

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Ajovy (fremanezumab)

Utvärderad indikation

Ajovy är avsett som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Ajovy
Aktiv substans	Fremanezumab
ATC-kod	No2CX
Beredningsform	Injektionsvätska (lösning) i förfylld spruta
Företag	Teva Sweden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2019-12-07
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Migrän
Sjukdomens svårighetsgrad	Episodisk migrän: låg till medelhög Kronisk migrän: hög
Relevant jämförelsealternativ	Aimovig (erenumab)
Antal patienter i Sverige	[-----] (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Ca [-----] (AUP) (motsvarar ca [-----] patienter)
Terapiområdets omsättning per år	Ca 420 miljoner kronor (inkluderar medel vid migrän samt profylaktisk behandling för patienter som hämtat ut akut migränmedicin)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Ajovy injektionsvätska (lösning) 1 pack	225 mg	1 st	4 788,00	4 930,01
Ajovy injektionsvätska (lösning) 3 pack	225 mg	3 st	14 454,69	14 790,03

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Sara Massena (medicinsk utredare), Mimmi Lövbom (hälsoekonom), Åsa Carnefeldt Levin (jurist) och Olof Mogard (hälsoekonom, ärendesamordnare)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Diarienummer: 1362/2019

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3).

Subventioneras endast vid förskrivning av eller i samråd med neurolog alternativt av läkare verksam i klinik specialiserad på behandling av svår migrän.

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Migrän karaktäriseras av en kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, illamående, kräkningar, ljus- och ljudkänslighet. Migrän delas in i episodisk och kronisk migrän utifrån antalet migrän- och huvudvärksdagar per månad.
- Läkemedlet Ajoovy, som innehåller den aktiva substansen fremanezumab, är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.
- Fremanezumab är en monoklonal antikropp som binder till kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP). CGRP är både en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och en kärilvidgande substans som är kopplad med patofysiologin av migrän. Genom att binda till CGRP, förhindrar fremanezumab CGRP att binda till CGRP-receptorn, vilket hämmar dess effekt.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för patientgruppen med episodisk migrän är låg till medelhög och att svårighetsgraden för patientgruppen med kronisk migrän är hög.
- TLV bedömer att Aimovig (erenumab) är det kliniskt relevanta jämförelsealternativet till Ajoovy vid behandling av patienter med migrän. Aimovig är, liksom Ajoovy, en subkutan CGRP-hämmare indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.
- Fremanezumab har i kliniska studier visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän.
- Utifrån resultaten från en Bucheranalys företaget kommit in med bedömer TLV att behandlingseffekten av Ajoovy och Aimovig är jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar.
- Eftersom det finns en sidoöverenskommelse (vars återbäringsnivå omfattas av sekretess) mellan regionerna och det företag som marknadsför Aimovig gör TLV en kostnadsjämförelse via företagets hälsoekonomiska modeller samt ett gemensamt

jämförelsealternativ. TLV:s kostnadsjämförelse görs enbart för patienter med kronisk migrän eftersom Aimovig subventioneras för denna patientgrupp.

- I utredningen av Ajovy har trepartsöverläggningar ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Trepartsöverläggningarna har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som innebär att kostnaden för användning minskar. Underlaget till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Ajovy uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i TLV:s kostnadsjämförelse till cirka 505 000 kronor. I TLV:s utredning av Aimovig (dnr 2469/2019) uppgick motsvarande kostnad till cirka 557 000 kronor.
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan regionerna och företaget bedömer TLV att kostnaden för Ajovy är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen medför för patienter med kronisk migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Ajovy ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Migrän.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	6
3	Hälsoekonomi	18
3.1	Kostnadsjämförelse mellan Ajovy och Aimovig.....	18
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	20
4	Resultat	21
4.1	TLV:s kostnadsjämförelse mellan Ajovy och Aimovig.....	21
4.2	Budgetpåverkan.....	23
4.3	Samlad bedömning av resultaten	25
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	26
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	26
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	26
6	Regler och praxis.....	27
6.1	Den etiska plattformen	27
6.2	Författningstext m.m.	27
6.3	Praxis.....	27
7	Sammanvägning.....	29
8	Referenser.....	30
	Bilagor	31
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	31
	Bilaga 2 – Resultat i företagets hälsoekonomiska analyser.....	32

1 Bakgrund

Ajovy är ett läkemedel som tillhör en ny klass profylaktiska läkemedel vid migrän, så kallade CGRP-hämmare. Ajovy godkändes av den europeiska kommissionen i mars 2019. Det finns tre godkända CGRP-hämmare i Sverige: Aimovig, Ajovy och Emgality. Aimovig är det läkemedel som för närvarande ingår i läkemedelsförmånerna sedan 1 januari 2019.

Företaget som marknadsför Ajovy, Teva, TLV och regionerna har deltagit i en trepartsöverläggning som har resulterat i en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Resultatet av sidoöverenskommelsen har tillförts ärendet.

Företaget som marknadsför Aimovig, Novartis, har av regionerna erbjudits att justera de delar om återbäring i nu gällande avtal med regionerna.

Rådet för nya terapier (NT-rådet) har beslutat om ordnat införande för CGRP-hämmarna och kommer under hösten 2019 publicera en rekommendation om hur CGRP-hämmarna bör användas i vården.

2 Medicinskt underlag

2.1 Migrän

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Svenska Huvudvärksällskapets behandlingsrekommendationer och från Vårdguidens information om migrän [1] [2].

Migrän är en neurovaskulär form av huvudvärk där diagnosen ställs baserat på ett flertal symptom. Vanligtvis är huvudvärken initialt halvsidig, pulserande och åtföljd av ljus- och ljudkänslighet samt illamående och kräkningar. Huvudvärken försämras av lindrig fysisk aktivitet (exempelvis av att gå i trappor) eller av huvudskakningar och det krävs ofta sänkläge under attackerna. En migränattack kan vara i fyra till 72 timmar.

Ungefär 20 procent av migränpatienterna har migrän med aura. Aura är ett förstadium som ofta består av synpåverkan såsom tunnelseende och flimmar. En annan auruupplevelse är känselrubbingar som endast drabbar den ena kroppshalvan. Man kan också få talsvårigheter eller hörselstörningar innan huvudvärken kommer. Huvudvärken debuterar vanligtvis när auran upphört men kan också komma samtidigt. En och samma patient kan ha omväxlande migränanfall med och utan aura. En lätt ökad risk för hjärninfarkt föreligger hos yngre individer (under 50 år) med formen migrän med frekvent aura.

Vissa patienter får förkänningar om att en migränattack är på gång några timmar upp till två dygn innan huvudvärken börjar. Dessa förkänningar är ofta diffusa och kan visa sig på olika sätt, till exempel genom trötthet, koncentrationssvårigheter, humörsvägningar, upprepade gäspningar, nackstelhet och sug efter viss mat. Efter migränattacken är det vanligt med efterkänningar i upp till två dygn, ofta i form av trötthet, kraftlöshet och koncentrationssvårigheter.

Orsaken till migrän är inte helt känd, men forskning har visat att attacken startar i centrala nervsystemet i hjärnan och att en vidgning av blodkärl samt sensitisering¹ av smärtreceptorer i kärlväggarna leder till den pulserande smärtan. Till viss del är sjukdomen ärftlig. De vanligaste attacktriggande faktorerna är stress, hormonella faktorer, oregelbundna måltider, viss mat och dryck samt sömnbrist.

