om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet.

DMP har ikke beregnet alvorlighetsgraden i denne metodevurderingen, men legger til grunn samme beregning som i en tidligere metodevurdering for erenumab (3).

DMPs beregninger tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på 42 år for pasienter med kronisk migrene. Tallene for hele ITT-populasjonen er anslått av Novartis og baseres på norske reseptregisterdata for migrenebehandling med triptaner. Aldersberegninger samsvarer med aldersintervaller i relevante kliniske studier og tilbakemeldinger fra klinisk praksis.

Beregning av alvorlighetsgrad for de aktuelle pasientene ut fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11 QALYs for pasienter med kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) sammenlignet med Norges befolkning som helhet. Det bemerkes at beregningene ble utført før innføringen av CGRP-hemmere. For en pasientpopulasjon med kronisk migrene behandlet med erenumab er det sannsynlig at alvorlighetsgraden vil være lavere.

4 Konklusjon

DMP har i denne metodevurderingen kun vurdert hvorvidt effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for atogepant og erenumab. Ettersom det ikke er funnet konsistente forskjeller vil prioriteringskriteriene som ble vurdert å være oppfylt for erenumab, også være oppfylt for atogepant så lenge prisen er lik eller lavere enn for erenumab.

Prisnivå er ikke ferdig forhandlet på tidspunkt for ferdigstillelse av denne metodevurderingen og beslutning om innføring på individuell refusjon på lik linje som erenumab, er derfor ikke tatt på nåværende tidspunkt.

Metodevurderingen kan legges til grunn for at AbbVie kan inngå forhandlinger med Sykehusinnkjøp for Aquipta på like vilkår som Novartis for Aimovig.

DMP mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

DMP mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene gitt at prisen for atogepant er lik eller lavere enn erenumab.

Budsjettkonsekvenser er estimert for alle CGRP-hemmere samlet. En eventuell innføring av atogepant forventes ikke å påvirke det samlede estimatet. DMP har derfor ikke beregnet nye budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett.

Direktoratet for medisinske produkter, 21-02-2024

Rita Hvalbye
Enhetsleder

Saksutredere
Randi Krontveit
Martin Arvin Aamodt

Referanser

1. (NEL) NEL. Migrene [updated 02.10.2023. Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdomsgrupper/hodepine/migrene/migrene2#forekomst>.
t.
2. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
3. legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Aimovig (erenumab) til profylaktisk behandling av migrene. 2019 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/A/Aimovig_migrene_2019.pdf.
4. (EMA) EMA. Summary of product characteristics (SPC) - Aquipta [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_en.pdf.
5. (CHMP) CfMPfHU. Assessment report - atogepant 2023 [Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/aquipta-epar-public-assessment-report_en.pdf.
6. legemiddelverk S. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Ajovy (fremanezumab) til profylaktisk behandling av kronisk migrene 2019 [Available from: https://www.dmp.no/globalassets/documents/Offentlig-finansiering-og-pris/Metodevurderinger/A/Ajovy_migrene_2019.pdf.
7. metoder N. ID2021_100 Eptinezumab (Vyapti) - Profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migredager per måned. 2023 [Available from: <https://www.nyemetoder.no/metoder/eptinezumab-vyapti>.
8. Helsedirektoratet. Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten [Available from: <https://www.helsedirektoratet.no/rundskriv/kapittel-5-stonad-ved-helsetjenester/vedlegg-1-til--5-14-legemiddellisten?type=virkestoff>.
9. Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10404):775-85.
10. 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.
11. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017;16(6):425-34.
12. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50(6):683-91.
13. University S. Full list of NICE technical support documents (TSDs) - TSD 2, 3 & 4 [Available from: <https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/full-list>.

Appendiks 1: Litteratursøk

Bakgrunn/formål

Formålet med litteratursøket var å identifisere og oppsummere alle eksisterende randomiserte kontrollerte studier (RCTer) som vurderer effekt, sikkerhet og tolerabilitet av forebyggende behandlinger for kronisk migrene.

Kilder

Litteratursøket ble sist oppdatert 1. september 2022.

Databasesøk:

- MEDLINE In-Process (ved bruk av PubMed.com),
- MEDLINE og Embase (ved bruk av Embase.com),
- PsycINFO,
- Cochrane Library, inkludert følgende:
 - The Cochrane Database of Systematic Review (CDSR)
 - Cochrane CENTRAL Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Konferanser ble søkt for de siste fem årene (2018-2022):

- American Headache Society (2022, 2021, 2020, 2019, 2018) (<https://americanheadachesociety.org/>)
- International Headache Society (2022, 2021, 2019, 2017) (<https://ihs-headache.org/en/>)
- European Headache Federation Congress (2022, 2021, 2020, 2019, 2018) (<https://ehf.org/ehf-congresses/>)
- American Academy of Neurology (2022, 2021, 2020, 2019) (<https://www.aan.com/>)
- Migraine Trust International Symposium (2022, 2020, 2018) (<https://www.migrainetrust.org/>)

Søkestreng og -strategi er godt dokumentert.

Inklusjons- og eksklusjonskriterier (PICOS) og seleksjon av studier

Tabellen under viser inklusjons- og eksklusjonskriteriene anvendt på de publikasjonene som ble identifisert via første gjennomgang av titler og sammendrag (nivå 1 screening), gjennomgått av to uavhengig personer.

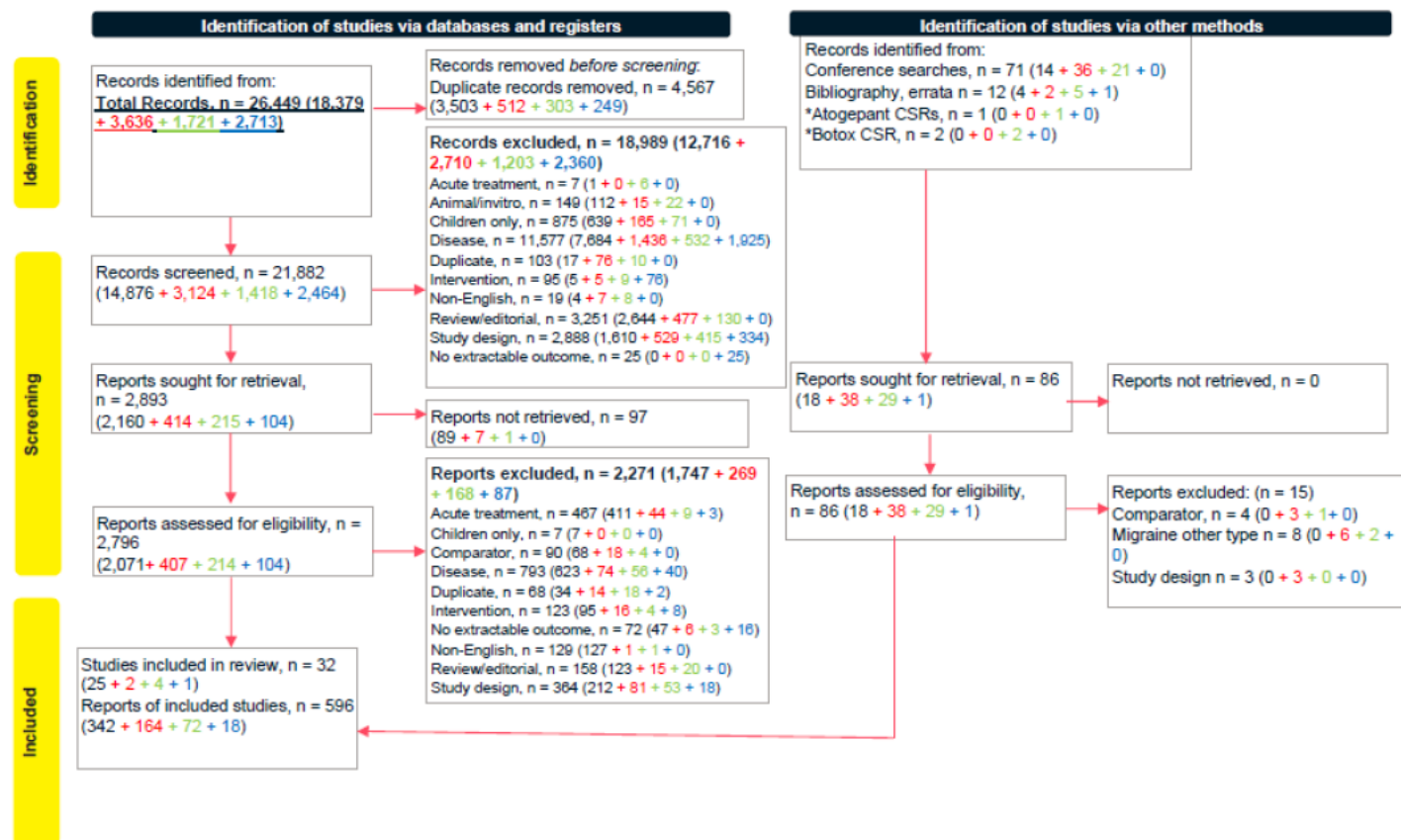
Tabell 13 Inklusjon- og eksklusjonskriterier (PICOS) (kilde AbbVie).

