

BEHANDLING AF MIGRÆNE MED TRIPTANER

2008

Behandling af migræne med triptaner – en kommenteret udenlandsk medicinsk teknologivurdering
© Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering

URL: <http://www.sst.dk/mtv>

Emneord: Medicinsk teknologivurdering, MTV, KUMTV, migræne, hovedpine, migrænebehandling, klinisk effekt, triptaner, bivirkninger, metaanalyse

Sprog: Dansk

Format: pdf

Version: 1,0

Versionsdato: 29. oktober 2008

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, november 2008

Kategori: Rådgivning

Design: Sundhedsstyrelsen og 1508 A/S

Layout: Schultz Grafisk

Elektronisk ISBN: 978-87-7676-781-5

Elektronisk ISSN:

Denne rapport citeres således:

Tfelt-Hansen P & Hauchildt Juhl H

Behandling af migræne med triptaner – en kommenteret udenlandsk medicinsk teknologivurdering

København: Sundhedsstyrelsen, Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering, 2008

Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering 2008; 1(3)

Serietitel: Kommenteret Udenlandsk Medicinsk Teknologivurdering

Serieredaktion: Finn Børlum Kristensen, Mogens Hørder, Stig Ejdrup Andersen

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:

Sundhedsstyrelsen

Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering

Islands Brygge 67

2300 København S

Tlf. 72 22 74 00

E-mail: emm@sst.dk

Hjemmeside: www.sst.dk/mtv

Rapporten kan downloades fra www.sst.dk under publikationer og udgivelser

Forord

Migræne er en hyppigt forekommende lidelse. I Danmark anslås det, at hver fjerde af alle kvinder og hver tolvte af alle mænd vil opleve migræneanfald i løbet af deres livstid. For en væsentlig del af migrænepatienterne er anfaldene forholdsvis hyppige, og af en sådan karakter, at livskvaliteten nedsættes betydeligt. Migræne behandles bl.a. med de lægemidler, der samlet betegnes triptaner, som er præparater specifikt rettet mod denne lidelse. Denne rapport ser på triptanernes plads i migrænebehandlingen i et dansk perspektiv.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) publicerede i marts 2007 en medicinsk teknologivurdering (MTV) om behandling af akutte migræneanfald med triptaner. Oversat lyder titlen: ”Triptaner mod akut migræne: Komparativ klinisk effektivitet og omkostningseffektivitet”. Der fokuseres i rapporten på klinisk effekt og omkostningseffektivitet af forskellige typer triptaner.

Formålet med denne kommentering er kritisk og kortfattet at formidle den canadiske rapportes resultater, og vurdere hvorvidt disse kan overføres til dansk sammenhæng.

Denne rapport og dens faglige konklusioner udgør faglig rådgivning til belysning af den samlede dokumentation for migrænebehandling med triptaner. Før dens publikation er rapporten gennemgået redaktionel behandling i enhed for Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering. Derudover skal det oplyses, at forfatterens habilitetserklæringer er tilgængelige på Sundhedsstyrelsens hjemmeside.

Sundhedsstyrelsen vil gerne takke forfatterne for deres arbejdsindsats.

Rapporten indgår i en serie fra enhed for Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering, hvor udenlandske MTV-rapporter kort og overskueligt kommenteres og sættes ind i en dansk kontekst. Herved kan den betydelige internationale produktion af MTV-resultater nyttiggøres og stilles til rådighed for danske beslutningstagere og sundhedsprofessionelle.

*Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering
November 2008*

Finn Børlum Kristensen
Chef for medicinsk teknologivurdering

Projektgruppe

Forfattere:

Peer Tfelt-Hansen

Overlæge dr. med.

*Dansk Hovedpinecenter, Neurologisk afdeling
Glostrup Hospital*

Henrik Hauschildt Juhl

Vicedirektør, cand.rer.soc.

Dansk Sundhedsinstitut

Projektleder:

Diana Reerman

Akademisk medarbejder, cand.scient.san.publ.

*Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen*

Redaktion:

Finn Børlum Kristensen

Chef for medicinsk teknologivurdering, Ph.D., adj. professor

*Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering
Sundhedsstyrelsen*

Stig Ejdrup Andersen

Overlæge, Ph.D.

Klinisk Farmakologisk Enhed

Bispebjerg Hospital

København

Mogens Hørdér

Professor, dr. med.

Rådgiver, Syddansk Universitet

Indhold

Forord	3
Projektgruppe	4
1 Indledning	6
1.1 Formål	6
1.2 Uddybning af problemfeltet	6
2 Den udenlandske MTV – sammenfatning og kommentering	8
2.1 MTV-spørgsmål	8
2.2 Klinisk effekt	8
2.2.1 Anvendte metoder	8
2.2.2 Resultater	9
2.2.3 Kommentarer til metoder – resultater – konklusioner	10
2.2.4 Klinisk effekt – i dansk og internationalt perspektiv	13
2.2.5 Delkonklusion vedrørende klinisk effekt	14
2.3 Omkostningseffektivitet	14
2.3.1 Anvendte metoder	14
2.3.2 Resultater	15
2.3.3 Omkostningseffektivitet – i dansk perspektiv	15
2.3.4 Delkonklusion vedrørende omkostningseffektivitet	17
3 Konklusion	18
Referencer	19
Bilag A	23

1 Indledning

I 2007 udgav Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) en medicinsk teknologivurdering (MTV) om behandling af migræne med de lægemidler der samlet betegnes triptaner (1). Titlen på rapporten er oversat: Triptaner til akut migræne: Komparativ klinisk effektivitet og omkostningseffektivitet. Rapporten er udarbejdet af CADTH, der er det canadiske modstykke til enhed for Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering i Sundhedsstyrelsen i Danmark.

Evidens for virkninger og bivirkninger af behandlinger bliver i vidt omfang produceret og anvendt på tværs af landegrænser. En vigtig del af en medicinsk teknologivurdering er at sammenfatte den aktuelle viden om virkninger og bivirkninger af teknologien. Det er et stort og omfattende arbejde at lave en systematisk gennemgang af denne viden, og det kan derfor være hensigtsmæssigt at anvende den viden, der opsamles i udenlandske MTV-rapporter. Ikke alle dele af en MTV er dog lige lette at overføre fra ét sundhedssystem til et andet, fx vil konklusionerne af en sundhedsøkonomisk analyse i ét land ikke umiddelbart kunne overføres til et andet, bl.a. fordi måden behandlings-tilbud er organiseret på og omkostningerne ved at gennemføre behandlinger kan være forskellige. Man må derfor kritisk vurdere, i hvilket omfang konklusioner fra en udenlandsk teknologivurdering reelt kan overføres til danske forhold.

1.1 Formål

Formålet med denne kommentar til den canadiske MTV-rapport er kortfattet at formidle analysens resultater og kritisk vurdere om og hvordan analysens resultater kan anvendes, når man i Danmark skal beslutte hvordan behandlingen af migræne skal gribes an.

