

Erenumab (Aimovig) **migränprofylax vid episodisk och kronisk migrän**

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2017-12-14

Datum för leverans: 2018-03-01

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Erenumab (AMG 334, Aimovig) från Novartis Pharmaceuticals i samarbete med Amgen Limited, är en human monoklonal antikropp som blockerar CGRP (calcitonin gene-related peptide)-receptorn [1, 2]. En blockad av CGRP-receptorn antas förebygga migränanfall genom att förhindra effekten av CGRP som frisätts från aktiverade sensoriska trigeminala nerver. Därmed förhindras den CGRP-inducerade kärl dilatationen och den neurogena inflammationen som anses bidra till patofysiologin vid migrän [2].

Indikationen som man söker marknadsföringstillstånd för är migränprofylax vid kronisk och episodisk migrän hos vuxna. Erenumab administreras som en subkutan injektion var fjärde vecka [3]. De doser som studerats är 70 och 140 mg [3].

Förväntat godkännande

Förväntat godkännande under andra halvåret 2018.

Kliniskt behov och patientpopulation

Migrän är vanligt och rankas i Global Burden of Disease-undersökningen som den tredje mest prevalenta sjukdomen med den sjunde högsta sjukdomsburden [4]. I Sverige uppskattas prevalensen för migrän till 12–15 procent och sjukdomen förekommer hos både barn och vuxna [5–7]. Migrän är vanligare hos kvinnor [7]. Det har uppskattats att cirka 40 procent av de som har migrän skulle kunna ha nytta av anfallsförebyggande behandling, men enbart 3–13 procent använder det [8]. Underdiagnostik och underbehandling på grund av bristande kunskap hos patienter och läkare samt oklara riktlinjer har förslagits vara orsak till detta [9]. Vid episodisk migrän har personen färre än 15 migränattacker per månad [10]. Kronisk migrän definieras som huvudvärk under 15 eller fler dagar per månad under en tremånaders period med minst åtta av dessa dagar med typisk migränhuvudvärk hos en person som haft minst fem migränattacker [11]. Prevalensen för kronisk migrän är inte helt klar. I en systematisk översikt fann man prevalenssiffror mellan 0 och 5,1 procent men vanligen i spannet 1,4–2,2 procent [12]. Beräknat på en folkmängd på 10 miljoner motsvarar en prevalens på 2 procent 200 000 personer i Sverige. Förekomsten hos kvinnor har visats vara

3 till 6 gånger högre än för män [12]. Kronisk migrän är så pass ihållande att det inte går att urskilja enskilda huvudvärksattacker. Varje år beräknas 3 till 5 procent av dem som lider av episodisk migrän få kronisk migrän [3].

Förskrivarkategori

Specialister i neurologi.

Rekommenderad behandling idag

Anfallsförebyggande behandling rekommenderas vid tre eller fler invalidiserande migränattacker i månaden [13]. Betablockad är ofta rekommenderat som förstahandsalternativ och en metaanalys från 2012 påvisade en minskning med ett migränanfall per månad vid behandling med metoprolol jämfört med placebo [14, 15]. Andra alternativ är antiepileptika som topiramater, lamotrigin eller valproat, antidepressiva läkemedel som amitriptylin, fluoxetin eller klomipramin, ACE hämmare eller angiotensinreceptorblockerare [10, 16]. I snitt beräknas per oral migränförebyggande behandling dubbla chansen för en halvering av antalet huvudvärksdagar jämfört med placebo. Den absoluta riskreduktionen har visats vara i snitt 0,15 vilket innebär ett NNT på 7 [10]. Ett alternativ till tablettbehandling är behandling med botulinumtoxininjektioner vilket har visats ha mycket god effekt hos en tredjedel av patienterna, viss effekt hos en tredjedel och ingen påtaglig effekt hos den resterande tredjedelen av patienter med kronisk migrän [17–19].