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Adult (age ≥ 18 years) patients with chronic migraine* Subgroup of interest for data extractions: ▪ Prior treatment failure	▪ Paediatric patients ▪ Healthy volunteers ▪ Episodic migraine ▪ Primary disease other than chronic migraine
Interventions	Intervention mentioned below for prophylaxis of chronic migraine: ▪ Eptinezumab ▪ Erenumab	▪ Interventions not in list ▪ Non-pharmacological interventions

	▪ Fremanezumab ▪ Galcanezumab ▪ Atogepant ▪ Rimegepant ▪ Propranolol ▪ Topiramate ▪ Amitriptyline ▪ OnabotulinumtoxinA (Botox)	
Comparators	▪ Placebo ▪ Best supportive care (author defined) ▪ Any of the interventions listed above Note: Dose-ranging studies without any other comparators of interest were excluded	▪ Non-pharmacological interventions ▪ Comparators not in list
Outcomes	▪ Migraine days ▪ Migraine attack/frequency ▪ Headache days ▪ Acute medication use days ▪ Responder rate (e.g., 30% and 50%) ▪ Treatment-related adverse events ▪ Treatment-emergent adverse events ▪ Serious adverse events ▪ Mortality ▪ HRQoL ▪ Incidence of adverse events ▪ Study/treatment discontinuation	Studies assessing outcomes not relevant to the review
Study design	▪ RCTs (Both parallel and cross-over) ▪ Relevant systematic reviews and meta-analysis^a	▪ Preclinical studies ▪ Reviews, letters, comments and editorials ▪ Non-RCTs and observational studies ▪ Systematic reviews based on non-RCTs and observational studies
Language	No limits ^b	None
Key: HRQoL, health-related quality of life; RCT, randomized controlled trial; SLR, systematic literature review. Notes: ^a Systematic reviews were included and flagged for bibliography searches; ^b non-English citations that were potentially relevant to the SLR were flagged and agreement was reached to exclude them as we have identified enough English citations. * Studies with mixed populations (e.g., where both chronic and episodic migraine patients were included) were included if all or most (≥ 80%) patients were relevant (i.e., have chronic migraine), or if separate data were reported for relevant chronic migraine patients. This is in line with the criteria for study inclusion defined by IQWiG in the General Methods paper.⁴²		

Nivå 2 screening og gjennomgang av fulltekstartikler ble gjort av to uavhengige personer. Eksklusjon med hensyn på populasjon, intervensjon og komparator var basert på samme kriterier som på nivå 1 screeningen beskrevet i tabellen over. Tabellen under viser PRISMA flytskjema over seleksjonsprosessen fra litteratursøket.

Tabell 14. PRISMA flytskjema (kilde AbbVie)



Datauttrekk

En person gjennomførte datauttrekket, og dataene ble kvalitetssjekket av en annen person. Hvis flere publikasjoner var identifisert for den samme pasientpopulasjonen og samme intervensjonen, ble disse studiene koblet og ekstrahert sammen.

Kvalitetsvurdering

For alle de inkluderte RCTene ble kvaliteten vurdert basert på NICE (2015) sine anbefalinger for kvalitetsvurdering:

- Was randomization carried out appropriately?
- Was the concealment of treatment allocation adequate?
- Were the groups similar at the outset of the study in terms of prognostic factors?
- Were the care providers, participants, and outcome assessors blind to treatment allocation?
- Were there any unexpected imbalances in dropouts between groups?
- Is there any evidence to suggest that the authors measured more outcomes than they reported?
- Did the study include an intention-to-treat analysis? If so, was the analysis appropriate and were appropriate methods used to account for missing data?

Resultater

Totalt 26,449 potensielt relevante artikler eller abstrakter ble identifisert gjennom databasesøk. Det første søket ble utført 11. mai 2022, etterfulgt av søk utført 9. september 2021, 18. januar 2022 og 1.

september 2022. 4,567 duplikater ble fjernet, og de resterende 21,882 studiene ble screenet ved bruk av abstraktene. Av disse, ble 2,893 relevante studier identifisert og 18,989 ekskludert. Totalt 2,796 artikler ble vurdert for videre evaluering. Av disse, ble 2,271 ekskludert og 525 inkludert. I tillegg ble 71 artikler fra konferansesøk og bibliografiske søk inkludert. Flere publikasjoner per studie var identifisert og ekstrahert som en studie. Totalt 32 studier ble ekstrahert fra 596 publikasjoner, som vist i PRISMA flytdiagrammet over.

Tabellen under viser en oversikt over de 32 inkluderte studiene.

Tabell 15. Liste av inkluderte studier (kilde AbbVie).