Forfatterne til den canadiske MTV-rapport har valgt udelukkende at sammenligne klinisk effekt og omkostningseffektivitet for de forskellige triptaner. Der findes imidlertid andre og billigere lægemidler med effekt på migræne-symptomer. Derfor findes det snævre fokus på triptaner ikke tilstrækkeligt som grundlag for at beslutte hvordan migrænebehandlingen i Danmark skal gribes an. Derfor vil kommentarerne til relevansen af den canadiske analyse i en dansk sammenhæng fokusere på, at der findes andre lægemidler end triptaner, og at der på det danske marked findes generisk sumatriptan, som har en væsentlig lavere pris end andre triptaner.

Vores kommentarer til den canadiske rapport er baseret på litteratur indtil 2007 (3 – 8), og med udgangspunkt i rapportens resultater og denne litteratur vil vi give vores bud på triptanernes plads i migrænebehandlingen i et dansk perspektiv.

1.2 Uddybning af problemfeltet

Livstidsprævalensen for migræne er 25 % for kvinder og 8 % for mænd; heraf har 16 % haft et migræneanfald indenfor det sidste år. I en dansk befolkningsundersøgelse havde 5 % af migrænepatienter migræne med aura (patienter med syns- og føleforstyrrelser før hovedpinen) og 9 % af migrænepatienter migræne uden aura i mere end en dag pr. måned (9). Sygdommen medfører væsentlig nedsat livskvalitet hos patienterne (10) og store økonomiske omkostninger (11). Migræne er således i Danmark årsag til et tab på ca. 730.000 arbejdsdage pr. år (9). På WHO's liste over livtidshandicap ved sygdomme er migræne hos kvinder listet som nummer 12, og blandt befolkningen som helhed er migræne listet som nummer 19 (12).

For ca. 15 år siden blev triptaner (5HT_{1B/1D} receptor agonister), sumatriptan som den første, introduceret i migrænebehandlingen (6, 13). Dette var et stort fremskridt for migrænepatienterne. Under migræneanfald er karrene i hovedet smertefuldt udvidede og triptanerne virker specifikt på hovedets kar og trækker disse sammen. Normalt virker triptanerne hos 60 til 70 % af migrænepatienterne hvad angår hovedpinerespons (2 – 6).

2 Den udenlandske MTV – sammenfatning og kommentering

2.1 MTV-spørgsmål

I den medicinske teknologirapport om triptaner fra Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) går forfatterne ud fra, at triptanerne er førstevalgspræparater ved migræne, og beskriver kun randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser med disse.

Der omtales dog kort tre randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser med en triptan og ergotalkaloidet ergotamin, hvoraf sidstnævnte indtil 1992 havde været det eneste migrænespecifikke lægemiddel (14), men der er ikke oplysninger om sammenligninger med andre lægemidler, så som acetylsalicylsyre og diklofenak.

CADTH-rapporten opstillede følgende spørgsmål, der skulle forsøges besvaret:

1. Hvad er evidensen for sammenlignelig effekt af triptaner (almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan og zolmitriptan) hos patienter med migræneanfald?
 - a) Hvad er den komparative effekt hos voksne patienter?
 - b) Hvad er den komparative effekt hos 13-18-årige?
 - c) Hvad er evidensen for fordelene ved sumatriptan overfor placebo hos voksne og hos 13-18-årige?
2. Hvad er evidensen for komparativ omkostningseffektivitet af triptaner (almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan og zolmitriptan) hos voksne og 13-18-årige med migræneanfald?

Rapportens metode og resultater vedr. klinisk effekt (spørgsmål 1) og omkostningseffektivitet (spørgsmål 2) beskrives og kommenteres i de følgende to afsnit.

2.2 Klinisk effekt

I dette afsnit beskrives først metode og resultater om den kliniske effekt af rapporten. Herefter diskuteres resultaternes relevans for beslutningstagere i Danmark og internationalt.

2.2.1 Anvendte metoder

Til besvarelse af spørgsmål 1a brugte man en meta-analyse ¹ fra Oregon Evidence-Based Practice Center: Drug Effectiveness Review Project (DERP) fra Oregon Health & Science University i Portland. Endvidere brugtes sammenlignende randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser mellem triptaner fra Oregon-rapporten. Den kliniske del af CADTH-rapporten er således i det væsentligste baseret på denne amerikanske rapport (15).

Til besvarelse af spørgsmålene 1b og 2 udarbejdede man egne systematiske oversigter. Vedrørende spørgsmål 1c foretog man en udvælgelse af data fra besvarelserne for spørgsmålene 1a og 1b.

¹ En statistisk analyse hvor flere randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser sammenfattes med beregningen af en middelværdi og af 95 % sikkerhedsgrænser for middelværdien.

Den, af det Internationale Hovedpineselskab (IHS) i 2000, foreslåede primære effektparameter i randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser er hovedpinefrihed efter to timer (16). I de fleste kliniske, kontrollerede, dobbelt-blindede undersøgelser er der dog brugt en væsentlig bedring af migrænesmerten, et såkaldt hovedpinerespons (et fald fra moderat eller svær til ingen eller mild hovedpine (16) som primær effektparameter. I det følgende bruges begge effektparametre.

I CADTH-rapporten anføres først resultaterne af en meta-analyse, hvor alle resultaterne sammenfattes i et gennemsnit og sammenlignes med de andre lægemidler (med 95 % sikkerhedsgrænser) (Tabel 1). Endvidere angives resultaterne for direkte sammenlignende randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser.

2.2.2 Resultater

Effekten af triptaner hos voksne

Som det fremgår af Tabel 1 var der mindre forskelle mellem de seks triptaner i de i alt 59 randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser. Sumatriptan 100 mg, den første triptan, er standardbehandlingen og blev undersøgt i 17 studier, hvilket resulterer i snævre 95 % sikkerhedsgrænser for sumatriptan i forhold til de andre triptaner. Meta-analysen viser (Tabel 1), at 2.5 mg naratriptan (43-52 % opnår hovedpinerespons og 16-24 % opnår hovedpinefrihed) er mindre effektivt end 100 mg sumatriptan både for hovedpinerespons (57-61 %), og hovedpinefrihed (24-33 %). 2.5 mg naratriptan er også mindre effektivt end de andre triptaner for hovedpinerespons. 10 mg rizatriptan (36-43 %) er mere effektivt end 100 mg sumatriptan (16-33 %) og 2.5 mg naratriptan (16-24 %) for hovedpinefrihed. Disse fund blev bekræftet i de direkte sammenlignende randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser (Tabel 2 i CADTH rapporten). Som det ses i Tabel 1 er 80 mg eletriptan (63-73 %) bedre end 100 mg sumatriptan (57-61 %) for hovedpinerespons, men denne store dosis bruges sjældent i klinikken (6).

Vedrørende bivirkninger angives det kort, at der ikke blev fundet forskelle i brystsmertter, trykken i hals og bryst og symptomer fra centralnervesystemet mellem eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan og zolmitriptan.

Tabel 1. Drug Effectiveness Review Project's sammenligning af triptanernes effektivitet

(Resultaterne for standardlægemidlet sumatriptan 100 mg og de signifikante forskelle er angivet med fed).

Denne meta-analyse er direkte overtaget i CADTH-rapporten.