Det finns idag inga kliniska tester för att diagnosticera migrän, utan istället används International Headache Society:s kriteriesystemet, International Classification of Headache Disorders

¹ Smärtreceptorerna blir överkänsliga och reagerar kraftigare till stimuli

(ICHD), för att bedöma vilken typ av huvudvärk en patient lider av baserat på dess symptom. Migrän delas in i episodisk migrän och kronisk migrän. Kronisk migrän definieras enligt ICHD-3 (den senaste version av ICHD, 3:e utgåva, vilken publicerades 2018) [3] som huvudvärk i minst 15 dagar per månad i mer än tre månader varav minst åtta dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk. Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad samt de som har migrän i mindre än åtta dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar.

Cirka 13 procent av Sveriges befolkning har migrän [4]. För kronisk migrän ligger prevalensen globalt på 1,4 till 2,2 procent av befolkningen enligt en systematisk översikt [5]. Det genomsnittliga antalet migränattacker var 1,3 per månad för personer med migrän (n=423) som tillfrågats i en randomiserad studie baserad på den svenska befolkningen [6]. Attackerna varade i genomsnitt i 19 timmar. Drygt en fjärdedel av patienterna stod för två tredjedelar av det totala antalet attacker.

Migrän debuterar ibland redan i barnaåren, men oftare i tonåren eller 20-årsåldern. I vuxen ålder är migrän nästan tre gånger vanligare hos kvinnor än hos män. Efter 60 års ålder minskar prevalensen av migrän.

WHO rankar svår migrän som den högsta klassen av funktionshinder, tillsammans med sjukdomar som aktiv psykos, svår depression, förlamning i alla fyra lemmarna och terminal cancer [7]. I WHO:s ”global burden of disease 2015” studie rankas migrän som den sjätte ledande orsaken till funktionshindrade justerade levnadsår (disability adjusted life years, DALY) [8]. Detta beror på bedömningen att svår migrän hör till den högsta klassen av funktionshinder, sjukdomens höga prevalens, samt att patienterna normalt är drabbade under en lång tid av sin livstid.

2.2 Läkemedlet

Ajovy innehåller den aktiva substansen fremanezumab [9]. Läkemedlet fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen den 28 mars 2019.

2.2.1 Indikation

Ajovy är avsett som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.

2.2.2 Verkningsmekanism

Fremanezumab är en monoklonal antikropp som binder selektivt till den kalcitoninrelaterade peptiden (CGRP). CGRP är både en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och en käravidgande substans som är kopplad med patofysiologin av migrän. Det har visat sig att CGRP-nivåerna ökar signifikant under en migränattack för att sedan återgå till normala nivåer när huvudvärken lättar. Genom att binda till CGRP, förhindrar fremanezumab båda CGRP-isoformerna (α - och β -CGRP) att binda till CGRP-receptorn (exempelvis på trigeminusgangliet), vilket hämmar dess effekt.

Fremanezumab är mycket specifik för CGRP och binder inte till närbesläktade ämnen (till exempel amylin, calcitonin, intermedin och adrenomedullin).

2.2.3 Dosering/administrering

Ajovy injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal. Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av migrän.

Det finns två doseringsregimer:

- 225 mg en gång per månad eller
- 675 mg var tredje månad.

Vid inledande behandling med Ajoyv kan samtidig migrämförebyggande behandling fortsätta om förskrivaren anser att det är nödvändigt.

Behandlingsnyttan hos den enskilda patienten bör utvärderas inom tre månader efter inledd behandling. Beslut att fortsätta behandlingen ska fattas baserat på nyttan av behandlingen hos den enskilda patienten. Därefter rekommenderas regelbunden utvärdering av behovet av fortsatt behandling.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Det saknas aktuella nationella behandlingsrekommendationer för migrän. Följande rekommendationer baseras på Svenska Huvudvärkssällskapets uppdaterade behandlingsrekommendationer från år 2017 [1] [10].

Innan behandling av migrän inleds bör huvudvärkssituationen kartläggas under minst fyra veckor, bland annat med en huvudvärksdagbok (den från Svenska Neuroregistret rekommenderas, gärna även med HIT-6² som komplement) för att förstå hur ofta och hur svår migrän patienten har. Enligt Svenska Huvudvärkssällskapets behandlingsrekommendationer är första steget i behandlingen icke farmakologisk, så som att lära sig hantera migränutlösande faktorer samt övningar i avspänning, fysisk träning och stresshantering. Vad gäller farmakologisk behandling så är första steget akutbehandling vid migränanfallet. Dessa inkluderar receptfria smärtstillande medel så som acetylsalicylsyra, paracetamol (gärna med koffein och som brustablett) och ibuprofen. Utöver dessa kan antiinflammatoriska smärtstillande som naproxen och diklofenak läggas till. Om inte dess har effekt kan patienten prova triptaner.

Profylaktisk behandling rekommenderas till patienter som har frekventa anfall (mer än tre handikappande migränattacker per månad) eller om effekten av akutbehandlingen är otillräcklig. I första hand rekommenderas betablockerarna metoprolol och propranolol. Dessa kan enligt rekommendationerna sättas in och följas upp i primärvården. Övriga läkemedel bör förskrivas i samråd med neurolog. I andra hand kan man prova topiramat som även är indicerat för epilepsi, amitriptylin som även är indicerat mot depression, eller kandesartan, en angiotensin II-receptorantagonist som inte är indicerat för migrän utan har indikation för högt blodtryck. Även pizotifen som är en serotoninantagonist vilken kan förskrivas på licens nämns i Svenska Huvudvärkssällskapets rekommendationer.

Dagens profylaktiska läkemedel mot migrän kan orsaka många och i vissa fall ganska svåra biverkningar; exempelvis kan betablockerare orsaka trötthet, minskad fysisk prestationsförmåga, gastrointestinala problem och depression. Dessa läkemedel är också i många fall kontraindicerade för flera olika tillstånd; exempelvis är både betablockerare och topiramat kontraindicerade vid depression, vilket är ett vanligt förekommande tillstånd hos patienter med svår migrän. Topiramat är dessutom teratogen, vilket betyder att det kan orsaka fosterskador och ska därför inte ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.

En utvärdering av profylaxläkemedlens effekt var 3:e till 6:e månad rekommenderas. Effektiv profylaxbehandling bör reducera antalet migrändagar med minst 50 procent och göra anfallen mildare eller lättare att behandla med akutmedicin.

För patienter med kronisk migrän är även onabotulinumtoxin A indicerat. Patienter bör ha provat minst två men helst tre vanliga profylaktiska behandlingar innan onabotulinumtoxin A övervägs. Onabotulinumtoxin A ges i form av injektioner var 12:e-16:e vecka av vårdpersonal

² Headache Impact Test, HIT-6, är en skala från 36–78, där en poäng på mer än 50 indikerar att en läkare ska kontaktas.

med erfarenhet av administrering av onabotulinumtoxin A och kräver således sjukvårdsbesök. Utvärdering av effekten ska göras efter två till tre behandlingsomgångar och vid inte övertygande reduktion av huvudvärksfrekvens/-intensitet ska behandlingen avbrytas. Vid effekt bör behandlingen regelbundet (cirka en gång årligen) glesas ut och försök ska göras för att avsluta behandlingen på samma sätt som annan profylaktisk behandling.

Patienter med mycket frekvent huvudvärk kan lida av läkemedelsinducerad huvudvärk som beror på frekvent användning av akutbehandling med värktabletter mot den primära huvudvärken. Detta kan leda till ökad huvudvärksfrekvens och svårighetsgrad (ökad smärtintensitet och minskad effekt av smärtlindrande medel med mera) och kan ge en symptombild som vid kronisk migrän. För att komma till rätta med detta och för att kunna bedöma graden av den ursprungliga huvudvärken rekommenderas att patienten helt avbryter behandlingen med värktabletter under en period. I samband med detta kan profylaktisk behandling också inledas. Stöd per telefon med sköterska under avgiftningen rekommenderas för att bibehålla motivationen.