Klinisk effekt

Det finns två presenterade randomiserade, placebokontrollerade fas III-studier på erenumab hos vuxna (18–65 år] med episodisk migrän: STRIVE (STudy to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in MigRAIne PreVENTion) (n=955) [20] som nyligen publicerades [21] och ARISE (A Phase 3, RandomIzed, double-blind, placebo-controlled Study to Evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention (n=577) [22]. Studieupplägg och preliminära resultat sammanfattas i Tabell 1. De inkluderade patienterna hade episodisk migrän med eller utan aura enligt International Headache Society (IHS)-klassificering ICHD-3 [11] sedan minst 12 månader tillbaka med minst fyra men färre än 15 migrändagar per månad i snitt under tre månader [20–23]. Deltagarna fick ha även andra sorters huvudvärk men skulle kunna skilja på migrän och annan huvudvärk och de fick inte ha mer än 15 huvudvärksdagar totalt per månad eller ha prövat mer än två andra förebyggande behandlingar utan effekt och behövde ha visat god följsamhet till en elektronisk dagbok där huvudvärk registrerades.

Primärt effektmått i båda studierna var antal migrändagar per månad, där antalet dagar vid baslinjen (första månaden i studien innan behandling sattes in) jämfördes med medelvärdet under de sista tre månaderna i studien [20–22].

I STRIVE jämfördes placebo (n=319) med två olika doser erenumab, 70 mg (n=317) eller 140 mg (n=319) givet som subkutan injektion var fjärde vecka [20, 21] medan ARISE prövade placebo jämfört med erenumab 70 mg givet som subkutan injektion var fjärde vecka [24]. STRIVE är publicerad [21] och preliminära data från ARISE (data från 570 studiedeltagare av 577 inkluderade) har presenterats i abstraktform på American Headache Society (AHS) 2017 i Boston [24].

I STRIVE visar man en reduktion med $3,2 \pm 0,2$ migrändagar/månad för erenumab i dosen 70 mg respektive $3,7 \pm 0,2$ migrändagar/månad med erenumab 140 mg jämfört med de $8,3$ migrändagar/månad deltagarna hade i snitt vid studiestart [21]. I placebogruppen

minskade antalet migrändagar med $1,8 \pm 0,2$ jämfört med 8,2 migrändagar/månad vid studiestart. Detta innebar en placebojusterad minskning av 1,4 (95 % KI: -1,9 till -0,9) respektive 1,9 (95 % KI: -2,3 till -1,4) migrändagar per månad ($p < 0,001$) [21, 23].

I ARISE visades att antal migrändagar/månad jämfört med studiestart minskade med 2,9 dagar (medelvärde, Standard error, SE 0,2) i erenumabgruppen vilket var signifikant bättre än 1,8 dagar (SE 0,2) som var minskningen i placebogruppen [24]. Detta innebar en placebojusterad minskning av 1,1 migrändag per månad.

Det fanns flera sekundärutfall i STRIVE och ARISE, bland annat halvering av månatliga migrändagar. Odds ratio (OR) för detta var 2,81 (95 % KI: 2,01–3,94) för erenumab 140 mg och 2,13 (95 % KI: 1,52–2,98) för erenumab 70 mg i STRIVE [21, 23] och i ARISE var OR 1,59 (95 % KI: 1,12–2,27) för erenumab 70 mg [24]. Antal dagar som migränanfallsbehandling användes var ett sekundärt utfallsmått i STRIVE som var väsentligen oförändrat i placebogruppen, 0,2 dagar mindre jämfört med studiestart, än i erenumabgrupperna $1,1 \pm 0,1$ respektive $1,6 \pm 0,1$ dagar mindre i gruppen som fick erenumab 70 mg respektive 140 mg [21, 23]. Fysiskt handikapp mättes med en skala, migraine physical function impact diary (MPFID), som baseras på patientrapporterat utfall insamlat i en elektronisk dagbok (så kallad eDiary) och är ett instrument som tagits fram sponsrat av Amgen [25]. Ju högre poäng desto sämre funktion [25]. I STRIVE minskade MPFID mer i erenumabgruppen, $5,5 \pm 0,4$ respektive $5,9 \pm 0,4$ poäng i gruppen 70 mg respektive 140 mg, jämfört med placebo där MPFID minskade med $3,3 \pm 0,4$ poäng [21, 23].