Medicin og dosis	Antal af studier med hovedpine-respons	Middelprocent af patienter med hovedpine respons efter 2 timer (95 % SGa)	Antal af studier med 2 timers hovedpinefrihed	Middelprocent af patienter med hovedpinefrihed efter 2 timer (95 % SGa)
Sumatriptan 50 mg	7	60 (55-65)	6	28 (22-33)
Sumatriptan 100 mg	17	59 (57-61)	9	29(24-33)
Almotriptan 12,5 mg	4	60 (55-65)	4	30 (20-42)
Rizatriptan 10 mg	8	66 (60-72)	8	40 (36-43)
Naratriptan 2,5 mg	4	48 (43-52)	2	20 (16-24)
Zolmitriptan 2,5 mg	5	64 (61-66)	4	29 (24-35)
Eletriptan 40 mg	8	62 (60-65)	8	32 (29-34)
Eletriptan 80 mg	6	68 (63-73)	6	41 (31-51)

Note; a: SG er 95 % sikkerhedsgrænser

Effekten af triptaner hos 13-18 årige

Man fandt i alt otte randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser i litteraturen som sammenlignede en triptan med placebo. Oral naratriptan, rizatriptan, sumatriptan og eletriptan var ikke bedre end placebo. Nasal sumatriptan 20 mg, var næsten bedre en placebo i to store multicenterundersøgelser ($p= 0.059$) (17), ($p= 0.087$) (18), men resulterede også i flere bivirkninger, i det væsentlige smagsbivirkninger, end placebo (17, 18).

2.2.3 Kommentarer til metoder – resultater – konklusioner

Kommentarer til meta-analysen og komparative undersøgelser

Normalt fås de mest sikre data vedrørende sammenligningen af to lægemidler fra direkte komparative, randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser. Alle de nyere triptaner er sammenlignet med sumatriptan, medens der mangler en del komparative undersøgelser de fleste andre triptaner imellem (15). I denne situation kan man benytte sig af en meta-analyse, der udregner et gennemsnit for de placebokontrollerede studier. Dette kan dog ikke erstatte direkte sammenligninger, da forskelle i effekt også kan skyldes andre forhold end interventionen.

CADTH-rapportens kliniske del er i det væsentlige baseret på en fyldig rapport på 347 sider fra Oregon Evidence-Based Practice Center: Drug Effectiveness Review Project (DERP), både for meta-analysens og sammenlignende undersøgelser vedkommende. Hovedvægten i DERP er lagt på sammenlignende undersøgelser (15). DERP-rapporten må vi bedømme som værende af høj kvalitet.

Resultaterne af den foreliggende meta-analyse er ikke forskellige fra tidligere meta-analyser af triptaner (2-5). Det må dog bedømmes at være relevant at bruge denne meta-analyse (DERP), da den er den nyeste og helt opdaterede. Tallene i tabel 1 er ikke korrigeret for placebo-effekten, der ofte er forskellig i de forskellige undersøgelsesprogrammer. I andre meta-analyser (2, 3) har man beregnet den terapeutiske gevinst (procentuel effekt efter aktiv lægemiddel minus procentuel effekt efter placebo), hvilket normalt regnes for at give et mere reelt billede af den egentlige farmakologiske effekt. En sådan korrektion vil dog ikke i den foreliggende meta-analyse ændre resultaterne væsentligt.

Resultaterne i meta-analysen bekræftes i de foreliggende komparative kliniske undersøgelser, hvilket var at forvente, da det drejer sig om en meta-analyse med relativt mange patienter.

Baseret på meta-analysen og de komparative undersøgelser må svaret på spørgsmål 1a være, at der bortset naratriptan, ikke er væsentlige forskelle triptanerne imellem.

Frovatriptan, der ikke er medtaget i CADTH-rapporten, men nu findes på det danske marked, har en effekt, der lige som naratriptans, er mindre end sumatriptans effekt (3). Der er i CADTH-rapporten meget lidt omtale af bivirkninger ved triptaner, men de fleste triptaner havde 10-15 % flere bivirkninger, bl.a. sedering og følelse af trykken og tyngde overalt på kroppen end placebo. Dog var bivirkningerne på placeboniveau for almotriptan og naratriptan i en meta-analyse fra 2002 (4).

Kommentarer vedrørende effekten af triptaner hos de 13-18-årige

Hos de 13-18-årige er resultaterne generelt skuffende. Det har været svært/umuligt at påvise en effekt af triptaner i denne aldersklasse. Et væsentligt problem har været den store placebo-effekt, op til 58 % (18, 19), men derudover kan det skyldes, at migræneanfaldets varighed er kortere end hos de voksne og svinder indenfor få timer. En del af den tilsyneladende store placebo-effekt, to timer efter indtagelse af lægemidlet, kan således være den spontane remission af migræneanfaldet, og derfor er det svært at påvise en behandlingseffekt.

Forfatterne anfører, at de har foretaget en meta-analyse, men forfatterne kombinerer kun resultaterne af to studier med oral rizatriptan og to studier med nasal sumatriptan (17, 18). Det angives i rapporten, at der er en 18 % forøget chance for respons efter to timer efter nasal sumatriptan, men i begge undersøgelser er der dog ikke signifikant forskel på de primære effektparametre, hovedpinerespons efter henholdsvis to timer (17) og en time (18), mellem sumatriptan og placebo. Terapeutisk gevinst (procentuel effekt efter aktiv lægemidlet minus procentuel effekt efter placebo) for hovedpinefrihed efter to timer var 11 % (17) og 14 % (18). Alt i alt må intranasal sumatriptan 20 mg bedømmes som havende en vis, men beskedne effekt ved migræne hos de 13-18 årige.

Sammenligning mellem triptaner og andre lægemidler

CADTH-rapporten nævner kort aktiv-kontrolstudier med peroralt ergotamin, der før triptanerne var det eneste migrænespecifikke lægemiddel. I studierne var 40 mg eletriptan (54 % versus 33 % $p < 0.01$), 10 mg rizatriptan (76 % versus 47 %, $p < 0.001$) og 100 mg sumatriptan (66 % versus 48 %, $p < 0.001$) alle bedre end ergotamin for hovedpinerespons. Peroralt ergotamin har en biologisk tilgængelighed på < 1 % og tabletter er således den dårligst mulige administrationsform for stoffet. Biotilgængeligheden for rektalt ergotamin er 1-3 % og i en upubliceret undersøgelse var to mg rektalt ergotamin (73 % respons) bedre end rektalt sumatriptan (63 % respons). Der var dog som forventet,

da ergotamin er mindre specifikt end triptaner, flere bivirkninger efter ergotamin (27 %) end efter sumatriptan (8 %) (14).

Der er ingen omtale af andre uspecifikke migrænelægemidler i CADTH-rapporten, hvilket vi anser som en væsentlig mangel ved rapporten. Triptaner bør, hvis de skal være førstevalgspræparater ved migræne, være alle andre migrænelægemidler overlegne, også den store prisforskel taget i betragtning.

Under omtalen af akut migrænebehandling fastslår rapporten (CADTH): ”Triptans are the first-line therapy for acute migraine”.