I januari 2019 har Svenska Huvudvärkssällskapet publicerat riktlinjer kring införandet av profylaktisk behandling med monoklonala antikroppar som blockerar CGRP-signaleringsvägen vid migrän [10]. CGRP-hämmare rekommenderas till patienter med kronisk migrän som har prövat minst två evidensbaserade profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att utvärdera behandlingseffekt³. Svenska Huvudvärkssällskapet rekommenderar som minimum att betablockerare alternativt kandesartan plus topiramat skall ha provats, om det ej föreligger kontraindikationer, innan CGRP-hämmare blir aktuella. Behandlingen med CGRP-hämmare bör utvärderas regelbundet under de första tre månaderna. Vid uppföljning efter tre månader rekommenderas ställningstagande till fortsatt behandling eller utsättning beroende på behandlingseffekt (minst 30 procent anfallsreduktion för att fortsätta behandling). Doshöjning kan vara aktuellt vid partiell effekt, om ett sådant dosalternativ är godkänt. Enligt Svenska Huvudvärkssällskapets behandlingsrekommendationer bör CGRP-hämmare glesas ut till en och en halv månads intervall, därefter två månaders intervall för att slutligen sättas ut om patienten har blivit helt eller nästan helt huvudvärksfri efter 12 till 18 månader.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Aimovig (erenumab) är det kliniskt mest relevanta jämförelsealternativet för patienter som omfattas av indikationen. Aimovig ingår i samma ATC-grupp (N02CX Övriga migränmedel) som Ajovy och blockerar liksom Ajovy CGRP-signalering. Aimovig och Ajovy har dessutom samma administreringssätt.

TLV:s diskussion

I januari 2019 har Svenska Huvudvärkssällskapet publicerat riktlinjer kring införandet av profylaktisk behandling mot migrän med monoklonala antikroppar som blockerar CGRP-signaleringsvägen vid migrän [10]. I denna läkemedelsklass (CGRP-hämmare) tillhandahålls i Sverige idag, förutom Ajovy, enbart ett till läkemedel, Aimovig (erenumab).

Aimovig är, liksom Ajovy, en monoklonal IgG2-antikropp som blockerar CGRP-signaleringsvägen [9] [11]. Aimovig binder kompetitivt och med hög affinitet till CGRP-receptorn, på samma inbindningställe som CGRP. Denna inbindning hämmar receptorns aktivering och därmed dess funktion. Ajovy binder specifikt till själva CGRP och på det sättet förhindras CGRP att binda till och aktivera sin receptor.

Aimovig och Ajovy har exakt samma indikation, nämligen migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Den rekommenderade dosen av Aimovig är 70 eller 140 mg var 4:e vecka. För Ajovy finns två möjliga doseringsregimer, 225 mg en gång i månaden

³ Det finns möjlighet att behandlingen ges till patienter som ej har kronisk migrän men migrän >4 dagar per månad, dock utanför receptförmån [10].

eller 675 mg var tredje månad. Både Aimovig och Ajovy injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

Från och med den 1 januari 2019 ingår Aimovig i högkostnadsskyddet med begränsad subvention till behandling av patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Aimovig subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/ enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Aimovig (erenumab) är det kliniskt relevanta jämförelsealternativ till Ajovy vid behandling av patienter med migrän.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Livskvalitetsstudier vid migrän

BECOME är en pågående studie i 18 europeiska länder, inklusive Sverige, som beskriver sjukdomsburden för patienter med svår migrän, definierat som minst fyra migrändagar per månad. I en delrapport från den svenska kohorten i BECOME (n=139) var livskvaliteten (mätt med EQ-5D) lägre för patienter ju frekventare migränerna var och för patienter som hade sviktat på flera profylaktiska behandlingar.

I en enkätstudie nyligen publicerad av Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) och finansierad av det ansökande företaget undersöktes livskvalitet hos svenska migränpatienter [12]. Enkäten skickades till samtliga medlemmar i patientföreningen Huvudvärksförbundet, där respondenterna (n=630) bland annat fick skatta sin livskvalitet med hjälp av frågeformuläret EQ-5D under en dag med migrän och under en dag utan migrän. Nästan hälften av respondenterna hade diagnosen kronisk migrän och 39 procent hade fått byta profylaktisk behandling minst två gånger. Skillnaden i livskvalitet mellan en dag med migrän och en dag utan var i genomsnitt 0,36. Skillnaden var relativt konstant oavsett hur frekvent migränerna var. Livskvalitetsförlusten jämfört med normalbefolkningen för en dag utan migrän ökade dock med antalet migrändagar. Då man vägde samman livskvalitetsförlust och varaktighet (tid per år) fann man också att den genomsnittliga QALY-förlusten per person och år ökade med antalet migrändagar, från knappt 0,1 för patienter med fyra till fem migrändagar per månad till närmare 0,3 för patienter med 21 till 28 månatliga migrändagar.

I en enkätstudie som inkluderar data från Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien skattades livskvaliteten enligt EQ-5D för individer utan migrän till 0,81 och de med minst fyra migrändagar per månad till 0,68 [13]. Patienter med kronisk migrän hade en skattad livskvalitet på 0,56.

TLV:s diskussion

Patienter med kronisk migrän har huvudvärk i minst 15 dagar per månad varav minst åtta med migrän. Det är rimligt att anta att detta leder till en stor påverkan på livskvaliteten, något som också stöds av de studier på livskvalitet som refererats till ovan.

Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad samt de som har migrän i mindre än åtta dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar. Spridningen vad gäller påverkan på livskvalitet är därför väldigt stor inom denna gruppen.

Vid själva anfallet är livskvaliteten kraftigt sänkt då patienter med svåra anfall oftast behöver vara sängliggande. Även under den fas då patienten har förkänningar och efterkänningar är livskvaliteten sannolikt lägre än normalt.

Utöver livskvalitetssänkningen i anslutning till själva anfällen påverkas livskvaliteten av att patienter med frekventa anfall kan ha problem att klara arbete, studera och utföra hushålls-sysslor. Patienterna kan också drabbas av sociala problem i förhållande till familj och omgivning eftersom migränanfallen kan komma när som helst. Risken att drabbas av ett migränanfall vid olägliga tillfällen kan också göra att patienter undviker att göra saker i livet som de annars skulle göra, så som att resa, skaffa barn eller ta ett visst jobb. I studien på den svenska befolkningen av Linde och Dahlof framkom att över hälften av patienterna ansåg att migrän påverkade arbetsförmågan, fritiden och familjelivet negativt [6]. Med frekvent migrän följer dessutom ofta nedstämdhet eller depression, samt sömnstörningar.