Det finns en publicerad randomiserad placebokontrollerad fas II-studie på kronisk migrän med erenumab 70 mg och 140 mg givet subkutant var fjärde vecka ($n=667$), den så kallade 295-studien [26]. Förutom skillnad i inklusionskriterier i antal huvudvärksdagar (fler än 15 i 295-studien [26] jämfört med 4–15 i STRIVE [21] och ARISE [24]) och att man accepterade patienter med medicinöveranvändning i 295-studien är inklusions- och exklusionskriterierna mycket lika (Tabell 1) [26]. Primärutfallet var skillnad i månatligt antal migrändagar mellan baslinje (månaden före behandlingsstart) och de sista fyra behandlingsveckorna (behandlingsvecka 9 till 12). I denna studie visar man att antalet huvudvärksdagar minskade 2,5 dagar mer i erenumabgrupperna än i placebogruppen (från 18 huvudvärksdagar månaden före behandlingsstart) (95 % KI -3,5 till -1,4, $p < 0,0001$). Även de sekundära utfallsmåtten minskade signifikant. OR för en halvering av månatliga migrändagar var 2,2 (95 % KI 1,5 till 3,3) för erenumab 70 mg och 2,3 (95 % KI 1,6 till 3,5) för erenumab 140 mg. Antal dagar som migränanfallsbehandling användes minskade med OR -1,9 (95 % KI -2,6 till -1,1) för erenumab 70 mg respektive OR -2,6 (95 % KI -3,3 till -1,8) för erenumab 140 mg. Även kumulativt månatligt antal huvudvärksstimmar minskade mer i erenumabgrupperna jämfört med placebo (-9,5 och -19,3 i gruppen med 70 mg respektive 140 mg erenumab) [26].

Kliniska observanda

I studien på patienter med kronisk migrän var andelen patienter som hade allvarliga biverkningar liknande mellan placebo och erenumabgrupperna (2 % i placebogruppen, 3 % i erenumab 70 mg och 1 % i erenumab 140 mg) [26]. Ingen patient i erenumab 70 mg avbröt på grund av biverkningar medan så var fallet för två patienter vardera i placebo- och erenumab 140 mg-gruppen. Smärta på injektionsplatsen var vanligare i erenumabgrupperna (4 procent jämfört med 1 procent i placebogruppen). Ingen typ av biverkningar rapporterades av mer än fem procent av patienterna i erenumabgrupperna och förutom nasofaryngit, som rapporterades av sex procent av kontrollerna, inte heller bland patienterna i placebogruppen [26].

Den längsta publicerade uppföljningen av erenumabbehandling är en fas II-studie som omfattar 383 personer som behandlats med erenumab 70 mg under minst ett år [27]. Frekvensen av någon form av biverkning beräknades till 141 per 100 patientår. Allvarliga biverkningar förekom hos 21 personer (3,8 procent), grad 3 eller allvarligare biverkningar hos 47 personer (9 procent) [27]. Viss oro har framförts om risken för stroke och hjärtinfarkt vid medicinering med erenumab [3]. I den ovan citerade studien förekom ett dödsfall till följd av ateroskleros [27]. Den aktuella patienten hade multipla riskfaktorer för aterosklerosjukdom och dödsfallet bedömdes inte vara beroende av medicineringen med erenumab. En annan patient utvecklade myokardis kemi [27], men huruvida detta berodde på erenumab var svårbedömt då denna patient fyra timmar innan händelsen tagit sumatriptan, som har myokardis kemi som känd biverkning [28].

I STRIVE-studien utvecklade 5,6 procent av studiedeltagarna anti-erenumabantikroppar, 8,0 procent i 70 mg gruppen varav en studiedeltagare under en period hade neutraliserande antikroppar och 3,2 procent i 140 mg gruppen, ingen med neutraliserande antikroppar [23].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

En fas II-studie av erenumab vid episodisk migrän har avslutats och en förlängning pågår (178-studien) omfattande 374 deltagare [29]. I den publicerade delen av studien (n=483) redovisas resultat för erenumab 7 mg, 21 mg och 70 mg. Man fann en minskning i antal migrändagar för erenumab 70 mg vid behandlingsvecka 12 med 1,1 dagar jämfört med placebo ((95 % KI: -2,1 till -0,2), p=0,021) men ingen signifikant skillnad mellan placebo och de andra studerade doserna [29]. Det pågår en fas III-studie vid svår episodisk migrän med 220 deltagare som fallerat på minst två tidigare behandlingar (LIBERTY) [30]. Det finns även en avslutad, ännu inte publicerad fas II-studie på patienter med stabil angina och effekt av erenumab på aktivitet på löpband [31]. Erenumab har också prövats vid menopausala vallningar i en fas I-studie [32].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Flera studier av effekten på kronisk och episodisk migrän av olika humaniserade CGRP-monoklonala antikroppar pågår: Alders eptinezumab (ALD403), avslutade fas I-, II- och III-studier [33-36], Eli Lillys galkanezumab (LY2951742), avslutade fas I- och II-studier samt pågående fas III-studie [37] och Tevas fremanezumab (TEV-48125), fas III-studier både avslutade och pågående finns [38-39].