Baseret på en lignende opfattelse forsøgte Global Campaign, Lifting the Burden of Headache (en verdensomspændende hovedpine-initiativgruppe bestående af hovedpine-læger og hovedpinepatienter) forgæves i 2006 at få triptaner på WHO's List of Essential Drugs. WHO argumenterede med, at triptaner ikke var vist at være bedre end fx acetylsalicylsyre i randomiserede, dobbelt-blindede, kliniske undersøgelser; hvilket er i overensstemmelse med vores konklusioner.

Der foreligger fire randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser, der sammenligner sumatriptan med acetylsalicylsyre (7, 8, 20, 21). Der er to randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser med acetylsalicylsyre i kombinationen med metoklopramid et kvalmestillende lægemiddel, der normaliserer absorptionen under migræneanfald. Kombinationen af acetylsalicylsyre og metoklopramid var i to undersøgelser sammenlignelig med sumatriptan 100 mg, respektivt 56 % vs. 53 % og 45 % vs. 56 % for hovedpinespons (20, 21). 50 mg sumatriptan (49 % og 56 % respons) var sammenligneligt med 1.000 mg acetylsalicylsyre som brusetablet (49 % og 53 % respons) i to kontrollerede kliniske undersøgelser (7, 8). I den ene undersøgelse var terapeutisk gevinst for sumatriptan kun på 17 % (7) hvilket gør at man må stille sig lidt skeptisk overfor undersøgelsen. Acetylsalicylsyre som brusetablet er fra tysk side blevet foreslået som førstevalgspræparat ved migræne (22).

Gigtmidlet diclofenac har også vist sig helt sammenligneligt med sumatriptan (23). Endvidere var gigtmidlet ketoprofen lige så effektivt som zolmitriptan (24). Det eneste tilfælde hvor en triptan var mere effektiv end et gigtlægemiddel er en undersøgelse, der kun er publiceret i et ”Letter to the Editor”. 100 mg sumatriptan (75 % respons) var statistisk, signifikant bedre end gigtmidlet 200 mg tolfenamsyre (58 % respons) ($P < 0.01$) (25).

Øvrige kommentarer

Flere undersøgelser af behandlingen i den tidlige fase, hvor hovedpinen er mild, anbefales i CADTH-rapporten; men omtales i øvrigt ikke nærmere. Dette virker mangelfuldt, da resultaterne for hovedpinefrihed, hvilket er hvad patienterne ønsker (26), bliver meget bedre i de syv randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser, der er offentliggjort (27 – 29). Således resulterede 10 mg rizatriptan i 70 % og 100 mg sumatriptan i 58 % hovedpinefrihed efter to timer, når lægemidlet blev indtaget i den milde fase af et migræneanfald. Disse resultater bør sammenlignes med resultaterne i tabel 1, hvor den højeste værdi for hovedpinefrihed efter to timer er 41 % for den store dosis på 80 mg eletriptan, når moderat til svær hovedpine behandlede.

Behandlingen af klyngehovedpine (Hortons hovedpine) er kort nævnt i CADTH-rapporten, og her er subkutant sumatriptan alle andre lægemidler overlegne og er den eneste velfunderede behandling (30).

2.2.4 Klinisk effekt – i dansk og internationalt perspektiv

I behandlingen af migræneanfald kan man bruge uspecifik behandling, acetylsalicylsyre eller gigtmidler (ibuprofen, diclofenac og tolfenamsyre) (23), eventuelt kombineret med kvalmemidlet metoklopramid (31) eller migrænespecifik behandling som triptaner og ergotamin. Ergotamin var indtil fremkomsten af triptaner det eneste migrænespecifikke lægemiddel. Efter fremkomsten af triptaner er brugen af ergotamin faldet drastisk, og den tidligere mest brugte ergotaminpræparat, stikpillen Gynergen Komb., er trukket tilbage fra markedet. Denne udvikling i migrænespecifik behandling bør hilses velkommen da triptanerne er mere effektive end ergotamin, se ovenfor, og specielt har færre bivirkninger end ergotamin (14).

Kun 10-15 % af migrænepatienterne i Danmark og Storbritanien bruger en triptan (32). I Danmark er der 400.000 migrænepatienter (33). Det vil sige, at kun ca. 40.000 migrænepatienter i Danmark bruger én triptan til migrænehandling. Kun 27 % af migrænepatienterne har aktuelt kontakt til en læge (34) og kan således få ordineret lægemiddel mod migræne. De resterende migrænepatienter behandler sig således med håndkøbsmedicin (paracetamol, acetylsalicylsyre og ibuprofen).

Anbefalinger vedrørende medicinsk behandling af migræneanfald bør være evidensbaserede. Alle triptaner har gennemgået et ekstensivt undersøgelsesprogram og de er alle hos voksne personer mere effektive end placebo (2, 3, 5, 6). Den relative effekt triptaner imellem har været undersøgt i relativt få direkte komparative studier. I den situation kan man bruge en meta-analyse til sammenligningen. Denne er vist i tabel 1 og der er kun få statistisk signifikante forskelle. Klinisk må det bedømmes at orale triptaner er ligeværdige bortset fra naratriptan, der i den valgte dosering er mindre effektivt.

Den eneste klinisk relevante forskel er forskellen mellem oralt sumatriptan (30 % terapeutisk gevinst) og subkutan sumatriptan (51 % terapeutisk gevinst) (2), der ikke er omtalt i CADTH-rapporten. Her kan prisen på 280 kr. pr. injektion dog være prohibitiv. Selv om der kun er små forskelle mellem triptanerne kan man opleve at patienterne ikke responderer på en triptan, men nok på en anden triptan (35). Man må således som behandlende læge prøve sig frem.

Der foreligger kun otte randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser mellem triptaner og andre lægemidler end ergotamin. Det har været et gennemgående træk at andre lægemidler, bortset fra en enkelt undtagelse (25) har været ligeværdig med orale triptaner. Acetylsalicylsyre indgår i fire randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser (7, 8, 20, 21) og således det bedst undersøgte andet lægemiddel. Som nævnt er det fra tysk side foreslået at acetylsalicylsyre som brusetablet bør være førstevalgspræparat ved migræne (22).

I behandlingen af migræneanfald, der jo er en hovedpine med gentagne anfald, taler man om ”stratificeret behandling”, hvor patienterne stratificeres til uspecifik behandling eller triptaner efter den oplyste sværhedsgrad af anfaldet, eller ”skridt-for-skridt behandling”, hvor man starter med uspecifik behandling og afhængig af effekten senere eventuelt går over til en triptan (36).

Baseret på den foreliggende evidens, som ikke er inkluderet i CADTH-rapporten, konkluderer vi at acetylsalicylsyre (eventuelt kombineret med kvalmemidlet metoklopramid) bør være førstevalgspræparatet ved migræne. Triptaner bør være det næste skridt i behandlingen, hvis acetylsalicylsyre ikke er tilstrækkeligt effektivt.