Livskvalitetssänkningen orsakad av migrän har således flera aspekter: dels livskvalitetssänkningen vid själva anfallet, dels i faserna före och efter anfallet, och dels en generell livskvalitetssänkning till följd av sjukdomen som kan ha påverkan på många delar av livet, så som arbetsförmågan, fritiden och familjelivet. Till detta ska läggas samsjukligheter som depression och sömnstörningar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgrad för kronisk migrän är hög. Svårighetsgrad för episodisk migrän bedöms låg till medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekten av fremanezumab (två olika doseringsregimer, 225 mg månadsvis och 675 mg kvartalsvis) utvärderades i två pivotala placebokontrollerade fas III-studier (registreringsstudier) hos vuxna patienter med kronisk migrän (HALO CM) och episodisk migrän (HALO EM), samt i en placebo-kontrollerad fas IIIB-studie hos vuxna patienter med episodisk och kronisk migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska läkemedel ur olika läkemedelsklasser (FOCUS) [14] [15] [16] [17].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella kliniska studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studie-population	Utfall
HALO CM [14] [17]	Randomiserad, dubbelblindad, parallelgrupp fas III studie på 16 veckor (en baslinjefas på 4 veckor och en 12 veckor lång dubbelblind behandlingsfas)*	Placebo	Kronisk migrän Fremanezumab 225 mg månadsvis, med en bolusdos på 675 mg (n=379) Fremanezumab 675 mg kvartalsvis (n=376) Placebo (n=375)	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med huvudvärk per månad (MHD) för fremanezumab-arna jämfört med placebo
HALO EM [15] [17]	Randomiserad, dubbelblindad, parallelgrupp fas III studie på 16 veckor (en baslinjefas på 4 veckor och en 12 veckor	Placebo	Episodisk migrän Fremanezumab 225 mg månadsvis (n=290)	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i antal migrändagar per månad (MMD) för fremanezumab-

	lång dubbelblind behandlingsfas)*		Fremanezumab 675 mg kvartalsvis (n=291) Placebo (n=294)	armarna jämfört med placebo
FOCUS [16]	Randomiserad, dubbelblindad fas III studie på 16 veckor (en baslinjefas på 4 veckor och en 12 veckor lång dubbelblind behandlingsfas)	Placebo	Episodisk och kronisk migrän, patienter som tidigare sviktat på 2–4 profylaktiska behandlingar Fremanezumab 675 mg kvartalsvis (n=276) Fremanezumab 225 mg månadsvis, med en bolusdos på 675 mg hos patienter med kronisk migrän (n=283) Placebo (n=279)	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i MMD för fremanezumab-armarna jämfört med placebo hos patienter med både episodisk och kronisk migrän

*Patienterna i HALO CM och HALO EM kunde sedan fortsätta i en öppen icke placebokontrollerad förlängningsstudie på 12 månader (HALO OL) [18].

Metod

HALO CM

HALO CM var en randomiserad, dubbelblindad, parallelgrupp fas III-studie på 1130 vuxna patienter med kronisk migrän. Kronisk migrän definierades i studien som minst 15 huvudvärksdagar per månad varav minst åtta migrändagar. HALO CM bestod av en screeningperiod, en baslinjefas⁴ på fyra veckor och en 12 veckor lång dubbelblind behandlingsfas. Fremanezumab eller placebo injicerades subkutant var fjärde vecka under den dubbelblindade behandlingsfasen. Patienterna antecknade sina huvudvärksdata i en elektronisk huvudvärksdagbok under hela studien.

De rekryterade patienterna hade minst 12 månaders migränhistorik med debut före 50 års ålder. Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinering fritt under studien och fick samtidigt stå på ett annat migränförebyggande läkemedel (om dosen varit stabil i minst två månader före baslinjen och förblev oförändrad)⁵. Exklusionskriterier i studien innefattade: ålder (över 70 år), pågående graviditet, användning av onabotulinumtoxin A under de fyra månaderna före screening, användning av opioider eller barbiturater mer än fyra dagar per månad, användning av medicintekniska anordningar mot migrän såsom nervblockad och transkraniell magnetisk stimulering under de två månaderna före screening och tidigare svikt på två eller flera profylaktiska behandlingar ur olika läkemedelsklasser. Patienter med kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära sjukdomar och tromboemboliska händelser exkluderades också från studien.

Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av tre grupper: fremanezumab en gång per månad (en bolusdos på 675 mg vecka 0 och 225 mg vecka 4 och vecka 8, n=379), fremanezumab en gång per kvartal (675 mg vecka 0 och placebo vecka 4 och vecka 8, n=376) eller placebo varje månad (n=375).

⁴ Baslinjefasen var en observationsfas där utgångsvärdena registrerades.

⁵ Maximalt 30 procent av patienterna fick använda samtidig annat migränförebyggande läkemedel.

Det primära effektmåttet var den genomsnittliga förändringen av det månatliga medelantalet huvudvärksdagar (MHD) från baslinjen fram till vecka 12. Viktiga sekundära effektmått var minst 50 procent minskning av MHD från baslinjen (50 procent svarsfrekvens), den genomsnittliga förändringen från baslinjen av det månatliga medelantalet migrändagar (MMD) och förändring från baslinjen av genomsnittligt antal dagar per månad med användning av akut huvudvärksmedicinering.

Huvudvärksdagar definierades i studien som dagar där huvudvärken varade i minst fyra timmar i följd och hade en toppnivå av minst måttlig svårighetsgrad, eller dagar där akut migrän-specifik medicinering (triptaner och ergotaminer) användes oavsett huvudvärkens varaktighet och svårighetsgrad.

Migrändagar definierades i studien som dagar där huvudvärk varade i minst fyra timmar i följd och uppfyllde diagnoskriterierna för migrän (med eller utan aura) i ICHD-3 betaversjonen (ICHD-3 beta), eller uppfyllde alla diagnoskriterier i ICHD-3 beta förutom en (trolig migrän), eller dagar där akut migrän-specifik medicinering (triptaner och ergotaminer) användes oavsett huvudvärkens varaktighet.

HALO EM

HALO EM var en randomiserad, dubbelblindad, parallellgrupp fas III-studie på 875 vuxna patienter med episodisk migrän. Episodisk migrän definierades i studien som minst sex huvudvärksdagar per månad (dock mindre än 15 dagar) varav minst fyra migrändagar. HALO EM bestod av en screeningperiod, en baslinjefas på fyra veckor och en 12 veckor lång dubbelblind behandlingsfas. Fremanezumab eller placebo injicerades subkutant var fjärde vecka under den dubbelblindade behandlingsfasen. Patienterna antecknade sina huvudvärksdata i en elektronisk huvudvärksdagbok under hela studien.

De rekryterade patienterna hade minst 12 månaders migränhistorik med debut före 50 års ålder. Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinering fritt under studien och fick samtidigt stå på ett annat migränförebyggande läkemedel (om dosen varit stabil i minst två månader före baslinjen och förblev oförändrad). Exklusionskriterier i studien innefattade: ålder (över 70 år), pågående graviditet, användning av onabotulinumtoxin A under de fyra månaderna före screening, användning av opioider eller barbiturater mer än 4 dagar per månad, användning av medicintekniska anordningar mot migrän såsom nervblockad och transkranieell magnetisk stimulering under de två månaderna före screening och tidigare svikt på två eller flera profylaktiska behandlingar ur olika läkemedelsklasser. Patienter med kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära sjukdomar och tromboemboliska händelser exkluderades också från studien.

Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av tre grupper: fremanezumab en gång per månad (225 mg vecka 0, vecka 4 och vecka 8, n=290), fremanezumab en gång per kvartal (675 mg vecka 0 och placebo vecka 4 och vecka 8, n=291) eller placebo varje månad (n=294).

Det primära effektmåttet var den genomsnittliga förändringen av MMD från baslinjen fram till vecka 12. Viktiga sekundära effektmått var uppnående av minst 50 procent minskning av MMD från baslinjen (50 procent svarsfrekvens) och förändring från baslinjen av genomsnittligt antal dagar per månad med användning av akut huvudvärksmedicinering.

Migrändagar definierades i studien som dagar där huvudvärk varade i minst fyra timmar i följd och uppfyllde diagnoskriterierna för migrän (med eller utan aura) i ICHD-3 beta, eller uppfyllde alla diagnoskriterier i ICHD-3 beta förutom en (trolig migrän), eller dagar där akut migrän-specifik medicinering (triptaner och ergotaminer) användes oavsett huvudvärkens varaktighet.