S. No.	Study name	Trial name	NCT#	Linked study
1	Abbvie CSR 2022 ²³	PROGRESS	NCT03855137	Not linked
2	Chowdhury 2021 ²⁴	TOP-PRO	CTRI/2019/05/018997	Bansal 2021 ⁴⁵ , Chowdhury 2021 ⁴⁶ , 2022 ⁴⁷
3	Couch 2021 ²¹	NR	NR	Not linked
4	Sakai 2021 ¹⁴	NR	NCT03303079	Takeshima 2022 ⁴⁸
5	Takeshima 2021 ²⁰	NR	NCT03812224	NCT 2019, Hirata 2021 ⁴⁹
6	Lipton 2020 ¹⁸	PROMISE 2	NCT02974153	Goadsby 2019 ⁵⁰ , Lipton 2019 ⁵¹ , Lipton 2019 ⁵² , Lipton 2019 ⁵³ , McGinley 2019 ⁵⁴ , Nagy 2019 ⁵⁵ , Lipton 2019 ⁵⁶ , Kudrow 2019 ⁵⁷ , Schim 2019 ⁵⁸ , Cady 2019 ⁵⁹ , Ashina 2018 ⁶⁰ , Lipton 2018 ⁶¹ , Spierings 2018 ⁶² , Winner 2018 ⁶³ , Kudrow 2018 ⁶⁴ , Lipton 2018 ⁶⁵ , Saper 2018 ⁶⁶ , Smith 2018 ⁶⁷ , Silberstein 2018 ⁶⁸ , Kudrow 2018 ⁶⁹ , Silberstein 2018 ⁷⁰ , Lipton 2018 ⁷¹ , Young 2020 ⁷² , Buse 2021 ⁷³ , EUCTR 2016 ⁷⁴ , Diener 2021 ⁷⁵ , Houts 2021 ⁷⁶ , Houts 2020 ⁷⁷ , Silberstein 2020 ⁷⁸ , Marmura 2021 ⁷⁹ , Lipton 2021 ⁸⁰ , Diener 2020 ⁸¹ , Diener 2020 ⁸² , Diener 2020 ⁸³ , Goadsby 2020 ⁸⁴ , Lipton 2020 ⁸⁵ , Lipton 2021 ⁸⁶ , Marmura 2020 ⁷⁹ , Marmura 2020 ⁸⁷ , McAllister 2021 ⁸⁸ , Winner 2020 ⁸⁹ , Wirth 2020 ⁹⁰ , Wirth 2020 ⁹¹ , Wirth 2020 ⁹² , Young 2020 ⁹³ , Ashina 2018 ⁹⁴ , Diener 2020 ⁹⁵ , Ashina 2021 ⁹⁶ , Martin 2021 ⁹⁷ , Lipton 2021 ⁹⁸ , Ashina 2021 ⁹⁹ , Martin 2021 ¹⁰⁰ , Lipton 2021 ¹⁰¹ , Winner 2021 ¹⁰² , Diener 2020 ¹⁰³ , Marmura 2020 ¹⁰⁴ , Diener 2020 ¹⁰⁵ , Diener 2020 ¹⁰⁶ , Wirth 2020 ¹⁰⁸ , Lipton 2020 ¹⁰⁷ , Wirth 2019 ¹⁰⁸ , Lipton 2021 ¹⁰⁹ , Dodick 2020 ¹¹⁰ , Dodick 2020 ¹¹¹ , Lipton 2020 ¹¹² , Ashina 2022 ¹¹³ , McAllister 2022 ¹¹⁴ , McAllister 2022 ¹¹⁵ , Kaniecki 2022 ¹¹⁶ , Kaniecki 2022 ¹¹⁷ , Janelidze 2019 ¹¹⁸ , Winner 2019 ¹¹⁹ , Mechler 2019 ¹²⁰ , Tepper 2019 ¹²¹ , Winner 2019 ¹²² , NCT 2016 ¹²³
7	Mulleners 2020 ¹⁶	CONQUER	NCT03559257	Citrome 2021 ¹²⁴ , Reuter 2021 ¹²⁵ , Kuruppu 2021 ¹²⁶ , Schwedt 2021 ¹²⁷ , Okonkwo 2021 ¹²⁸ , Dell'Agnello 2021 ¹²⁹ , Okonkwo 2020 ¹³⁰ , NCT 2018 ¹³¹ , Mulleners 2019 ¹³² , Maizels 2019 ¹³³ , Ailani 2021 ¹³⁴ , Argoff 2020 ¹³⁵ , Argoff 2020 ¹³⁶ , Detke 2020 ¹³⁷ , Detke 2020 ¹³⁸ , Garcia-Azorin 2020 ¹³⁹ , Garcia-Azorin 2020 ¹⁴⁰ , Kuruppu 2020 ¹⁴¹ , Kuruppu 2020 ¹⁴² , Kuruppu 2020 ¹⁴³ , MacGregor 2021 ¹⁴⁴ , Maizels 2020 ¹⁴⁵ , Mulleners 2020 ¹⁴⁶ , Paget 2020 ¹⁴⁷ , Lipton 2020 ¹⁴⁸