Kombinationen af sumatriptan med gigtmidlet naproxen er undersøgt i en meget stor multicenterundersøgelse offentliggjort i 2007 (37). Kombinationen af sumatriptan og naproxen (32 % hovedpinefrihed efter to timer) var bedre en sumatriptan (24 % hovedpinefrihed efter to timer), men klinisk vurderet er forskellen kun beskednen.

2.2.5 Delkonklusion vedrørende klinisk effekt

Rapporten om triptanerne, fra CADTH er baseret på Oregon-rapporten (15) og denne undersøgelse må bedømmes som værende af høj kvalitet. DERP-undersøgelsen blev således scoret til 5 på en skala fra 1 til 7 i CADTH-rapporten. I analysen af effekten af triptaner hos de 13-18 årige har CADTH-rapporten selv undersøgt litteraturen og foretaget en analyse.

I en meta-analyse og i sammenlignende undersøgelser af orale triptaner er disse fundet bedre end placebo. Der er ikke væsentlige forskelle triptanerne imellem, bortset fra naratriptan, der er mindre effektivt, hverken i meta-analysen eller i komparative undersøgelser. Hos de 13-18 årige har man kun fundet en vis effekt af intranasal sumatriptan og ikke af orale triptaner.

Rapporten fra CADTH omtaler kun de specifikke migrænemidler, triptanerne og det tidligere meget brugte ergotamin. Der foreligger fire randomiserede, kontrollerede, kliniske undersøgelser med sumatriptan og håndkøbsmedicinen acetylsalicylsyre (7, 8, 20, 21), der ikke er medtaget i CADTH-rapporten, og i hvilke de to lægemidler er ligeværdige.

Modsat konklusionen i CADTH-rapporten finder vi således ikke tilstrækkeligt grundlag for at triptanerne bør være førstevalgspræparater i migrænebehandlingen i Danmark. Kun 10 % af danske migrænepatienter behandler sig i dag med en triptan. Langt de fleste migrænepatienter bruger håndkøbsmedicin og her bør acetylsalicylsyre som brusetablet være førstevalgslægemidlet, da der er bedst evidens (7, 8) for denne formulering. Acetylsalicylsyre, eventuelt kombineret med metoklopramid (20, 21), bør også være førstevalgspræparatet i den lægelige behandling af migræneanfald.

2.3 Omkostningseffektivitet

I dette afsnit beskrives først metode og resultater for den sundhedsøkonomiske del af rapporten. Herefter diskuteres resultaternes relevans for beslutningstagere i Danmark, og hvad man ud fra en sundhedsøkonomisk betragtning kan sige om valget mellem forskellige behandlingsalternativer i Danmark.

2.3.1 Anvendte metoder

Forfatterne foretager ikke egne økonomiske analyser i rapporten. I stedet behandles omkostningseffektivitet af triptaner ved at gennemføre en systematisk litteratursøgning. Udvælgelseskriterierne for søgningen var:

- *Population:* Voksne og unge med akut migræne (med eller uden aura) eller cluster hovedpine;
- *Interventioner:* Triptaner sammenlignet med andre triptaner;
- *Type af økonomisk analyse:* Fulde økonomiske evalueringer, herunder omkostningseffektanalyse (CEA), omkostnings-nytte analyse (CUA), omkostningsminimeringsanalyse (CMA) og omkostnings-konsekvens analyse (CCA).

- *Effektmål:* Omkostninger pr. kvalitetsjusteret leveår, omkostninger ift. intermediære effektmål som reduktion af symptomer fra svære/moderate til milde/ingen; smertefrihed; ressourceforbrug; varighed af forbedring; funktionsforbedring; patienttilfredshed; produktivitetstab; bivirkninger eller ”rescue” medicinerings.

Søgningen var ikke begrænset til særlige sprog eller tidsperioder.

Kvalitet af og perspektiv for de økonomiske analyser blev vurderet med henblik på at finde studier der anvendte hensigtsmæssige metoder og producerede valide resultater, der var relevante i Canada. Fire kriterier blev eksplicit anvendt til vurdering af kvaliteten af de økonomiske analyser: 1) Inkludering af alle triptaner i analysen 2) Inkludering af væsentlige, betydningsfulde omkostninger (direkte og indirekte) og effekter 3) Inklusion af ressourceforbrug (ud over lægemidler) og 4) Brug af troværdig datakilde for kliniske data.

2.3.2 Resultater

Søgningen identificerede i alt 12 relevante økonomiske analyser fra Canada, USA, UK og Spanien. Ingen af de 12 økonomiske analyser inkluderede generisk sumatriptan.

Ingen af analyserne opfyldte alle fire kvalitetskriterier². Otte analyser opgjorde kun lægemiddelomkostninger og otte analyser brugte ikke (ifølge rapportens forfattere) en troværdig datakilde for kliniske data³. Samlet vurderer rapportens forfattere at analyserne er af dårlig kvalitet og dermed med begrænset anvendelighed for beslutningstagere, som ønsker information om omkostningseffektivitet.

Den Canadiske rapport lægger hovedfokus på analyser med et samfundsøkonomisk perspektiv, hvor alle effekter og omkostninger inddrages uanset hvor i samfundet de optræder. Denne tilgang er i overensstemmelse med de danske retningslinjer for samfundsøkonomiske analyser af lægemidler (38). Kun to af de 12 økonomiske analyser belyser problemstillingen ud fra et samfundsøkonomisk perspektiv.

Forfatterne opsummerer resultaterne af deres vurdering af de økonomiske studier således:

”Vi identificerede 12 økonomiske evalueringer som konkluderede at eletriptan, rizatriptan og almotriptan var de mest omkostningseffektive triptaner. Vi fandt at evidensen fra disse studier [...] er af dårlig kvalitet. De fleste studier (66 %) sammenlignede ikke alle triptaner og brugte ikke troværdige datakilder til kliniske data. [...] vi fandt at de fleste studier kun inkluderede lægemiddelomkostninger i deres analyse, hvilket gør deres resultater uanvendelige for en sundhedsbeslutningstager der anlægger et samfundsøkonomisk perspektiv” ((1), s.24 – forfatternes oversættelse).

En detaljeret opsummering af resultaterne fra de 12 økonomiske analyser findes i CADTH-rapportens Tabel 7 (1).

2.3.3 Omkostningseffektivitet – i dansk perspektiv

CADTH-rapportens analyse giver det generelle indtryk at det meste af litteraturen, der evaluerer omkostningseffektivitet af triptaner, er af begrænset nytte for beslutningstagere, fordi den er af dårlig kvalitet, herunder især at mange analyser lægger et for snævert perspektiv på omkostninger og at mange studier anvender kliniske datakilder, hvis troværdighed kan diskuteres. Når flere af de økonomiske analyser, der gennemgås i rapporten konkluderer at hhv. eletriptan, rizatriptan og almotriptan er mest omkost-

² Jf. rapportens tabel 8 (1).