FOCUS

Förutom de pivotala registreringsstudierna (HALO) har effekten av fremanezumab studerats i en fas IIIb-studie på 838 vuxna patienter med episodisk och kronisk migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar (FOCUS). Kronisk migrän definierades som minst 15 huvudvärksdagar per månad varav minst åtta migrändagar enligt diagnoskriterierna i ICHD-3 beta. Episodisk migrän definierades som minst sex huvudvärksdagar per månad (dock mindre än 15 dagar) varav minst fyra migrändagar. FOCUS bestod av en screeningperiod, en baslinjefas på fyra veckor och en 12 veckor lång dubbelblindad behandlingsfas. Fremanezumab eller placebo injicerades subkutant var fjärde vecka under den dubbelblindade behandlingsfasen. Patienterna antecknade sina huvudvärksdata i en elektronisk huvudvärksdagbok under hela studien.

De rekryterade patienterna hade minst 12 månaders migränhistorik med debut före 50 års ålder. Ett inklusionskriterium var tidigare svikt på två till fyra profylaktiska behandlingar hur olika läkemedelsklasser⁶ (under de senaste 10 år). Svikt på tidigare behandlingar definierades som avsaknad av klinisk effekt efter åtminstone tre månaders kontinuerlig behandling på en stabil dos, eller dålig tolerabilitet på grund av biverkningar, eller om en behandling bedömdes som ej lämplig för patienten (enligt läkares omdöme). Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinering fritt under studien.

Exklusionskriterier i studien innefattade: ålder (över 70 år), pågående graviditet, samtidigt användning av något annat migränförebyggande läkemedel, användning av onabotulinumtoxin A under de tre månaderna före screeningsperioden, användning av opioider eller barbiturater mer än 4 dagar per månad, användning av medicintekniska anordningar mot migrän såsom nervblockad och transkraniell magnetisk stimulering under de två månaderna före screening och tidigare behandling med monoklonala antikroppar mot CGRP-signaleringsvägen. Patienter med kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära sjukdomar och tromboemboliska händelser exkluderades också från studien.

Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av tre grupper: fremanezumab en gång per månad (vecka 0: 225 mg hos patienter med episodisk migrän och 675 mg [bolusdos] hos patienter med kronisk migrän; vecka 4 och vecka 8: 225 mg för båda migränsubgrupper, n=283), fremanezumab en gång per kvartal (675 mg vecka 0 och placebo vecka 4 och vecka 8, n=276), eller placebo varje månad (n=279).

Det primära effektmåttet var den genomsnittliga förändringen från baslinjen av MMD under behandlingsperioden på 12 veckor. Viktiga sekundära effektmått var uppnående av minst 50 procent minskning av MMD från baslinjen (50 procent svarsfrekvens) och förändring från baslinjen av genomsnittligt antal dagar med användning av akut huvudvärksmedicinering per månad.

Migrändagar definierades i studien som dagar där huvudvärk varade minst fyra timmar i följd och uppfyllde diagnoskriterierna för migrän (med eller utan aura) i ICHD-3 beta, eller uppfyllde alla diagnoskriterier i ICHD-3 beta förutom en (trolig migrän), eller dagar där akut migrän-specifik medicinering (triptaner och ergotaminer) användes oavsett huvudvärkens varaktighet.

Resultat

Effekt hos patienter med kronisk migrän, HALO CM

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var balanserade och jämförbara mellan studiegrupperna. Patienterna hade en medianålder på 41 år (intervall: 18 till 70

⁶ Läkemedelsklasser enligt studieprotokollet: betablockerare (propranolol, metoprolol, atenolol eller bisoprolol), antiepileptika (topiramet, valproat), tricykliska antidepressiva (amitriptylin), kalciumkanalblockerare (flunarizin), angiotensin II-receptorantagonister (kandesartan) och onabotulinotoxinum A.

år), 88 procent var kvinnor och 79 procent var av kaukasiskt ursprung. Den genomsnittliga frekvensen vid baslinjen var cirka 13 huvudvärksdagar per månad (enligt definitionen ovan) och cirka 16 migrändagar. 21 procent av patienterna använde samtidigt ett annat migrämförebyggande läkemedel (betablockerare, kalciumkanalblockerare/bensocyklohepten, antidepressiva, antiepileptika). Totalt hade 30 procent av patienterna tidigare använt topiramet och 15 procent onabotulinumtoxin A. Totalt slutförde 1034 patienter (91,5 procent) den dubbelblindade behandlingsperioden på 12 veckor (349 patienter i kvartalsgruppen, 343 i månadsgruppen och 342 i placebogruppen).

Studiens primära effektmått uppnåddes

Under behandlingsperioden på 12 veckor observerades en statistisk signifikant minskning från baslinjen i MHD hos patienterna som behandlades med fremanezumab (både den månatliga och kvartalsvisa doseringsregimen) jämfört med placebo.

Vid baslinjen var antalet månatliga huvudvärksdagar 13,2 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab kvartalsvis, 12,8 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab månadsvis och 13,3 dagar för placebogruppen. Den genomsnittliga förändringen i MHD 12 veckor från baslinjen var i kvartalsgruppen -4,3 dagar, i månadsgruppen -4,6 dagar och i placebogruppen -2,5 dagar ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna jämfört med placebo). Den absoluta skillnaden i antalet minskade MHD mellan placebo och fremanezumabgrupperna var -1,8 dagar för den kvartalsregimen och -2,1 dagar för månadsregimen.

Viktiga sekundära effektmått har också uppnåtts

Andelen patienter som svarat på behandlingen med minst 50 procent minskning av MHD (50 procent svarsfrekvens) var 37,6 procent i patientgruppen som behandlades med fremanezumab kvartalsvis, 40,8 procent i patientgruppen som behandlades med fremanezumab månadsvis och 18,1 i placebogruppen. Behandlingsskillnaden mot placebo var signifikant ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna).

Vid baslinjen var antalet migrändagar per månad 16,2 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab kvartalsvis, 16,0 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab månadsvis och 16,4 dagar för placebogruppen. Den genomsnittliga förändringen i MMD var för kvartalsgruppen -4,9 dagar, för månadsgruppen -5,0 dagar och för placebogruppen -3,2 dagar ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna jämfört med placebo). Den absoluta skillnaden i antalet minskade MMD mellan placebo och fremanezumabgrupperna var -1,7 dagar för den kvartalsregimen och -1,8 dagar för månadsregimen.

Förändring från baslinjen i månatliga dagar med användning av akut huvudvärkmedicinering var -3,7, -4,2 och -1,9 dagar för patientgruppen som fick fremanezumab kvartalsvis, för patientgruppen som fick fremanezumab månadsvis respektive placebo ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna jämfört med placebo). Den absoluta skillnaden i månatliga dagar med användning av akut huvudvärkmedicinering mellan placebo och fremanezumabgrupperna var -1,8 dagar för den kvartalsregimen och -2,3 dagar för månadsregimen.

Behandlingseffekten observerades redan vid vecka 1 och kvarstod under hela behandlingsperioden på 12 veckor.

Subgruppsanalyser

Företaget har gjort subgruppsanalyser uppdelat utifrån ålder, kön, om patienterna samtidigt stod på ett annat migrämförebyggande läkemedel, tidigare använt topiramet eller onabotulinumtoxin A eller överanvänt akut huvudvärkmedicinering. Effektskillnaden som observerades mellan fremanezumab och placebo för minskning av MHD överensstämde med

resultaten från den primära analysen med undantag för kön. Ingen statistisk signifikant effektskillnad mellan fremanezumab och placebo observerades hos män.