				Ambrosini 2020 ¹⁴⁸ , Ailani 2021 ¹⁵⁰ , Sandoe 2021 ¹⁵¹ , Ford 2020 ¹⁵² , Stauffer 2020 ¹⁵³ , Sandoe 2021 ¹⁵⁴ , Ailani 2021 ¹⁵⁵ , Nichols 2020 ¹⁵⁶ , Tepper 2020 ¹⁵⁷ , Day 2020 ¹⁵⁸ , Ailani 2021 ¹⁵⁹ , Ailani 2020 ¹⁶⁰ , Tepper 2022 ¹⁶¹ , Ambrosini 2022 ¹⁶² , Tepper 2022 ¹⁶³ , Tepper 2022 ¹⁶⁴
8	Rothrock 2020 ¹⁶⁵	NR	NR	Rothrock 2020 ¹⁶⁶
9	Dodick 2019 ¹⁷	NR	NCT02275117	Dodick 2019 ¹⁶⁷ , Smith 2017 ¹⁶⁸ , Dodick 2017 ¹⁶⁹ , Misura 2019 ¹⁷⁰ , Goadsby 2017 ¹⁷¹ , Smith 2017 ¹⁷² , Lipton 2017 ¹⁷³ , Dodick 2017 ¹⁷⁴ , Dodick 2017 ¹⁷⁵ , Smith 2016 ¹⁷⁶ , Smith 2021 ¹⁷⁷ , Smith 2021 ¹⁷⁸ , Smith 2021 ¹⁷⁹ , Smith 2016 ¹⁸⁰
10	Ferrari 2019 ¹²	FOCUS	NCT03308968	Caesar 2019 ¹⁸¹ , Spierings 2019 ¹⁸² , Lipton 2019 ¹⁸³ , Diener 2019 ¹⁸⁴ , Ashina 2019 ¹⁸⁵ , Pozo-Rosich 2019 ¹⁸⁶ , Ashina 2019 ¹⁸⁷ , Silberstein 2019 ¹⁸⁸ , Ashina 2019 ¹⁸⁹ , Brandes 2019 ¹⁹⁰ , Newman 2019 ¹⁹¹ , Mechtler 2019 ¹⁹² , Blumenfeld 2019 ¹⁹³ , Lipton 2019 ¹⁹⁴ , Van Den Brink 2019 ¹⁹⁵ , Ferrari 2019 ¹⁹⁶ , Ashina 2019 ¹⁹⁷ , Mechtler 2019 ¹⁹⁸ , Katsarava 2019 ¹⁹⁹ , Ailani 2019 ²⁰⁰ , McAllister 2019 ²⁰¹ , Spierings 2019 ²⁰² , Ashina 2019 ²⁰³ , Karppa 2019 ²⁰⁴ , Ferrari 2019 ²⁰⁵ , Lipton 2019 ²⁰⁶ , McAllister 2019 ²⁰⁷ , Mechtler 2019 ²⁰⁸ , Mechtler 2019 ²⁰⁹ , Pazdera 2019 ²¹⁰ , Ashina 2019 ²¹¹ , Diener 2019 ²¹² , Spierings 2019 ²¹³ , Ashina 2019 ²¹⁴ , Ferrari 2019 ²¹⁵ , Spierings 2019 ²¹⁶ , Ferrari 2019, Ashina 2019, Ferrari 2019, Spierings 2019, Ashina 2020, Katsarava 2020, Blumenfeld 2020, Brandes 2020 ²¹⁷ , Buse 2020 ²¹⁸ , Gladstone 2020 ²¹⁹ , Van Den Brink 2020 ²²⁰ , Silberstein 2020 ²²¹ , Ferrari 2019 ²²² , Ferrari 2019 ²²³ , Van Den Brink 2019 ²²⁴ , Pazdera 2019 ²²⁵ , Spierings 2019 ²²⁶ , Ailani 2019 ²²⁷ , Ashina 2020 ²²⁸ , Ashina 2021, Ashina 2020 ²²⁹ , Ashina 2019 ²³⁰ , Ashina 2020 ²³¹ , Ashina 2020 ²³² , Blumenfeld 2020 ²³³ , Brandes 2020 ²³⁴ , Buse 2020 ²³⁵ , Dougherty 2020 ²³⁶ , Dougherty 2021 ²³⁶ , Ferrari 2019 ²³⁷ , Ferrari 2020 ²³⁸ , Ferrari 2020 ²³⁹ , Gladstone 2020 ²⁴⁰ , Gladstone 2020 ²⁴¹ , Katsarava 2020 ²⁴¹ , Katsarava 2020 ²⁴² , Kudrow 2020 ²⁴³ , Lambru 2021 ²⁴⁴ , Lipton 2020 ²⁴⁵ , Lipton 2020 ²⁴⁶ , Van Den Brink 2020 ²⁴⁷ , L. Mechtler 2020 ²⁴⁸ , L. Mechtler 2020 ²⁴⁹ , L. Mechtler 2020 ²⁵⁰ , L. Mechtler 2020 ²⁵¹ , L. Mechtler 2020 ²⁵² , Nagy 2020 ²⁵³ , Newman 2020 ²⁵⁴ , Pazdera 2021 ²⁵⁵ , Pazdera 2020 ²⁵⁶ , Pazdera 2020 ²⁵⁷ , Pazdera 2019 ²⁵⁸ , Pazdera 2020 ²⁵⁹ , Silberstein 2020 ²⁶⁰ , Silberstein 2020 ²⁶¹ , Silberstein 2020 ²⁶² , Spierings 2021 ²⁶³ , Spierings 2020 ²⁶⁴ , Spierings 2021 ²⁶⁵ , Starling 2021 ²⁶⁶ , Starling 2020 ²⁶⁷ , Starling 2021 ²⁶⁸ , Van Den Brink 2020 ²⁶⁹ , Van Den Brink 2020 ²⁷⁰ , Spierings 2021 ²⁷¹ , Diener 2021 ²⁷² , Nägel 2021 ²⁷³ , Buse 2021 ²⁷⁴ , Mechtler 2020 ²⁷⁵
				Pazdera 2020 ²⁷⁶ , Starling 2020 ²⁷⁷ , Brandes 2020 ²⁷⁸ , Nahas 2020 ²⁷⁹ , Pazdera 2020 ²⁸⁰ , Nagy 2020 ²⁸¹ , Gladstone 2021 ²⁸¹ , Ashina 2021 ²⁸² , Ashina 2021 ²⁸³ , Ashina 2020 ²⁸⁴ , Buse 2020 ²⁸⁵ , Buse 2020 ²⁸⁶ , Starling 2020 ²⁸⁷ , Gladstone 2020 ²⁸⁸ , Lambru 2020 ²⁸⁹ , Nagy 2020 ²⁹⁰ , Ashina 2020 ²⁹¹ , Van Den Brink 2021 ²⁹² , Spierings 2021 ²⁹³ , Ashina 2021 ²⁹⁴ , Nägel 2021 ²⁹⁵ , Diener 2021 ²⁹⁶ , Buse 2021 ²⁹⁷ , Nägel 2021 ²⁹⁸ , Spierings 2021 ²⁹⁹ , Diener 2021 ³⁰⁰ , Buse 2021 ³⁰¹ , Nägel 2021 ³⁰² , Nägel 2021 ³⁰² , McAllister 2021 ³⁰³ , Sun-Edelstein 2021 ³⁰⁴ , Ashina 2021 ³⁰⁵ , Spierings 2021 ³⁰⁶ , Ashina 2021 ³⁰⁷ , Ashina 2021 ³⁰⁸ , Gladstone 2021 ³⁰⁹ , Spierings 2021 ³⁰⁹ , Spierings 2021 ³¹⁰ , Sun-Edelstein 2021 ³¹⁰ , Pazdera 2021 ³¹⁰ , Torphy 2022 ³¹¹ , Ferrari 2022 ³¹² , Lambru 2022 ³¹³
11	Pijpers 2019 ³²	CHARM	#3440 (Netherlands trial registry)	Pijpers 2017 ³¹⁴
12	Rothrock 2019 ³⁶	FORWARD	NCT02191579	Rothrock 2018 ³¹⁵ , Rothrock 2018 ³¹⁶ , Blumenfeld 2018 ³¹⁷ , Rothrock 2019 ³¹⁸ , Rothrock 2019 ³¹⁹ , Rothrock 2019 ³²⁰ , Rothrock 2018 ³²¹ , Blumenfeld 2018 ³²² , Blumenfeld 2018 ³²³ , Rothrock 2019 ³²⁴ , Rothrock 2017 ³²⁵ , Cady 2015 ³²⁶ , Blumenfeld 2020 ³²⁷ , Rothrock 2019 ³²⁸
13	Detke 2018 ¹⁵	REGAIN	NCT02614261	Ruff 2019 ³²⁹ , Joshi 2019 ³³⁰ , Detke 2019 ³³¹ , Shivang 2019 ³³² , Detke 2019 ³³³ , Detke 2019 ³³⁴ , Ford 2018 ³³⁵ , Detke 2017 ³³⁶ , Detke 2017 ³³⁷ , Detke 2019 ³³⁸ , Detke 2019 ³³⁹ , Detke 2019 ³⁴⁰ , Hindiyeh 2019 ³⁴⁰ , Detke 2019 ³⁴¹ , Detke 2019 ³⁴² , Aurora 2019 ³⁴² , Dodick 2021 ³⁴³ , Ford 2021 ³⁴⁴ , Pozo-Rosich 2021 ³⁴⁵ , Smitherman 2020 ³⁴⁶ , Andreou 2020 ³⁴⁷ , Samaan 2019 ³⁴⁸ , Ailani 2021 ³⁴⁹ , Ailani 2020 ³⁵⁰ , Ailani 2020 ³⁵¹ , Ament 2021 ³⁵¹ , Citrome 2021 ³⁵² , Nichols 2019 ³⁵³ , Yang 2020 ³⁵⁴ , Ruff 2019 ³⁵⁵ , Smitherman 2020 ³⁵⁶ , Oakes 2020 ³⁵⁶ , Förderreuther 2018 ³⁵⁷ , Aurora 2018 ³⁵⁸ , Aurora 2018 ³⁵⁹ , Dell'Agnello 2018 ³⁶⁰ , Nichols 2018 ³⁶¹ , Fernandes 2018 ³⁶² , Detke 2017 ³⁶³ , Zhang 2018 ³⁶⁴ , Nichols 2018 ³⁶⁵ , Zhang 2018 ³⁶⁶ , Ailani 2021 ³⁶⁷ , Erratum 2021 ⁴¹ , Aurora 2018 ³⁶⁸ , NCT 2015 ³⁶⁹ , Tobin 2022 ³⁷⁰
14	Silberstein 2017 ¹³	HALO CM	NCT02621931	Winner 2018 ³⁷¹ , McAllister 2018 ³⁷² , Barandes 2018 ³⁷³ , Silberstein 2018 ³⁷⁴ , Winner 2018 ³⁷⁵ , Winner 2018 ³⁷⁶ , Gandhi 2018 ³⁷⁷ , Cohen 2018 ³⁷⁸ , Goadsby 2018 ³⁷⁹ , Aycardi 2018 ³⁸⁰ , Yeung 2018 ³⁸¹ , Yeung 2018 ³⁸² , Cohen 2018 ³⁸³ , Yeung 2018 ³⁸⁴ , Yeung 2018 ³⁸⁵ , Brandes 2018 ³⁸⁶ , McAllister 2018 ³⁸⁷ , Goadsby 2018 ³⁸⁸ , Cohen 2018 ³⁸⁹ , Silberstein 2018 ³⁹⁰ , Aycardi 2017 ³⁹¹ , Jenkins 2019 ³⁹² , Stark 2019 ³⁹³ , Winner 2019 ³⁹⁴ , Silberstein 2019 ³⁹⁵