³ De kliniske data som forfatterne vurderer som ”ikke troværdige” stammer fra en meta-analyse af Ferrari et al 2001. Forfatterens kritik af denne analyse bunder i tre forhold: 1) Inkludering af studier hvor behandling blev iværksat op til 8 timer efter migræneanfaldet satte ind, hvilket kan betyde at efficacy overestimeres pga. naturligt ophør af symptomer, 2) Studier med meget forskellige karakteristika mht. design, størrelse, sampling mv. blev inkluderet, hvilket kan invalidere resultaterne af meta-analysen og 3) At analysens resultater afviger fra resultaterne af direkte (head-to-head) kontrollerede forsøg, der sammenligner aktive behandlinger (1).

ningseffektive, så synes disse konklusioner i høj grad at være drevet af en relativt ukritisk anvendelse af effekt-forskelle i Ferrari mfl.'s meta-analyse (3, 4). Denne ukritiske anvendelse af disse effekt-forskelle harmonerer dårligt med de konklusioner vi bl.a. på baggrund af CADTH-rapporten drager i afsnittet om klinisk effekt, hvor vi konkluderer, at der ikke er væsentlige effektforskelle mellem de orale triptaner, bortset fra naratriptan.

Særligt i forhold til et dansk perspektiv må tilføjes, at det ikke nærmere kan vurderes om klinisk praksis, ressourceforbrug og priser i de udenlandske omkostningseffektivitetsanalyser er sammenlignelig med situationen i Danmark i 2008. Man må derfor konkludere at de omkostningseffektivitetsstudier, der gennemgås i rapporten ikke er særligt relevante for en dansk beslutningstager.

Man kan så stille spørgsmålet: Hvordan vil en god omkostningseffektivitetsanalyse med relevans for danske beslutninger se ud?

Indirekte omkostninger er en betydelig del af det samlede omkostningsbillede ved migræne, og kan potentielt påvirkes, hvis forskellige behandlingsregimer påvirker tabt arbejdstid forskelligt. Det vil derfor være væsentligt at belyse og inddrage indirekte omkostninger relateret til tabt arbejdstid, baseret på studier af høj kvalitet. Helfand og Peterson (15) identificerer en række placebo-kontrollerede studier, der dokumenterer en reduktion i tabt arbejdstid, men deres systematiske litteraturgennemgang identificerer ikke kontrollerede studier der sammenligner tabt arbejdstid i head-to-head sammenligninger triptaner imellem, mellem triptaner og generisk sumatriptan eller mellem triptaner og acetylsalicylsyre (ASA).

En relevant omkostningseffektivitetsanalyse af behandling af migræneanfald i Danmark vil desuden inkludere alle relevante behandlingsalternativer. Jf. kommentarerne til den kliniske del af MTV'en så vil relevante behandlingsalternativer være: Acetylsalicylsyre (ASA), generisk sumatriptan, øvrige triptaner, og relevante kombinationer af disse som hhv. første, andet og efterfølgende behandlingsvalg.

Ingen af de analyser der indgår i CADTH-rapporten inkluderer ASA eller generisk sumatriptan i analyserne, og de reflekterer desuden forhold i sundhedssystemet, der ikke umiddelbart er sammenlignelige med danske forhold. Vi har derfor gennemført en supplerende litteratursøgning mhp. at identificere eventuelle omkostningseffektivitetsanalyser der inkluderer generisk sumatriptan og er gennemført i Danmark, Norge, Sverige eller Finland⁴. Litteratursøgningen identificerede ikke sådanne analyser. Der blev dog identificeret én svensk omkostningseffektivitetsanalyse. Analysen er publiceret i 2007 og indgår derfor ikke i CADTH-rapporten. Denne analyse anlægger et relevant samfundsøkonomisk perspektiv, men desværre er effekterne på tabt arbejdstid baseret på antagelser, ikke solid evidens. Analysen sammenligner fem triptaner, der betragtes som førstevalg blandt triptaner i Sverige, men ASA og generisk sumatriptan indgår ikke som behandlingsalternativer i analysen. Analysen konkluderer at der var væsentlig usikkerhed om resultaterne, men at rizatriptan og eletriptan havde størst sandsynlighed for at være omkostningseffektive (39). Resultatet skal ses i lyset af at effektdata i base-case analysen er fra Ferrari (4), der reelt er den samme analyse som den meta-analyse (3), der i CADTH-rapporten vurderes som ikke troværdig.

Der findes altså ikke pt. økonomiske analyser der 1) har et relevant samfundsøkonomisk perspektiv, 2) inkluderer alle relevante behandlingsalternativer og 3) er baseret på danske forhold, eller forhold i umiddelbart sammenlignelige lande. I fravær af sådanne ideelle

4 Søgestrategi og -kriterier er beskrevet i bilag A.

økonomiske analyser, kan man da ud fra en sundhedsøkonomisk betragtning overhovedet sige noget om valget mellem forskellige behandlingsalternativer ved migræne?

Jf. kommentarerne til den del af MTV'en, der handler om klinisk effekt, så er der ikke overbevisende data der viser væsentlige, klinisk relevante effektforskelle mellem ASA, generisk sumatriptan og øvrige triptaner (bortset fra naratriptan) mht. den umiddelbare kliniske effekt (hovedpinefrihed efter to timer eller hovedpinerespons). Samtidig er der ikke overbevisende data, der dokumenterer at disse lægemidler har forskellig effekt på tabt arbejdstid. I denne situation er det – ud fra en sundhedsøkonomisk betragtning – relevant at se på forskelle i medicinpriser (prisen for behandling af ét anfald af migræne), se tabel 2. Vurderes samlet (fraværet af) væsentlige, klinisk relevante effektforskelle; (fraværet af) veldokumenterede forskelle i tabt arbejdstid og de væsentlige forskelle i direkte omkostninger til lægemidler, så forekommer det ud fra en sundhedsøkonomisk vurdering rimeligt at ASA er 1. valg, generisk sumatriptan er 2. valg og først som tredjevalg kan overvejes andre triptaner.

Tabel 2. Lægemiddelomkostninger ved behandling af ét migræneanfald

Acetylsalicylsyre	1,60-3,20 kr.
Generisk sumatriptan	9-16 kr.
Øvrige triptaner	46-112 kr.

Kilder: Priser på generisk sumatriptan og øvrige triptaner: Institut for Rationel Farmakoterapi, januar 2008 (40). Priser på acetylsalicylsyre (2 x 500 mg eller 2 x 2 x 500 mg idotyl, brusetablet). Lægemiddelstyrelsen 2008 (41).

Behandlingen af den enkelte patient individualiseres, og da der for mange patienter ikke vil være effekt af behandlingen, så kan man forvente en del præparatskift mhp. at finde et præparat, der har god effekt for den enkelte patient. Ud fra en omkostnings-effekt tankegang vil det dog her være vigtigt nøje klinisk at vurdere, om man for den individuelle patient opnår bedre behandlingseffekt ved at gå fra ASA eller generisk sumatriptan til andre (dyrere) triptaner. Selv for de bedste triptaner gælder at 30-40 % af patienterne ikke vil have hovedpinerespons efter to timer (Tabel 1). Der er således en relativt høj sandsynlighed for at skift fra ASA eller generisk sumatriptan ikke forbedrer patientens situation, og hvis hovedpinerespons for den enkelte patient ikke forbedres, så er det eneste man har opnået større udgifter. Behandlingen med et af de dyrere triptaner bør derfor ikke fortsættes, hvis den ikke i det individuelle tilfælde viser bedre effekt.