Effekt hos patienter med episodisk migrän, HALO EM

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var balanserade och jämförbara mellan studiegrupperna. Patienterna hade en medianålder på 42 år (intervall: 18 till 70 år), 85 procent var kvinnor och 80 procent var av kaukasiskt ursprung. Den genomsnittliga migränfrekvensen vid baslinjen var cirka 9 migrändagar per månad. 21 procent av patienterna använde samtidigt ett annat migrämförebyggande läkemedel (betablockerare, kalciumkanalblockerare/bensocyklohepten, antidepressiva, antiepileptika). 19 procent av patienterna hade tidigare använt topiramet. Totalt slutförde 791 patienter (90,4 procent) den dubbelblindade behandlingsperioden på 12 veckor (264 patienter i kvartalsgruppen, 262 i månadsgruppen och 265 i placebogruppen).

Studiens primära effektmått uppnåddes

Under behandlingsperioden på 12 veckor observerades en statistisk signifikant minskning från baslinjen i MMD hos patienterna som behandlades med fremanezumab (både den månatliga och kvartalsvisa doseringsregimen) jämfört med placebo.

Vid baslinjen var antalet migrändagar per månad 9,2 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab kvartalsvis, 8,9 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab månadsvis och 9,1 dagar för placebogruppen. Den genomsnittliga förändringen i MMD 12 veckor från baslinjen var i kvartalsgruppen -3,4 dagar, i månadsgruppen -3,7 dagar och i placebogruppen -2,2 dagar ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna jämfört med placebo). Den absoluta skillnaden i antalet minskade MMD mellan placebo och fremanezumabgrupperna var -1,3 dagar för kvartalsregimen och -1,5 dagar för månadsregimen.

Viktiga sekundära effektmått har också uppnåtts

Andelen patienter som svarat på behandlingen med minst 50 procent minskning av MMD (50 procent svarsfrekvens) var 44,4 procent i patientgruppen som behandlades med fremanezumab kvartalsvis, 47,7 procent i patientgruppen som behandlades med fremanezumab månadsvis och 27,9 i placebogruppen. Behandlingsskillnaden mot placebo var signifikant ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna).

Förändringen från baslinjen i månatliga dagar med användning av akut huvudvärkmedicinering var -2,9 dagar för patientgruppen som fick fremanezumab kvartalsvis, -3,0 dagar för patientgruppen som fick fremanezumab månadsvis och -1,6 dagar för placebo ($p < 0,001$ för de två doseringsregimerna jämfört med placebo). Den absoluta skillnaden i antalet minskade månatliga dagar med användning av akut huvudvärkmedicinering mellan placebo och fremanezumabgrupperna var -1,3 dagar för kvartalsregimen och -1,4 dagar för månadsregimen.

Effekten observerades redan vid vecka 1 och kvarstod under hela behandlingsperioden på 12 veckor.

Subgruppsanalyser

Företaget har gjort subgruppsanalyser uppdelat utifrån ålder, kön, om patienterna samtidigt stod på ett annat migrämförebyggande läkemedel, tidigare använt topiramet eller onabotulinumtoxin A eller överanvänt akut huvudvärksmedicinering. Effektskillnaden som observerades mellan fremanezumab och placebo för minskning av MMD överensstämde med resultaten från den primära analysen med undantag för kön. Ingen statistisk signifikant effektskillnad mellan fremanezumab och placebo observerades hos män.

Effekt under längre tid, HALO OL

För alla patienter som fullföljde HALO CM och HALO EM kvarstod effekten upp till ytterligare 12 månader i en öppen icke placebokontrollerad förlängningsstudie (HALO OL) [18] [17], i vilken patienterna behandlades med 225 mg fremanezumab varje månad eller 675 mg varje kvartal. Totalt 79 procent av patienterna i HALO OL genomförde behandlingsperioden på 12 månader. Efter sammanslagning av data från de två doseringsregimerna observerades en minskning med 6,6 migrändagar per månad efter 15 månader i förhållande till baslinjen i HALO CM och HALO EM. 61 procent av patienterna som genomförde HALO OL svarade på behandlingen med minst 50 procent minskning av MMD.

Effekt hos patienter som sviktat på tidigare profylaktiska behandlingar, FOCUS

Demografiska egenskaper och sjukdomsegenskaper vid baslinjen var balanserade och jämförbara mellan studiegrupperna. Patienterna hade en medianålder på 46 år (intervall: 18 till 71 år), 84 procent var kvinnor och 94 procent var av kaukasiskt ursprung. De flesta patienter hade kronisk migrän (61 procent). Cirka 50 procent av patienterna i studien hade tidigare sviktat på två profylaktiska behandlingar mot migrän, 32 procent på tre och 18 procent på fyra behandlingar. Antikonvulsiva medel, betablockerare och tricykliska antidepressiva medel var de vanligaste tidigare klasserna av förebyggande migränläkemedel som patienterna inte hade svarat på. Den genomsnittliga frekvensen vid baslinjen var cirka 14 migrändagar per månad, och det genomsnittliga antalet dagar med användning av akut huvudvärksmedicinering var cirka 12 per månad. Cirka 52 procent av patienterna i studien överanvände akut huvudvärksmedicin. Totalt slutförde 807 patienter (96,3 procent) den dubbelblindade behandlingsperioden på 12 veckor (271 patienter i kvartalsgruppen, 272 i månadsgruppen och 264 i placebogruppen).

Studiens primära effektmått uppnåddes

Under behandlingsperioden på 12 veckor observerades en statistiskt signifikant minskning från baslinjen i MMD hos patienterna som behandlades med fremanezumab (både den månatliga och kvartalsvisa doseringsregimen) jämfört med placebo.

Vid baslinjen var antalet migrändagar per månad 14,1 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab kvartalsvis, 14,1 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab månadsvis och 14,3 dagar för placebogruppen. Den genomsnittliga förändringen i antalet migrändagar 12 veckor från baslinjen var i kvartalsgruppen -3,7 dagar, i månadsgruppen -4,1 dagar och i placebogruppen -0,6 dagar ($p < 0,0001$ för de två doseringsregimerna jämfört med placebo). Den absoluta skillnaden i antalet minskade MMD mellan placebo och fremanezumabgrupperna var -3,1 dagar för kvartalsregimen och -3,5 dagar för månadsregimen.

Viktiga sekundära effektmått har också uppnåtts

Andelen patienter som svarat på behandlingen med minst 50 procent minskning av MMD (50 procent svarsfrekvens) var 34,4 procent i patientgruppen som behandlades med fremanezumab kvartalsvis, 34,3 procent i patientgruppen som behandlades med fremanezumab månadsvis och 8,6 i placebogruppen. Behandlingsskillnaden mot placebo var signifikant ($p < 0,0001$ för de två doseringsregimerna).

Förändringen från baslinjen i månatliga dagar med användning av akut huvudvärksmedicinering var -3,1 dagar för patientgruppen som fick fremanezumab kvartalsvis och -3,4 dagar för patientgruppen som fick fremanezumab månadsvis. Behandlingsskillnaden mot placebo var signifikant ($p < 0,0001$ för de två doseringsregimerna).

Effekten observerades redan vid vecka 4 och kvarstod under hela behandlingsperioden på 12 veckor.

Subgruppsanalyser

Företaget har gjort förspecifierade subgruppsanalyser uppdelade utifrån om patienterna hade kronisk eller episodisk migrän.

Effekt hos patienter med kronisk migrän

Hos patienter med kronisk migrän var den behandlingsskillnad som observerades för minskning av MMD mellan fremanezumab varje kvartal och placebo -3,2 ($p < 0,0001$) och mellan fremanezumab varje månad och placebo -3,8 ($p < 0,0001$).