Kostnad

Kostnadsuppgift saknas för erenumab. Det har spekulerats i en kostnad i USA på 8 500 USD per år [40].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Erenumab ges som en subkutan injektion var fjärde vecka. Denna injektion kan patienterna endera ta själv efter upplärning eller få på sjuksköterskemottagning. Vilka kostnadsmässiga konsekvenser behandlingen skulle få beror på vilket pris erenumab får. Jämfört med botulinumtoxinbehandling är resursåtgången avseende sjukvårdsinsatser mindre. Om migränfrekvensen minskar torde sjukvårdsinsatserna avseende detta minska.

Uppföljningsmöjligheter

Om läkemedlet förskrivs på recept kan uppföljning ske via läkemedelsregistret med sedvanlig läkemedelsuppföljning [41]. I svenska neuroregister ingår svår neurovaskulär huvudvärk som ett delregister [42] och effekt och säkerhet för erenumab skulle kunna följas upp via detta

förutsatt att alla patienter med erenumabbehandling registreras. I dagsläget har dock registret mycket låg täckningsgrad avseende migränpatienter (personlig kommunikation med registerhållare docent E. Waldenlind, 2017-11-06).

Andra marknader

Erenumab granskas även av amerikanska Food and Drug Administration (FDA) och beslut väntas under maj 2018 [43].

Troliga framtida försäljningsargument

I ett pressmeddelande från Amgen citeras Dr Harper, en av cheferna för forsknings- och utveckling på Amgen, fritt översatt: ”Personer med episodisk migrän förlorar en avsevärd del av sina liv till migrän och många har outhärdlig smärta och fysiska problem som hindrar deras dagliga liv. Oturligt nog finns det begränsat med behandlingsalternativ i dag. De positiva resultaten för episodisk migrän kombinerat med resultaten vid kronisk migrän stödjer att erenumab är ett innovativt behandlingsalternativ för dessa personer” [44].

Författare

Mia von Euler
Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga jäv föreligger

Tabell 1. Sammanfattning av viktiga kliniska studier.

Studie	STRIVE [20, 21, 23]	ARISE [22, 24]	295-studien [26]
Studietyp	Fas III, randomiserad placebokontrollerad, dubbelblindad	Fas III, randomiserad placebokontrollerad, dubbelblindad	Fas II, randomiserad placebokontrollerad, dubbelblindad
Antal patienter	955	570 analyserade, 577 randomiserade	N=667 (552 kvinnor, 115 män)
Inklusionskriterier (urval)	18–65 år med Episodisk migrän (med eller utan aura) enligt IHS klassificeringen ICHD-3 under ≥ 12 mån före screening ≥ 4 och < 15 migrändagar per månad < 15 huvudvärksdagar per månad $> 80\%$ följsamhet till elektronisk dagbok Förmåga att differentiera migrän från annan huvudvärk Stabil dosering av profylaktiskt läkemedel i 2 månader		18–65 år med Kronisk migrän (med eller utan aura) > 15 huvudvärksdagar per månad av vilka ≥ 8 var dagar med migrän under 3 mån före screening $> 80\%$ följsamhet till elektronisk dagbok Medicinöveranvändning accepterat
Exklusionskriterier (urval)	Cluster huvudvärk eller hemiplegisk migrän Behandling med ≥ 2 läkemedel med möjlig migränprofylaktisk effekt de senaste 2 månaderna Migrän debut före 50 års ålder Inget svar på > 2 läkemedelsklasser som profylaktiska behandlingar	Som STRIVE och dessutom: Tidigare botulinumtoxinbehandling Kroniska smärtsyndrom (t.ex. fibromyalgi) Andra neurologiska tillstånd än migrän	Cluster huvudvärk, hemiplegisk migrän eller kronisk huvudvärk utan huvudvärksfri dag månaden före screening Inget svar på profylaktisk behandling med > 3 läkemedelsklasser under > 6 veckor Inga profylaktiska läkemedel 3 månader eller botulinumtoxinbehandling åtminstone 4 månader före behandlingsstart och under behandlingsperioden Migrän debut före 50 års ålder
Jämförelsearmar	Subkutan injektion var fjärde vecka av placebo eller erenumab 70 mg eller 140 mg	Placebo eller erenumab i 12 veckor följt av 70 mg erenumab SC under 28 veckor	3:2:2 randomisering till subkutan injektion var fjärde vecka av placebo, erenumab 70 mg eller 140 mg
Uppföljningstid	Dubbelblind fas i 24 veckor (STRIVE) eller 12 veckor (ARISE) följt av aktiv behandling för alla i 28 veckor och sedan uppföljning i 12 veckor		4 veckor utan behandling följt av 12 veckors behandling sedan uppföljning i 12 veckor
Primär utfallsvariabel	Genomsnittligt antal migrändagar per månad		Förändring i antal migrändagar per månad de sista 4 veckorna i den dubbelblinda delen av studien jämfört med 4 veckor före behandlingsstart
Sekundära	Andel deltagare med $\geq 50\%$ reduktion av migrändagar per månad		Andel deltagare med $\geq 50\%$ reduktion av