				Cohen 2019 ⁴¹¹ , Goadsby 2019 ³⁹⁸ , Silberstein 2019 ³⁹⁷ , Silberstein 2019 ³⁹⁸ , Silberstein 2019 ³⁹⁹ , Gandhi 2019 ⁴⁰⁰ , Silberstein 2019 ⁴⁰¹ , Silberstein 2018 ⁴⁰² , Cohensup 2018 ⁴⁰³ , Lipton 2018 ⁴⁰⁴ , Lipton 2018 ⁴⁰⁵ , Lipton 2018 ⁴⁰⁶ , Buse 2018 ⁴⁰⁷ , Lipton 2018 ⁴⁰⁸ , Silberstein 2018 ⁴⁰⁹ , Winner 2018 ⁴¹⁰ , Spierings 2018 ⁴¹¹ , Spierings 2018 ⁴¹² , Lipton 2017 ⁴¹³ , Yeung 2017 ⁴¹⁴ , Lipton 2017 ⁴¹⁵ , Aycardi 2017 ⁴¹⁶ , Winner 2017 ⁴¹⁷ , Gandhi 2019 ²²⁵ , Lipton 2021 ⁴¹⁸ , Silberstein 2020 ⁴¹⁹ , Winner 2019 ⁴²⁰ , McAllister 2021 ³⁰³ , Sun-Edelstein 2021 ³⁰⁴ , Ashina 2021 ³⁰⁵ , Cohen 2019 ²¹⁰ , Cohensup 2018 ⁴²¹ , Singh 2018 ⁴²² , Cohen 2018 ⁴²³ , Cohen 2018 ⁴²⁴ , Cohen 2018 ⁴²⁵ , Lipton 2020 ⁴²⁶ , EUCTR 2016 ⁴²⁷ , Lipton 2020 ⁴²⁸
15	Tepper 2017 ¹⁹	NR	NCT02066415	Brandes 2020 ⁴²⁹ , Lanteri-Minet 2018 ⁴³⁰ , Ashina 2018 ⁴³¹ , Dolezil 2018 ⁴³² , Ashina 2018 ⁴³³ , Lipton 2018 ⁴³⁴ , Tepper 2018 ⁴³⁵ , Tepper 2017 ⁴³⁶ , Ashina 2017 ⁴³⁷ , Brandes 2017 ⁴³⁸ , Tepper 2019 ⁴³⁹ , Tepper 2019 ⁴⁴⁰ , Dodick 2019 ⁴⁴¹ , Lipton 2019 ⁴⁴² , Lipton 2019 ⁴⁴³ , Tepper 2019 ⁴⁴⁴ , Tepper 2019 ⁴⁴⁵ , Tepper 2019 ⁴⁴⁶ , Lipton 2019 ⁴⁴⁷ , Chou 2019 ⁴⁴⁸ , Dodick 2019 ⁴⁴⁹ , Ashina 2018 ⁴⁵⁰ , Dolezil 2018 ⁴⁵¹ , Lanteri-Minet 2018 ⁴⁵² , Tepper 2018 ⁴⁵³ , Lanteri-Minet 2018 ⁴⁵⁴ , Reuter 2017 ⁴⁵⁵ , Ashina 2017 ⁴⁵⁶ , Diener 2017 ⁴⁵⁷ , Tepper 2017 ⁴⁵⁸ , Tepper 2017 ⁴⁵⁹ , Brandes 2017 ⁴⁶⁰ , Lipton 2017 ⁴⁶¹ , Tepper 2017 ⁴⁶² , Tepper 2017 ⁴⁶³ , Lipton 2017 ⁴⁶⁴ , Ashina 2017 ⁴⁶⁵ , Diener 2017 ⁴⁶⁶ , Tepper 2017 ⁴⁶⁷ , Ashina 2017 ⁴⁶⁸ , Tepper 2017 ⁴⁶⁹ , Brandes 2017 ⁴⁷⁰ , Tepper 2017 ⁴⁷¹ , Tepper 2016 ⁴⁷² , Tepper 2016 ⁴⁷³ , Reuter 2017 ⁴⁷⁴ , Tepper 2017 ⁴⁷⁵ , Brandes 2019 ⁴⁷⁶ , NCT 2014 ⁴⁷⁷ , Lipton 2021 ⁴⁷⁸ , Lipton 2021 ⁴⁷⁹ , Tepper 2020 ⁴⁸⁰ , Tepper 2019 ⁴⁸¹ , Tepper 2020 ⁴⁸² , Tepper 2020 ⁴⁸³ , Tepper 2021 ⁴⁸⁴ , Ashina 2021 ⁴⁸⁵ , Tepper 2021 ⁴⁸⁶ , Lipton 2021 ⁴⁸⁷ , Wang 2022 ⁴⁸⁸
16	Richardson 2016 ⁴⁸⁹	NR	NR	Not linked
17	Bigal 2015 ¹¹	NR	NCT02021773	Bigal 2016 ⁴⁹⁰ , Pluym 2016 ⁴⁹¹ , Halker 2017 ⁴⁹² , Halker 2017 ⁴⁹³ , Bigal 2015 ⁴⁹⁴ , Singh 2019, NCT 2013 ⁴⁹⁵
18	Cady 2014 ²⁷	NR	NCT01071096	Turner 2013 ⁴⁹⁶ , Cady 2012 ⁴⁹⁷ , NCT 2010 ⁴⁹⁸
19	Hollanda 2014 ⁴⁹⁹	NR	NCT01357798	Monteiro 2013 ⁵⁰⁰
20	Silberstein 2012 ²⁹	NR	NCT00772031	Silberstein 2011 ⁵⁰¹ , Dodick 2011 ⁵⁰² , Dodick 2011 ⁵⁰³ , Silberstein 2011 ⁵⁰³
21	Cady 2011 ²⁸	NR	NR	Not linked
22	Sandrini 2011 ³⁴	NR	NR	Not linked
23	Aurora 2010 ³¹	PREEMPT 1	NCT00158910	Aurora 2009 ⁵⁰⁴ , DeGryse 2010 ⁵⁰⁵ , NCT 2005, Rendas-Baum 2014 ⁵⁰⁶ , Allergan CSR 2009 ⁵⁰⁷ , Lipton 2010 ⁵⁰⁸ , Silberstein 2010 ⁵⁰⁹ , Silberstein 2010 ⁵¹⁰ , Blumenfeld 2010 ⁵¹¹ , Lipton 2010 ⁵¹² , Silberstein 2010 ⁵¹³ , Dodick 2010 ⁵¹⁴ , Silberstein 2010 ⁵¹⁵ , Aurora 2010 ⁵¹⁶ , Lipton 2010 ⁵¹⁷ , Dodick 2010 ⁵¹⁸ , Dodick 2009 ⁵¹⁹ , Aurora 2009 ⁵²⁰ , Silberstein 2009 ⁵²¹ , Dodick 2009 ⁵²² , EUCTR 2006 ⁵²³ , Dodick 2015 ⁵²⁴ , Blumenfeld 2020 ⁵²⁵ , Diener 2020 ⁵²⁶ , Diener 2020 ⁵²⁷ , Diener 2021 ⁵²⁸ , Dodick 2020 ⁵²⁹ , Silberstein 2020 ⁵³⁰ , Silberstein 2020 ⁵³¹ , Silberstein 2020 ⁵³² , Silberstein 2020 ⁵³³ , Diener 2021 ⁵³⁴ , Diener 2021 ⁵³⁵ , Diener 2021 ⁵³⁶ , Aurora 2016 ⁵³⁷ , Dodick 2020 ⁵³⁸ , Silberstein 2020 ⁵³⁹ , Dodick 2020 ⁵⁴⁰ , Dodick 2009 ⁵⁴¹ , Aurora 2016 ⁵⁴² , Dodick 2018 ⁵⁴³ , Dodick 2019 ⁵⁴⁴ , Silberstein 2015 ⁵⁴⁵ , Silberstein 2013 ⁵⁴⁶ , Blumenfeld 2013 ⁵⁴⁷ , Dodick 2013 ⁵⁴⁸ , Dodick 2013 ⁵⁴⁹ , Aurora 2013 ⁵⁵⁰ , Silberstein 2013 ⁵⁵¹ , Diener 2013 ⁵⁵² , Silberstein 2012 ⁵⁵³ , Dodick 2012 ⁵⁵⁴ , Lipton 2011 ⁵⁵⁵ , Aurora 2011 ⁵⁵⁶ , Diener 2011 ⁵⁵⁷ , Aurora 2011 ⁵⁵⁸ , Dodick 2011 ⁵⁵⁹ , Aurora 2011 ⁵⁶⁰ , Dodick 2010 ⁵⁶¹ , Apelian 2022 ⁵⁶²
24	Diener 2010 ³⁰	PREEMPT 2	NCT00168428	DeGryse 2010 ⁵⁰⁵ , NCT 2005, Rendas-Baum 2014 ⁵⁰⁶ , Allergan CSR 2009 ⁵⁰⁷ , Dodick 2009 ⁵⁴¹ , Aurora 2016 ⁵⁴² , Dodick 2018 ⁵⁴³ , Dodick 2019 ⁵⁴⁴ , Silberstein 2015 ⁵⁴⁵ , Silberstein 2013 ⁵⁴⁶ , Blumenfeld 2013 ⁵⁴⁷ , Dodick 2013 ⁵⁴⁸ , Dodick 2013 ⁵⁴⁹ , Aurora 2013 ⁵⁵⁰ , Silberstein 2013 ⁵⁵¹ , Diener 2013 ⁵⁵² , Silberstein 2012 ⁵⁵³ , Dodick 2012 ⁵⁵⁴ , Lipton 2011 ⁵⁵⁵ , Aurora 2011 ⁵⁵⁶ , Diener 2011 ⁵⁵⁷ , Aurora 2011 ⁵⁵⁸ , Dodick 2011 ⁵⁵⁹ , Aurora 2011 ⁵⁶⁰ , Dodick 2010 ⁵⁶¹ , Apelian 2022 ⁵⁶²
25	Magalhães 2010 ²²	NR	NR	Not linked
26	Mathew 2009 ³³	NR	NR	Mathew 2008 ⁵⁶⁴
27	Freitag 2008 ⁵⁶⁵	NR	NR	Not linked