Effekt hos patienter med episodisk migrän

Den behandlingsskillnad som observerades för minskning av MMD mellan fremanezumab varje kvartal och placebo för patienter med episodisk migrän var -3,1 ($p < 0,0001$) och mellan fremanezumab varje månad och placebo -3,1 ($p < 0,0001$).

Säkerhetsprofil

Totalt har 2 500 patienter behandlats med fremanezumab i registreringsstudierna HALO CM och HALO EM [9]. Fler än 1 400 patienter behandlades under minst 12 månader i förlängningsstudien HALO OL. Färre än 2 procent av patienterna i studierna avbröt behandlingen på grund av biverkningar (1,77% av patienterna i HALO CM, 1,83% i HALO EM och 0,95% i FOCUS) [14] [15] [16].

Vanliga rapporterade biverkningar var lokala reaktioner vid injektionsstället: smärta (24 %), förhårdnad (17 %), hudrodnad (16 %) och klåda (2 %) [9].

Reaktioner vid injektionsstället

De mest frekvent observerade lokala biverkningarna vid injektionsstället var smärta, förhårdnad och hudrodnad. Alla lokala reaktioner vid injektionsstället var övergående och i huvudsak lindriga till måttliga i svårighetsgrad. Smärta, förhårdnad och hudrodnad observerades vanligtvis omedelbart efter injektionen medan klåda och hudutslag uppkom inom en mediantid på 24 respektive 48 timmar. Alla reaktioner vid injektionsstället försvann, oftast inom ett par timmar eller dagar. Reaktioner vid injektionsstället krävde generellt inte utsättning av läkemedlet.

Immunogenicitet

I de placebokontrollerade studierna HALO CM och HALO EM utvecklade 0,4 procent av de patienter (6 av 1 701 patienter) som behandlades med fremanezumab antikroppar mot läkemedlet (ADA). Antikroppssvaren hade låg titer. En av dessa sex patienter utvecklade neutraliserande antikroppar (nAb).

I förlängningsstudien HALO OL har 1494 patienter genomgått 12 månaders behandling med fremanezumab. ADA påvisades hos 2 procent av patienterna (38 av 1 888 patienter).

Säkerhet och effekt för fremanezumab påverkades inte av utveckling av ADA.

Säkerhetsprofilen från FOCUS-studien stämmer väl överens med säkerhetsprofilen i registreringsstudierna [16].

TLV:s diskussion

Metod

Studieutförningen och valet av studiens effektmått i HALO och FOCUS-studierna anses av TLV vara relevanta för bedömning av fremanezumabs kliniska effekt och relevans.

Den korta placebokontrollerade studietiden med en behandlingsfas på endast 12 veckor (vilket motsvarar endast 1 till 3 läkemedelsadministrationer) bedöms dock av TLV, i enlighet med EMA, inte vara optimal. Fremanezumab är avsett för profylax vid migrän och förväntas därför användas som en kontinuerlig behandling i månader eller till och med år. I fremanezumabs kliniska utvecklingsprogram ingick en förlängningsstudie där patienter behandlades under en period på upp till 15 månader (HALO OL). Denna långtidsstudie inkluderade dock inte en placebokontroll, vilket till viss del begränsar giltigheten av bedömningar av behandlingseffekten i denna studie.

Två olika doseringsregimer har använts i de kliniska studierna, fremanezumab 675 mg kvartalsvis och fremanezumab 225 mg månadsvis. För patienter med kronisk migrän som erhållit månadsvis behandlingsregim har en bolusdos på 675 mg fremanezumab använts (dvs fremanezumab 675 mg första månaden följt av 225 mg månad 2 och månad 3). Effekten av fremanezumab hos patienter med kronisk migrän utan en bolusdos har inte utvärderats i någon av de kliniska studierna. Patienter med kronisk migrän kommer i verkligheten inte att behandlas med en bolusdos då en sådan inte är indicerad i Ajoyvs produktresumé. I EMA:s utredningsrapport redovisas att användning av två olika dosalternativ för den månatliga doseringsregimen (225 mg och 675 mg) för samma indikation och samma patientgrupp, skulle kunna leda till oavsiktlig överdos. Företaget har visat att behandling med fremanezumab med högre doser (upp till 900 mg) inte påverkar läkemedlets säkerhetsprofil men beslutade ändå att exkludera bolusdosen från den månatliga doseringsregimen.

Företaget har meddelat TLV att de har gjort en farmakokinetisk/farmakodynamisk-modellering och analyserat effekten av fremanezumab utan en bolusdos på en subgrupp av patienter med episodisk migrän (8–14 migrändagar per månad). Företaget drog slutsatsen att månatlig administrering av fremanezumab utan en bolusdos kan anses lika effektiv som med en bolusdos. TLV har inte tagit del av dessa data.

Effekt

Klinisk relevans

Behandling med fremanezumab, både doseringsregimen per månad och per kvartal, har i kliniska studier visats signifikant minska antalet månatliga huvudvärksdagar (primärt effektmått i studien HALO CM) och antalet månatliga migrändagar (primärt effektmått i studien HALO EM och i studien FOCUS) hos patienter med kronisk eller episodisk migrän. Effekten observerades redan en vecka efter den första dosen. Fremanezumabs effekt på att minska frekvensen och början av migränssymtom bedöms av TLV, i enlighet med EMA, som kliniskt relevant. Fremanezumab har också visats ha effekt på andra parametrar som är viktiga för en bättre livskvalitet hos migränpatienter, så som minskning i det månatliga antalet dagar med användning av akut huvudvärksmedicinering, vilket representerar ytterligare en kliniskt relevant fördel. Ingen effektskillnad föreligger mellan de olika doseringsregimerna som utvärderats i de kliniska studierna, vilket gör att patienterna har valet att ta den mest lämpliga behandlingsregimen för dem.

Medelvärde av minskningen av antal dagar med migrän eller huvudvärk i studierna är blygsam, medan andelen patienter med minst 50 procent minskning av dessa dagar är relativt stor (34 till 48 procent). Det betyder att en stor andel av patienterna har en obetydlig effekt, eller ingen effekt alls av behandlingen. Därför är det väldigt viktigt att patienter som sätts in på Ajoyv följs upp och att behandlingen avbryts efter tre månader om ingen tydlig minskning av antalet migrändagar setts.

Absoluta skillnaden jämfört med placebo

Trots demonstration av behandlingseffektens statistiska signifikans så var den absoluta skillnaden jämfört med placebo relativt liten i HALO-studierna på grund av ett högt placebo svar.

Speciellt vid behandling av patienter med episodisk migrän var skillnaden i behandlingseffekt mellan fremanezumab (båda doseringsregimerna) och placebo liten. Mellan patientgruppen som behandlades med fremanezumab kvartalsvis och placebogrupperna var skillnaden i antalet minskade MMD -1,3 dagar och mellan patientgruppen som behandlades med fremanezumab månadsvis och placebogrupperna var skillnaden -1,4 dagar (HALO EM). Även avseende minskningen av användning av akut huvudvärksmedicinering var den absoluta skillnaden i behandlingseffekt mellan fremanezumab och placebo ganska liten. Detta kan begränsa nyttan av fremanezumab i denna grupp av patienter och bör vägas in i utvärderingen av nytta-risk.

Behandlingseffekten av fremanezumab har även studerats hos patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska läkemedelsbehandlingar mot migrän (FOCUS). I denna subgrupp av migränpatienter var placebo svaret relativt lågt (minskning från baslinjen i MMD var i placebogrupperna -0,6 dagar). Den absoluta skillnaden i behandlingseffekt mellan fremanezumab och placebo i denna patientsubgrupp var större än skillnaden som observerades för patienterna i HALO-studierna (den absoluta skillnaden mellan fremanezumab och placebo i antalet minskade MMD var, för patienter i FOCUS, cirka -3,5 månatliga migrändagar). Ajoyv kan därmed vara ett relevant behandlingsalternativ för patienter med svårbehandlad migrän.