Studie	STRIVE [20, 21, 23]	ARISE [22, 24]	295-studien [26]
utfallsvariabler (urval)*	Antal dagar som migränanfallsbehandling användes Fysiskt handikapp mätt med migraine physical function impact diary (MPFID)		migrändagar per månad Förändring i antal dagar migränanfallsbehandling användes Förändring i månatligt antal huvudvärkstimmar
Resultat primär utfallsvariabel	Migrändagar/månad jämfört med baslinje (medelvärde (SD)) erenumab 70 mg: -3,2 (\pm 0,2) från 8,3 (\pm 2,5) erenumab 140 mg: -3,7 (\pm 0,2) från 8,3 (\pm 2,5) placebo: -1,8 (\pm 0,2) från 8,2 (\pm 2,5) skillnad erenumab-placebo p<0,001	Migrändagar/månad jämfört med baslinje (medelvärde (SE)) erenumab 70 mg: -2,9 (0,2) från 8,1 (0,2) placebo: -1,8 (0,2) från 8,4 (0,2) skillnad erenumab-placebo p<0,001	Migrändagar/månad före behandlingsstart: 18 Migrändagar/månad placebo: -4,2 (SE 0,4) Migrändagar/månad erenumab 70 mg: -6,6 (0,4) OR: -2,5 (95 % KI -3,5 till -1,4) Migrändagar/månad erenumab 140 mg: -6,6 (0,4) OR: -2,5 (95 % KI -3,5 till -1,4) skillnad erenumab-placebo p<0,0001 för båda
Resultat sekundära utfallsvariabler (urval)	50 % reduktion av migrändagar per månad vid 6 mån: erenumab 140 mg, 50,0 % (OR=2,81), erenumab 70 mg 43,3 % (OR=2,13), placebo 26,6% Migränspecifik medicinering/månad: placebo -0,2, erenumab 70 mg -1,1 och erenumab 140 mg - 1,6 MPFID minskning jämfört med studiestart: placebo MPFID 3,3 erenumab 70 mg MPFID 5,5, erenumab 140 mg MPFID 5,9	50 % reduktion av migrändagar per månad jämfört med studiestart: placebo 29,5 %, erenumab 70 mg 39,7 %. OR=1,59 (KI 95 % 1,12–2,27) P=0,01 Migränspecifik medicinering/månad: placebo -0,6 (SE 0,1), erenumab 70 mg -1,2 (SE 0,1) (skillnad -0,6 (KI 95 % -1,0 till -0,2)) p=0,002 MPFID minskning \geq 5 poäng: placebo 35,8 % erenumab 70 mg 40,4 %, OR 1,22 (KI 95 % 0,87–1,71), ej signifikant	50 % reduktion av migrändagar per månad: placebo 23 %, erenumab 70 mg 40 %, erenumab 140 mg 41 %. Ändring i antal dagar/månad migränanfallsbehandling användes: placebo -1,6 (SE 0,2), erenumab 70 mg -3,5 (SE 0,3) OR -1,9 (95 % KI -2,6 till -1,1), erenumab 140 mg -4,1 (SE 0,3) OR -2,6 (95 % KI -3,3 till -1,8) skillnad erenumab-placebo p<0,0001 för variabler ovan Ändring i månatligt antal huvudvärkstimmar placebo -55,2 (5,7), erenumab 70 mg -64,8 (SE 6,9) OR -9,5 (95 % KI -27 till 7,9) p=0,2833 erenumab 140 mg -74,5 (SE 6,9) OR -19,3 (95 % KI -36,7 till -1,9) p=0,0296