28	Diener 2007 ⁵⁶	NR	NR	Diener 2007 ^{56b}
29	Silberstein 2007 ⁵⁶⁷	NR	NR	Dodick 2007 ⁵⁶⁸ , Silberstein 2008 ⁵⁶⁹
30	Mei 2008 ⁵⁷⁰	NR	NR	Not linked
31	Silvestrini 2003 ⁵⁷¹	NR	NR	Not linked
32	Chowdhury 2022 ²⁵	NR	NR	Not linked
Key: NR, not reported.				

Av de 32 inkluderte studiene evaluerte 13 botulinumtoksin, 10 topiramat, fire fremanezumab, og to studier hver evaluerte galcanezumab, eptinezumab, erenumab og amitriptylin. En studie hver evaluerte atogepant, propranolol og lidokain med eller uten metylprednisolon.

De fleste inkluderte studiene var placebo-kontrollerte (18 studier), seks var med en aktiv-kontroll og to var med en aktiv- og en placebokontroll. De resterende seks studiene var dose-ranging og placebo-kontrollerte.

Av de 32 inkluderte studiene var 11 fase 3 studier, tre fase 2 studier og to fase 4 studier. I de resterende 16 studiene var det ikke rapportert om studiefase.

De fleste inkluderte studiene var dobbeltblindede (28 studier). En studie var enkeltblindet, to var åpne og en studie rapporterte ikke informasjon om blinding.

16 studier inkluderte pasienter med medikamentoverforbrukshodepine (MOH), mens syv av studiene ekskluderte pasienter med MOH. De resterende ni studiene rapporterte ikke om pasienter med MOH var inkludert.

En studie av fremanezumab og en studie av galcanezumab inkluderte kun pasienter med tidligere behandlingssvikt på 2-4 forebyggende behandlinger. 10 studier inkluderte pasienter både med og uten tidligere behandlingssvikt på forebyggende behandlinger. En studie inkluderte pasienter som ikke tidligere hadde blitt behandlet med forebyggende medikamenter. De resterende 19 studiene rapporterte ikke informasjon om tidligere behandlingssvikt på forebyggende behandlinger.

DMPs vurdering

Litteratursøket var basert på et tidligere søk som ble oppdatert i september 2022. Litteratursøket var svært omfattende, grundig beskrevet og inklusjonskriteriene var relevante. Fullstendig gjengivelse av design og pasientkarakteristika av de inkluderte studiene er ikke hensiktsmessig for denne metodevurderingen.

Appendiks 2: Pasientkarakteristika hos pasienter i totalpopulasjonen

Tabell 16. Sammenliknbarhet av tilgjengelige pasientkarakteristika hos pasienter i totalpopulasjonen (ITT).

Legemiddel	Atogepant			Erenumab		
Kilde	PROGRESS (NCT03855137)			Ashina, 2018 (NCT02066415)		
	Atogepant 60 mg N = 262	Atogepant 30 mg N = 257	Placebo N = 259	Erenumab 140 mg N = 190	Erenumab 70 mg N = 191	Placebo N = 286
Gjennomsnitt alder i år (SD)	41,7 (12,30)	42,6 (11,89)	42 (12,43)	42,9 (11,1)	41,4 (11,3)	41,1 (11,3)
Kvinner, n (%)	86,3 % (226)	227 (88,3 %)	229 (88 %)	160 (84,2 %)	166 (86,9 %)	226 (79 %)
Rase						
Hvit, n (%)	157 (59,9 %)	151 (58,8 %)	154 (59,5 %)	184 (96,8 %)	176 (92,1 %)	268 (93,7 %)
Asiatisk, n (%)	93 (35,5 %)	95 (37,0 %)	95 (36,7 %)	0	4 (2,1 %)	4 (1,4 %)
Svart, n (%)	9 (3,4 %)	8 (3,1 %)	7 (2,7 %)	6 (3,2 %)	10 (5,2 %)	11 (3,8 %)
Annet, n (%)	3 (1,2 %)	3 (1,1 %)	3 (1,1)	0	1 (0,5 %)	3 (1 %)
Tidligere behandlingssvikt på profylaktisk legemiddelbehandling, n (%)	NR ³	NR ³	NR ³	126 (66,3 %)	127 (66,5 %)	200 (69,9 %)
Gjennomsnitts varighet år (SD)	22,8 (11,6)	20,9 (10,3)	24,6 (11,9)	21,92 (11,8)	20,71 (12,83)	22,21 (12,63)
MMD (SD) ¹	19 (9 til 28)	18 (8 til 28)	18 (8 til 28)	17,78 (4,72)	17,85 (4,39)	18,22 (4,73)
	¹ MMD: gjennomsnitt antall månedlige migrenedager ² MUD: gjennomsnitt antall månedlige dager med bruk av akuttmedisiner ³ NR: ikke rapportert Note: Varighet for atogepant er basert på sikkerhetspopulasjonen.					