2.3.4 Delkonklusion vedrørende omkostningseffektivitet

De omkostningseffektivitetsstudier, der gennemgås i rapporten, er ikke særligt relevante for en dansk beslutningstager. Samlet vurderes det, at de manglende forskelle i effekt sammenholdt med relativt store prisforskelle på lægemidler leder til at konkludere at ASA er førstevalg, generisk sumatriptan er andetvalg og at der, først som tredjevalg kan overvejes andre triptaner, som behandling ved migræneanfald. Behandling med et af de dyrere triptaner bør desuden ikke fortsættes, hvis den ikke i det individuelle tilfælde viser effekt.

3 Konklusion

Den kommenterede rapport fra 2007 om de nyere migrænemidlerne, triptaner, fra Canadian Agency for Drugs and Technology in Health er i det væsentlige baseret på en meta-analyse og en analyse af komparative undersøgelser der er udført i 2005 af Oregon Health and Science University i Portland Oregon. Det væsentligste spørgsmål, der skulle besvares var: ”Hvad er evidensen for komparativ effekt af triptaner (almotriptan, eletriptan, naratriptan, rizatriptan, sumatriptan og zolmitriptan) hos patienter med migræneanfald?”. Den foretagne undersøgelse viser, at der ikke er store forskelle i effekt triptanerne imellem, bortset fra at naratriptan er mindre effektivt end de andre triptaner. Af oplægget til rapporten fra CADTH fremgår at gruppen, der har lavet rapporten, uden videre går ud fra at de specifikke triptaner er førstevalgsmedicin i behandlingen af migræneanfald. (42)

Triptanerne er mere effektive end peroralt ergotamin, det traditionelle migrænelægemiddel, men der foreligger otte sammenlignende undersøgelser af en triptan og andre lægemidler; heraf fire komparative undersøgelser med acetylsalicylsyre. Resultaterne af disse sammenlignende undersøgelser er slet ikke omtalt i CADTH-rapporten, hvilket vi finder mangelfuldt. Den triptan, der må betragtes som standarden for hele gruppen, er sumatriptan, der i fire undersøgelser er fundet sammenlignelig med acetylsalicylsyre. Det er fra tysk side i 2007 foreslået at acetylsalicylsyre som brusetablet bør være førstevalgsmedicin ved behandlingen af migræneanfald (22), og vi er enige i denne rekommandation. Acetylsalicylsyre er en håndkøbsmedicin, som patienterne selv bruger, men også i den lægefaglige behandling bør acetylsalicylsyre være førstevalgspræparatet. Ved brug af acetylsalicylsyre vil der fortsat være en del patienter der ikke responderer og triptaner bør reserveres til denne gruppe patienter. I den foreliggende rapport får man ingen vejledning i valg af triptan. Det er dog vist i kontrollerede kliniske undersøgelser at patienter, der ikke responderer på sumatriptan, kan respondere på en anden triptan, (42). Det er ikke muligt at forudsige hvilken triptan, der virker bedst på den enkelte patient. Der er ikke andet at gøre end at prøve sig frem. Førstevalg blandt triptanerne bør dog pga. prisforskellen være generisk sumatriptan (se ovenfor).

Det må vurderes at der ikke i rapporten fra CADTH eller andetsteds findes økonomiske analyser som 1) har et relevant samfundsøkonomisk perspektiv 2) inkluderer alle relevante behandlingsalternativer og 3) er baseret på umiddelbart sammenlignelige forhold som i Danmark. På denne baggrund findes det udover den videnskabelige evidens, relevant at se på omkostningerne (prisen) ved de lægemidler, der i kontrollerede kliniske undersøgelser er fundet lige effektive. Af hensyn til patientens økonomi og samfundsøkonomien mener vi, at man som udgangspunkt bør foreslå migrænepatienter at starte ud med opløseligt acetylsalicylsyre (1,60-3,20 kr.). Hvis det ikke har tilstrækkelig effekt så dernæst vælge generisk sumatriptan (9-16 kr.) og først derefter de øvrige triptaner (46-112 kr.). Behandling med et af de dyrere triptaner bør desuden ikke fortsættes, hvis den ikke i det individuelle tilfælde viser bedre effekt.

Referencer

1. Membe S, McGahan L, Cimon K, Gawel M, Giammarco R, Mierzwinski-Urban M. Triptans for acute migraine: comparative clinical effectiveness and cost-effectiveness [Technology report no 76] Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. Available: www.cadth.ca (Assessed Dec 2007).
2. Tfelt-Hansen P, De Vries P, Saxena PR. Triptans in migraine. A comparative review of pharmacology, pharmacokinetics and efficacy. *Drugs* 2000; 60: 1259-1287.
3. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D} agonists) in acute migraine: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet* 2001; 358: 1668-1675.
4. Ferrari MD, Goadsby PJ, Roon KI, Lipton RB. Triptans (serotonin, 5-HT_{1B/1D} agonists) in migraine: detailed results and methods of a meta-analysis of 53 trials. *Cephalalgia* 2002; 22: 633-658.
5. Oldman AD, Smith LA, McQuay HJ, Moore RA. Pharmacological treatments for acute migraine: quantitative systematic review. *Pain* 2002 97: 247-257.
6. Saxena PR, Tfelt-Hansen P. Triptans, 5HT_{1B/1D} agonists in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 469-503.
7. Diener HC, Bussone G, de Liano H, Eikerman A, Englert R, Floeter T et al.: EMSASI Study Group. Placebo-controlled comparison of effervescent acetylsalicylic acid, sumatriptan and ibuprofen in the treatment of migraine attacks *Cephalalgia* 2004; 24: 947-954.
8. Diener HC, Eikerman A, Gessner U, Göbel H, Haag G, Lange R et al. Efficacy of 1,000 mg effervescent acetylsalicylic acid and sumatriptan in treating associated migraine symptoms. *Eur Neurol* 2004; 52: 50-56.
9. Rasmussen BK, Olesen J. Migraine with and without aura: an epidemiological study. *Cephalalgia* 1992; 12: 221-228.
10. Dahlöf CG, Solomon GD. Impact of headache on the individual and family. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 27-34.
11. Berg J, Ramadan NM. Societal burden of the headache. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 35-42.
12. The World Health report: 2001. Mental health: new understanding; new hope. Geneva: World Health Organization.
13. Humphrey PP. The discovery of a new drug class for the acute treatment of migraine. *Headache* 2007; 47 (Suppl 1): S10-S19.