*ändringar i frekvens jämfört med baslinje, det vill säga de fyra veckor innan randomiserad behandling startade

Referenser

1. Gonzalez-Hernandez A, Marichal-Cancino BA, Lozano-Cuenca J, Lopez-Canales JS, Munoz-Islas E, Ramirez-Rosas MB, et al. Heteroreceptors modulating CGRP release at neurovascular junction: Potential therapeutic implications on some vascular-related diseases. *BioMed research international*. 2016;2016:2056786.
2. MaassenVanDenBrink A, Meijer J, Villalon CM, Ferrari MD. Wiping out CGRP: potential cardiovascular risks. *Trends in pharmacological sciences*. 2016;37(9):779–88.
3. (NHS) NIOHR. Erenumab for the prophylaxis of migraine. Horizon Scanning Research & Intelligence Centre; 2016. NIHR HSRIC ID: 11092. Available from: <http://www.io.nihr.ac.uk/topics/erenumab-for-the-prophylaxis-of-migraine/>.
4. Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s. *The journal of headache and pain*. 2016;17(1):104.
5. Smitherman TA, Burch R, Sheikh H, Loder E. The prevalence, impact, and treatment of migraine and severe headaches in the United States: a review of statistics from national surveillance studies. *Headache*. 2013;53(3):427–36.
6. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *The journal of headache and pain*. 2010;11(4):289–99.
7. Manzoni GC, Stovner LJ. Epidemiology of headache. *Handbook of clinical neurology*. 2010;97:3-22.
8. Lipton RB, Bigal ME, Diamond M, Freitag F, Reed ML, Stewart WF. Migraine prevalence, disease burden, and the need for preventive therapy. *Neurology*. 2007;68(5):343–9.
9. Lipton RB, Silberstein SD. Episodic and chronic migraine headache: breaking down barriers to optimal treatment and prevention. *Headache*. 2015;55 Suppl 2:103–22; quiz 23–6.
10. Jackson JL, Cogbill E, Santana-Davila R, Eldredge C, Collier W, Gradall A, et al. A Comparative Effectiveness Meta-Analysis of Drugs for the Prophylaxis of Migraine Headache. *PloS one*. 2015;10(7):e0130733.
11. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2013;33(9):629–808.
12. Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 2010;30(5):599–609.
13. Silberstein SD, Rosenberg J. Multispecialty consensus on diagnosis and treatment of headache. *Neurology*. 2000;54(8):1553.
14. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012;78(17):1337–45.
15. Andersson PG, Dahl S, Hansen JH, Hansen PE, Hedman C, Kristensen TN, et al. Prophylactic treatment of classical and non-classical migraine with metoprolol--a comparison with placebo. *Cephalalgia: an international journal of headache*. 1983;3(4):207–12.
16. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force. *European journal of neurology*. 2009;16(9):968–81.
17. Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. *Jama*. 2012;307(16):1736–45.

18. Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2016;36(9):899–908.
19. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache*. 2011;51(9):1358-73.
20. NCT02456740. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of AMG 334 in Migraine Prevention (STRIVE) Clinicaltrials.gov: U. S. National Library of Medicine; [cited 2017 Nov. 6]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02456740?term=AMG+334&type=Intr&phase=23&rank=2>.
21. Goadsby PJ, Reuter U, Hallstrom Y, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England journal of medicine*. 2017;377(22):2123–32.
22. NCT02483585. Study to evaluate the efficacy and safety of AMG 334 compared to placebo in migraine prevention (ARISE) Clinicaltrials.gov: U. S. National Library of Medicine. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02483585?term=AMG+334&type=Intr&phase=23&rank=1>.
23. Goadsby PJ, Bonner J, Broessner G, Hallstrom Y, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol DD, Lenz R. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: primary results of the STRIVE Trial. American Headache Society (AHS) 59th Annual Scientific Meeting; Boston, June 8–11, 2017; Boston, MA2017.
24. Dodick D, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol DD, Lenz RA. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: primary results of the ARISE Trial. American Headache Society (AHS) 59th Annual Scientific Meeting; Boston, June 8–11, 2017; Boston, MA2017.
25. Kawata AK, Hsieh R, Bender R, Shaffer S, Revicki DA, Bayliss M, et al. Psychometric evaluation of a novel instrument assessing the impact of migraine on physical functioning: The migraine physical function impact diary. *Headache*. 2017;57(9):1385–98.
26. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil 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. *The Lancet Neurology*. 2017;16(6):425–34.
27. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. *Neurology*. 2017;89(12):1237–43.
28. Barra S, Lanero S, Madrid A, Materazzi C, Vitagliano G, Ames PR, et al. Sumatriptan therapy for headache and acute myocardial infarction. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11(16):2727–37.
29. Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):382–90.
30. NCT03096834. A Study Evaluating the Effectiveness of AMG 334 Injection in Preventing Migraines in Adults Having Failed Other Therapies (LIBERTY) U.S. National

library of Medicine2017 [cited 2017 Nov. 6]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03096834?term=erenumab&rank=1>.

31. NCT02575833. Treadmill CV Safety Study Clinicaltrials.gov: U. S. National library of Medicine [cited 2017 Nov. 6]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02575833?term=AMG+334&type=Intr&phase=123&rank=8>.

32. NCT01890109. Randomized, Parallel-group, Double-blind, Placebo-controlled, Study to AMG 334 in Women With Hot Flashes Clinicaltrials.gov: U. S. National Library of Medicine [cited 2017 Nov. 6]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01890109?term=AMG+334&type=Intr&phase=01&draw=1&rank=5>.

33. Dodick DW, Goadsby PJ, Silberstein SD, Lipton RB, Olesen J, Ashina M, et al. Safety and efficacy of ALD403, an antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of frequent episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, exploratory phase 2 trial. *The Lancet Neurology*. 2014;13(11):1100–7.

34. NCT02985398. An Open Label Trial of ALD403 (Eptinezumab) in Chronic Migraine Clinicaltrials.gov: U. S. National Library of Medicine [cited 2017 Dec. 3]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02985398?term=eptinezumab&rank=1>

35. NCT02559895. A Multicenter Assessment of ALD403 in Frequent Episodic Migraine (PROMISE 1). Clinicaltrials.gov: U. S. National Library of Medicine [cited 2017 Dec. 3]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02559895>

36. NCT02974153. Evaluation of ALD403 (Eptinezumab) in the Prevention of Chronic Migraine (PROMISE 2). Clinicaltrials.gov: U. S. National Library of Medicine [cited 2017 Dec. 3]. Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974153?term=eptinezumab&rank=2>

37. Dodick DW, Goadsby PJ, Spierings EL, Scherer JC, Sweeney SP, Grayzel DS. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(9):885–92.

38. Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology*. 2015;14(11):1081–90.

39. Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. *N Engl J Med*. 2017 Nov 30;377(22):2113–2122.

40. Market Watch. New migraine drugs have promise — and a \$8,500 price tag Market Watch2017 [cited 2017 November, 28]. Available from:

<https://www.marketwatch.com/story/new-migraine-drugs-have-promise-and-a-8500-price-tag-2017-06-09>

41. Socialstyrelsen. Statistikdatabas för läkemedel. [cited 2017 Nov. 6]. Available from:

<http://www.socialstyrelsen.se/statistik/statistikdatabas/lakemedel>.

42. Svenska neuroregister. 2017 [cited 2017 Nov. 6]. Available from:

<http://www.neuroreg.se/sv.html/svar-neurovaskular-huvudvark>.

43. Amgen. FDA Accepts Biologics License Application For Aimovig™ (erenumab) Amgen.com2017 [cited 2017 Nov. 6]. Available from: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2017/07/fda-accepts-biologics-license-application-for-aimovig-erenumab/>.

44. Amgen. Amgen announces erenumab significantly reduces monthly migraine days in patients with episodic migraine in first phase 3 Study 2016 [updated Sept. 28, 2016; cited 2017 Nov. 6]. Available from: <https://www.amgen.com/media/news-releases/2016/09/amgen-announces-erenumab-significantly-reduces-monthly-migraine-days-in-patients-with-episodic-migraine-in-first-phase-3-study/>.