Appendiks 3: Sammenliknbarhet av studiedesign

Tabell 17. Oppsummering av studiedesign for PROGRESS og 295-studien (kilde AbbVie).

Studienavn	Publiseringsår	Behandling	Fase	Studie setting	Blinding	Studievarighet (uker)	Inkludert sannsynlig migrene (ja/nei)	MOH pasienter tillatt (ja/nei)
PROGRESS		Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo	Fase 3	Multisenter, internasjonal	Dobbelblindet	20	Ja	Ja
295-studien		Erenumab 70 mg Erenumab 140 mg Placebo	Fase 2	Multisenter, internasjonal	Dobbelblindet	31	Ja	Ja

Forkortelser: BID, to ganger daglig; MOH, medikamentoverforbrukshodepine; QD, en gang daglig.

Tabell 18. Studie inklusjon- og eksklusjonskriterier (kilde AbbVie).

Studie	Behandling	Alder for inklusjon, i år	MMD inklusjon	MHD inklusjon	Med eller uten aura, eller begge	Definisjon på kronisk migrene
PROGRESS	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo	18-80	≥ 8	≥ 15	Begge	Kronisk migrene var definert som 15 eller flere hodepinedager i måneden i minst 3 måneder, hvorav minst 8 dager var migrene.
295-studien	Erenumab 70 mg	18-65	≥ 8	≥ 15	Begge	Kronisk migrene av minst ett års

	Erenumab 140 mg Placebo					varighet ihht ICHD-3, ≥15 hodepinedager per måned i de siste 3 månedene før inkludering, hvorav ≥8 var migrænedager
--	-------------------------------	--	--	--	--	--

Forkortelser: BID, to ganger daglig; QD, en gang daglig; MMD, månedlige migrænedager; MHD, månedlige hodepinedager.

Tabell 19. Sammenligning av tidligere behandlingssvikt på profylaktiske legemidler (kilde AbbVie).

Studie	Behandling	Studiekriterier: tidligere behandlingssvikt	ITT (N)	0 TF (%)	1 TF (%)	2 TF (%)	≥ 3 TF (%)	Ikke spesifisert (%)
PROGRESS	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo	Behandlingssvikt på ≤ 4 forebyggende behandlinger (minst to ulike virkningsmekanismer)	778					
295- studien	Erenumab 70 mg Erenumab 140 mg Placebo	Behandlingssvikt på ≤ 3 ulike kategorier av forebyggende behandlinger	667	32.08%	18.89%	14.24%	34.78%	0.00%

Forkortelser: TF, behandlingssvikt; ITT, totalpopulasjonen.

Tabell 20. Samtidig forebyggende legemiddelbehandling (kilde AbbVie).

Studie	Behandling	Samtidig forebyggende migrænebehandling tillatt (Ja/nei)	Samtidig forebyggende migrænebehandling
PROGRESS	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD Placebo	Ja	Opptil 15 % av de inkluderte deltakerne var tillatt samtidig bruk av en forebyggende migrænebehandling.

295-studien	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	Nei	Følgende legemidler ble ekskludert dersom disse ble brukt daglig gjennom hele måneden for forebyggende behandling av migrene: • Fluoksetin, fluvoksamin • Acetazolamid • Picotamid • Cyclandelate • Ergotaminer, steroider, triptaner • Nikardipin, nifedipin, nimodipin Dersom overnevnte legemidler var brukt daglig for forebyggende behandling av migrene måtte pasientene være frie fra behandlingen ≥ 2 måneder før studiestart. Dersom overnevnte legemidler var brukt daglig, men ikke for forebyggende behandling av migrene, måtte legemiddeldosene være stabile i en måned før screening og ut studien.
-------------	--	-----	--

Forkortelser: BID, to ganger daglig; QD, en gang daglig; QM, en gang i måneden.

Tabell 21. Inkluderte endepunkt (kilde AbbVie).

Studie	Behandling	Tidspunkt for måling av primærendepunktet	Inkludert CFB MMD (ja/nei)	Inkludert CFB MHD (ja/nei)	Inkludert CFB månedlig akutt MUD (ja/nei)	Inkludert 30 % respons MMD (ja/nei)	Inkludert 50 % respons MMD (ja/nei)
PROGRESS	Atogepant 30 mg BID Atogepant 60 mg QD	1 til 12 uker	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja

	Placebo						
295-studien	Erenumab 70 mg QM Erenumab 140 mg QM Placebo	9 til 12 uker	Ja	Nei	Ja	Ja	Ja

Forkortelser: BID, to ganger daglig; QD, en gang daglig; QM, en gang i måneden; CFB, endring fra baseline; MHD, månedlig hodepinedag; MMD, månedlig migrenedag; MUD, akutt bruk av migrenemedisin.

Tabell 22. Definisjon av endepunkt (kilde AbbVie).

Studie	Definisjon av MMD	Definisjon av MHD	Definisjon av akutt MUD
PROGRESS	En migrenedag var definert som hodepine på hvilken som helst kalenderdag som møtte visse kriterier, inkludert varighet på minst 2 timer, med mindre akuttbehandling ble brukt.	En hodepinedag ble definert som hvilken som helst kalenderdag med hodepinesmerte og med varighet på minst 2 timer, med mindre akuttbehandling ble brukt.	Akutt bruk av migrenemedisin var definert som hvilken som helst dag der deltakerne rapporterte, per elektronisk dagbok, inntak av legemidler for behandling av akutt migrene, inkl. triptaner, ergotaminer, opioider, analgetika, NSAIDs og antiemetika.
295-studien	Definert som en kalenderdag der pasienten hadde kvalifisert migrene. Kvalifisert migrene var definert som migrene (med eller uten aura) med varighet ≥ 4 timer, med to eller flere rapporterte smertetrekk, eller en eller flere assosierte trekk som ikke var smerterelaterte (kvalme, oppkast, fotofobi mm.).	En hodepinedag var definert som hvilken som helst kalenderdag med kvalifisert migrenehodepine med varighet ≥ 4 timer, eller hodepine av hvilken som helst varighet hvor akuttbehandling (enkle analgetika, kombinasjon av analgetika, triptaner, ergotaminer, eller opioider) ble gitt for å behandle hodepinesmerten.	Månedlig migrenespesifikk akuttbehandling.