14. Tfelt-Hansen P, Saxena PR. Ergot alkaloids in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006: 459-467.
15. Helfand M, Peterson K. Drug class review on triptans: final report update 3. Portland (OR): Oregon Health & Science University; 2005. Available: <http://www.ohsu.edu/drugeffectiveness/reports/documents/Triptans%20Final%20Report%20Update%2034.pdf> (Assessed 2007 Nov.).
16. International Headache Society Clinical Trial Subcommittee. Guidelines for controlled trials of drugs in migraine. Second edition. *Cephalalgia* 2000; 20: 765-786.
17. Winner P, Rothner AD, Saper J, Nett R, Asgharnejad M, Laurenza A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of sumatriptan nasal spray in the treatment of acute migraine in adolescents. *Pediatrics* 2000; 106: 989-997.
18. Winner P, Rothner AD, Wooten JD, Webster C, Ames M. Sumatriptan nasal spray in adolescent migraineurs: a randomized, double-blind, placebo-controlled acute study. *Headache* 2006; 46: 212-222.
19. Rothner AD, Wasiewski W, Winner P, Lewis D, Stankowski J. Zolmitriptan oral tablets in migraine treatment: high placebo response in adolescents. *Headache* 2006; 46: 101-109
20. The Oral Sumatriptan and Aspirin plus Metoclopramide Comparative Study Group. A study to compare oral sumatriptan with oral aspirin plus oral metoclopramide in the acute treatment of migraine. *Eur Neurol* 1992 ; 32: 177-84.
21. Tfelt-Hansen P, Henry P, Mulder K, Scheldewaert R G, Schoenen J, Chazot G. The effectiveness of combined oral lysine acetylsalicylate and metoclopramide compared with oral sumatriptan for migraine. *Lancet* 1995; 346:923-926.
22. Lampl C, Voelker M, Diener HC. Efficacy and safety of 1,000 mg effervescent aspirin: individual patient data meta-analysis of three trials in migraine headache and migraine accompanying symptoms. *J Neurol* 2007; 254: 705-712.
23. Tfelt-Hansen P, Rolan P. Nonsteroidal antiinflammatory drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:449-457.
24. Dib M, Masiou H, Weber M, Henery H, Garcia-Acosta S, Bousser M-G; Bi-Profenid Migraine Study Group. Efficacy of oral ketoprofen in acute migraine: a double-blind randomized trial. *Neurology* 2002; 58: 1660-1665.
25. Tfelt-Hansen P. Triptans vs. other classes of migraine medication. *Cephalalgia* 2006; 26: 628.
26. Lipton RB, Hamelsky SW, Dayno JM. What do patients want from acute migraine treatment? *Headache* 2002; 42 (Suppl 1): 3-9.

27. Winner P, Landy S, Richardson M, Ames M. Early intervention in migraine with sumatriptan tablets 50 mg versus 100 mg: a pooled analysis of data from six clinical trials. *Clin Ther* 2005; 27: 1785-1794.
28. Mathew NT, Kailasam J, Meadors L. Early treatment of migraine with rizatriptan: a placebo-controlled study. *Headache* 2004; 44: 669-673.
29. Dowson AJ, Mathew NT, Pascual J. Review of clinical trials using early acute intervention with oral triptans for migraine management. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 698-706.
30. Treatment of acute cluster headache with sumatriptan. The Sumatriptan Cluster Headache Study Group. *N Eng J Med* 1991; 325: 322-326.
31. Tfelt-Hansen P, Young WB, Silberstein SD. Antiemetics, prokinetics, neuroleptic and miscellaneous drugs in the acute treatment of migraine. In: Olesen J, Goadsby PJ, Ramadan NM, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, eds. *The Headaches*. 3rd Eds. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2006:505-513.
32. Tfelt-Hansen P, Steiner TJ. Over-the-counter triptans for migraine: what are the implications? *CNS Drugs* 2007; 21: 877-883.
33. Rasmussen BK, Jensen R, Olesen J. Impact of headache on sickness absence and utilisation of medical services: a Danish population study. *J Epidemiol Community Health* 1992; 46: 443-446.
34. Lyngberg AC, Rasmussen BK, Jørgensen T, Jensen R. Secular changes in health care utilization and work absence for migraine and tension-type headache: a population based study. *Eur J Epidemiol* 2005; 20: 1007-1014.
35. Färkkilä M, Olesen J, Dahlöf C, Stovner LJ, ter Brugge JP, Rasmussen S et al. Eletriptan for the treatment of migraine in patients with previous poor response or tolerance to oral sumatriptan. *Cephalalgia* 2003; 23: 463-471.
36. Lipton RB, Stewart WF, Stone AM, Lainez MJ, Sawyer JP; Disability in Strategies of Care Study Group. Stratified vs step care strategies for migraine: the Disability of Strategies of Care (DISC) Study: a randomized trial. *JAMA* 2000; 284: 2599-2605.
37. Brandes J, Kudrow D, Stark SR, O'Carroll CP, Adelman JU, O'Donnell FJ et al. Sumatriptan-naproxen for acute migraine: a randomized trial. *JAMA* 2007; 297: 1443-1454.
38. Alban A, Keiding H og Søgaard J. Rapport om Retningslinier for Samfundsøkonomiske Analyser af Lægemidler. 1998. <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/filarkiv/4541/tillaeg.pdf> Hentet 21.1.2008.
39. Ramsberg J, Henriksson M. The cost-effectiveness of oral triptan therapy in Sweden. *Cephalalgia* 27 (1), 54-62. (2007) doi:10.1111/j.1468-2982.2007.01243.x
40. Institut for Rationel Farmakoterapi 2008. Migard (frovatriptan). http://irf.dk/dk/anmeldelser/praeparatanmeldelser/migard_frovatriptan.htm. Hentet 21.1.2008.

41. Lægemiddelstyrelsen 2008. Medicinpriser.dk. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx> Hentet 21.1.2008.

42. Lipton RB, Bigal ME, Goadsby PJ. Double-blind clinical trials of oval triptans vs. other classes of acute migraine medication – a review. *Cephalalgia* 2004; 24; 321-332.

Bilag A

Søgebeskrivelse Sumatriptan eller acetylsalisylsyre

Alle søgninger er foretaget for perioden 2000 – januar 2008.

Embase

- 'sumatriptan-' / all AND (('cost-effectiveness-analysis' / all OR 'cost-benefit-analysis' / all OR 'cost-utility-analysis' / all OR 'cost-of-illness' / all) AND (Denmark OR Norway OR Sweden OR Finland) : 1 record
- 'acetylsalicylic-acid' / all AND (('cost-effectiveness-analysis' / all OR 'cost-benefit-analysis' / all OR 'cost-utility-analysis' / all OR 'cost-of-illness' / all) AND (Denmark OR Norway OR Sweden OR Finland) : ? record)

PubMed/Medline

- Sumatriptan and migraine and (Denmark OR Sweden OR Norway OR Finland):
- "Aspirin"[Mesh] and Denmark OR Sweden OR Norway OR Finland: 0 records
- anthranilic acids and migraine AND (Denmark OR Sweden OR Norway OR Finland)

CRD York

- sumatriptan and (Denmark OR Sweden OR Norway OR Finland) 0
- acetylsalicylic acid and Denmark OR Sweden OR Norway OR Finland) – ingen relevante

Google-scholar er desuden søgt på samme emneord – uden resultat

www.sst.dk

Sundhedsstyrelsen
Monitorering & Medicinsk Teknologivurdering
Islands Brygge 67
2300 København S
Tlf. 72 22 74 00

emm@sst.dk
www.sst.dk/mtv