Appendiks 4: Evidenssyntese - Bayesiansk NMA

AbbVie leverte en Bayesiansk NMA med følgende PICO:

- Populasjon: totalpopulasjonen (MITT) med kronisk migrene behandlet med CGRP-hemmere
- Intervensjon: atogepant
- Komparator: erenumab, fremanezumab, galkanezumab og placebo
- Utfallsmål:
 - andel pasienter med minst 50 % reduksjon i månedlige migrenedager (MMD)
 - andel pasienter med minst 30 % reduksjon i MMD
 - gjennomsnittlig endring i antall MMD fra baseline frem til uke 12
 - gjennomsnittlig endring i månedlige hodepinedager (MHD) fra baseline frem til uke 12
 - gjennomsnittlig endring i månedlige dager med bruk av akuttmedisiner (MUD) fra baseline frem til uke 12
 - behandlingsrelaterte uønskede hendelser (TEAE)
 - seponering uavhengig av årsak

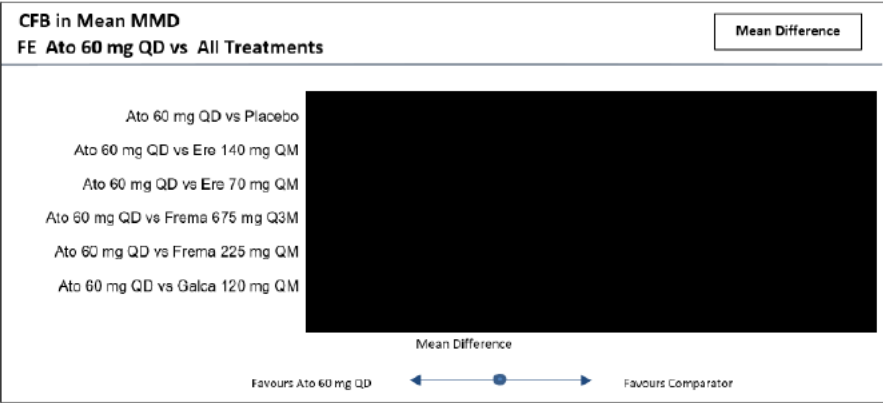
Metodikken er i henhold til litteraturen. Vurdering av antagelsene for indirekte sammenlikninger er gjennomført. Tabellen under viser en oversikt over analysene.

Tabell 23 Oversikt over analyser gjennom en NMA for totalpopulasjonen (kilde AbbVie)

Population	Endpoint	Models	Number of analyses
Overall CM	CFB in mean MMD	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2
	50% response in MMD	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2
	30% response in MMD	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2
	CFB in mean monthly acute MUD	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2
	CFB in mean MHD	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2
	TEAEs	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2
	All-cause discontinuation	1 x FE and 1 x RE	2
		Meta-analysis of placebo arms	2

Key: CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; FE, fixed effect; MHD, monthly headache days; MMD, monthly migraine days; MUD, medication use days; RE, random effects; TEAEs, treatment-emergent adverse events.

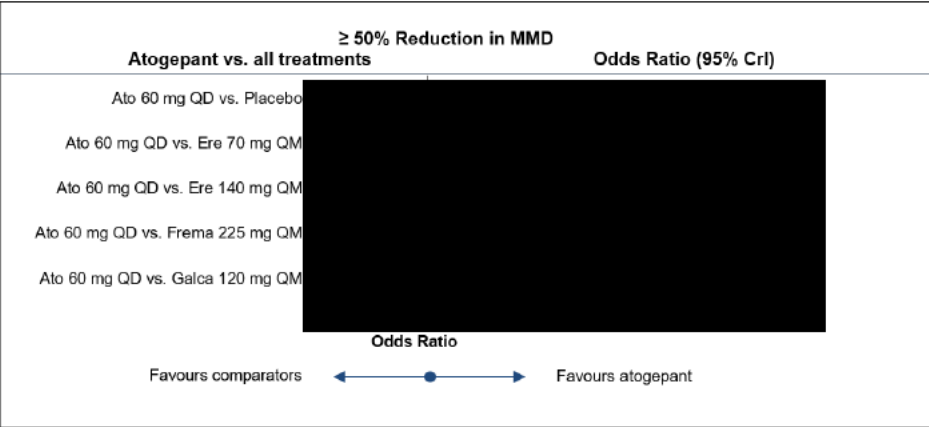
NMA resultater for endring fra baseline i MMD for totalpopulasjonen, atogepant vs. komparatorer er vist i balansediagrammet under.



Key: CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; FE, fixed effect; MMD, monthly migraine days; Prob, probability; QD, once daily.

Figur 2 Totalpopulasjonen: NMA resultater for endring fra baseline i MMD for atogepant vs. komparatorer (kilde AbbVie)

NMA resultater for 50 % respons i MMD for totalpopulasjonen, atogepant vs. komparatorer er vist i balansediagrammet under.



Key: CM, chronic migraine; FE, fixed effect; MMD, monthly migraine days; QD, once daily.

Figur 3 Totalpopulasjonen: NMA resultater for 50 % respons i MMD for atogepant vs. komparatorer (kilde AbbVie)

Tabell 24 Totalpopulasjonen: NMA resultater for seponering uavhengig av årsak (kilde AbbVie)

Atogepant 60 mg QD vs.	HR (95% CrI)
Placebo	
Erenumab 70 mg QM	
Erenumab 140 mg QM	
Fremanezumab 225 mg QM*	
Fremanezumab 675 mg Q3M	
Galcanezumab 120 mg QM**	
Key: CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; CrI, credible interval; TEAE, treatment emergent adverse event; HR, hazard ratio; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter. Notes: Bold values denote statistically significant results (i.e., intervals that do not contain 1); HR <1 favours atogepant; HR >1 favours comparator. *Fremanezumab regimen is a starting dose of 675 mg followed by 225 mg for subsequent doses. **Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.	

Tabell 25 Totalpopulasjonen: NMA resultater for behandlingsrelaterte uønskede hendelser (kilde AbbVie)

Atogepant 60 mg QD vs.	HR (95% CrI)
Placebo	
Erenumab 70 mg QM	
Erenumab 140 mg QM	
Fremanezumab 225 mg QM*	
Fremanezumab 675 mg Q3M	
Galcanezumab 120 mg QM**	
Key: CFB, change from baseline; CM, chronic migraine; CrI, credible interval; HR, hazard ratio; QD, once daily; QM, once a month; Q3M, once per quarter. Notes: HR <1 favours atogepant; HR >1 favours comparator. *Fremanezumab regimen is a starting dose of 675 mg followed by 225 mg for subsequent doses. **Galcanezumab regimen is a 240 mg loading dose followed by 120 mg once a month.	

Appendiks 5: Relevante pågående studier for atogepant

Tabellen under gir en oppsummering av de pågående fase-III studiene for atogepant.

Tabell 26. Pågående fase-III studier for atogepant (kilde EPAR).

Table 10: Ongoing phase III studies

3101-304-002 ^b	Efficacy and safety	Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group Adults with a history of migraine with or without aura for ≥ 1 year and who had 4-14 migraine days during the 28-day baseline period who have failed 2 to 4 classes of oral prophylactic treatment	12 weeks of double-blind treatment	Placebo (150) Atogepant 60 mg QD (150) Total: 300 ISS cutoff: 207
3101-306-002	Long-term safety and tolerability	Multicenter, open-label, long-term safety extension, conducted in Japan Japanese adults who either complete Study 3101-303-002 or who are de novo	52 weeks of open-label treatment	Atogepant 60 mg QD (140) Total: at least 140 ISS cutoff: 155
3101-311-002	Safety and tolerability	Multicenter, open-label, safety extension conducted in China Chinese adults who complete Study 3101-303-002	12 weeks of open-label treatment	Atogepant 60 mg QD (120) Total: 120 ISS cutoff: 3
3101-312-002	Long-term safety and tolerability	Multicenter, open-label, long-term safety extension Adults who complete either Study 3101-303-002 or Study 3101-304-002	104 weeks of open-label treatment	Atogepant 60 mg QD (670) Total: 670 ISS cutoff: 286

BID = twice daily; CM = chronic migraine; QD = once daily; SoC = standard-of-care

a. Atogepant 60 mg BID was studied in only 91 participants in Study CGP-MD-01.

b. Study 3101-304-002 is ongoing and blinded; therefore, data from this study are not included in the analysis sets (see Section 2.7.4.1.1.2).