Subgruppsanalyser

Effekt av fremanezumab påvisades oavsett ålder, etnicitet, användning av samtidiga förebyggande läkemedel (betablockerare, kalciumkanalblockerare/bensocyklohepten, antidepressiva medel, antikonvulsiva medel), tidigare användning av topiramat eller onabotulinumtoxin A och överanvändning av akut huvudvärksmedicinering. Subgruppsanalys av effekten av kön visade dock en signifikant effekt av fremanezumab (både doseringsregimen, månadsvis och kvartalsvis) på effektmåtten MHD och MMD för kvinnor, men inte för män (HALO EM och HALO CM). I EMA:s utredningsrapport redovisas dock att de observerade skillnaderna i effekt mellan män och kvinnor sannolikt orsakades av det låga antalet patienter i den manliga subgruppen (<50 män per studiearm).

Säkerhet

Fremanezumab (både doseringsregimer) tolererades i allmänhet väl. De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner på injektionsstället och dessa var av lindrig eller måttlig svårighetsgrad. Förekomsten av lokala reaktioner var något högre vid behandling med högre doser av fremanezumab. Färre än 2 procent av patienterna avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med EMA, att fremanezumab har en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt hos patienter med kronisk och episodisk migrän. Fremanezumab var generellt väl tolererat i de kliniska studierna.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inkommit med en indirekt jämförelse (Bucheranalys) där effekten mellan fremanezumab och erenumab vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar jämförs [19]. I jämförelsen har utgångspunkten för fremanezumab varit data från studien FOCUS [16]. För erenumab har man utgått från data från studien LIBERTY [20].

FOCUS och LIBERTY var båda fas IIIb, randomiserade, placebokontrollerade studier på 12 veckor där effekten av fremanezumab respektive erenumab utvärderades hos vuxna patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar [16] [20]. 838 patienter med episodisk eller kronisk migrän inkluderades i FOCUS. Dessa behandlades med fremanezumab 675 mg kvartalsvis, med fremanezumab 225 mg månadsvis (med 675 mg [bolusdos] hos patienter med kronisk migrän) eller med placebo. 246 patienter med episodisk

migrän inkluderades i LIBERTY. Dessa behandlades med erenumab 140 mg var 4:e vecka eller med placebo. Data från alla patienter från FOCUS och LIBERTY inkluderades i företagens Bucheranalys.

De effektmått som inkluderades i jämförelsen var medelförändring i antal migrändagar från baslinjen till vecka 12 och andel patienter som uppnått minst 50 procent reduktion från baslinjen i antal månatliga migrändagar till vecka 12 (50 procent svarsfrekvens).

Resultat

Demografiska egenskaper vid baslinjen var balanserade och jämförbara mellan studierna. Patienternas kliniska egenskaper skiljde sig dock signifikant mellan studierna.

Antalet månatliga migrändagar skiljde sig signifikant åt mellan FOCUS och LIBERTY vid baslinjen. I FOCUS var MMD vid baslinjen 14,1 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab kvartalsvis, 14,1 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab månadsvis och 14,3 dagar för placebogruppen. I LIBERTY var motsvarande siffra 9,2 respektive 9,3 dagar för patientgrupperna som randomiserades till erenumab respektive placebo.

I FOCUS var det månatliga antalet dagar med användning av akut medicinering vid baslinjen 9,5, 8,9 och 9,2 dagar för patientgruppen som randomiserades till fremanezumab kvartalsvis, fremanezumab månadsvis respektive placebo. I LIBERTY var motsvarande siffra 4,8 respektive 4,4 dagar för patientgrupperna som randomiserades till erenumab (140 mg var 4:e vecka) respektive placebo.

Signifikanta skillnader observerades även avseende vilka profylaktiska läkemedel som patienterna i FOCUS respektive LIBERTY hade använt tidigare med otillfredsställande effekt. En större andel patienter i LIBERTY hade utan framgång behandlats med betablockerare och med topiramater. I LIBERTY rapporterades också terapivikt på lisinopril och venlafaxin hos 2 respektive 6 procent av inkluderade patienter. Dessa läkemedel ingick inte i gruppen av fallerade läkemedel enligt inklusionskriterierna i FOCUS. 26 procent av patienterna i FOCUS hade sviktat på behandling med onabotulinumtoxin A. Tidigare behandlingssvikt på onabotulinumtoxin A rapporterades inte hos patienter som inkluderades i LIBERTY.

Patienterna i FOCUS som behandlats med fremanezumab hade statistiskt signifikant större minskning i MMD från baslinjen till vecka 12 jämfört med patienterna som behandlats med erenumab i LIBERTY, oavsett doseringsregim. Mellan patientgruppen som behandlades med fremanezumab kvartalsvis och patientgruppen som behandlades med erenumab var skillnaden i antalet minskade MMD från baslinjen 1,2 dagar ($p < 0,05$) och mellan patientgruppen som behandlades med fremanezumab månadsvis och patientgruppen som behandlades med erenumab var skillnaden 1,6 dagar ($p < 0,001$).

Ingen statistisk signifikant effektskillnad observerades mellan behandlingarna avseende andel patienter som svarade på behandling, vilket i båda studier definierades som andelen patienter som uppnått minst 50 procent reduktion från baslinjen i antal månatliga migrändagar till vecka 12 (50 procent svarsfrekvens). För cirka 34 procent av patienterna i FOCUS ledde behandling med fremanezumab till en minskning av antalet migrändagar per månad med minst 50 procent. I LIBERTY var andelen patienter som svarade på behandlingen med erenumab 30 procent.

Subgruppanalys

Företaget har i Bucheranalysen även inkluderat en indirekt jämförelse där effekten mellan fremanezumab och erenumab vid behandling av patienter med episodisk migrän jämförs. För

denna patientgrupp var MMD vid baslinjen balanserad och jämförbar mellan studierna. Resultaten mellan FOCUS och LIBERTY var densamma även när analysen utfördes på data från enbart patienter med episodisk migrän.

TLV:s diskussion

Det finns inga direkt jämförande kliniska studier mellan fremanezumab och erenumab. Då direkt jämförande studier saknas så baseras TLV:s bedömning på den Bucheranalys företaget inkommit med, där den relativa effekten mellan fremanezumab och erenumab vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar jämförts.

Bucheranalysen visar att minskningen i MMD till följd av behandling med fremanezumab i FOCUS var statistisk signifikant större än den som observerades hos patienterna som behandlades med erenumab i LIBERTY, oavsett doseringsregim. Patienterna som inkluderades i FOCUS hade flera månatliga migrändagar från början och borde rimligen kunna få en större minskning av MMD efter profylaktisk behandling. Faktiskt så var patientgruppen som utvärderades i FOCUS respektive LIBERTY inte likvärdiga: 61 procent av patienterna i FOCUS hade kronisk migrän medan samtliga patienter i LIBERTY hade episodisk migrän.

Jämförelsen mellan FOCUS och LIBERTY är enligt TLV:s bedömning inte optimal, eftersom patientpopulationen som inkluderades i dessa kliniska studier inte var densamma. Företaget förklarade att för erenumab så var LIBERTY-studien den enda tillgängliga källan för fas III-data för migränsubpopulationen som tidigare sviktat på minst två profylaktiska behandlingar.

För att hantera denna skillnad har företaget gjort en subgruppsanalys där data från LIBERTY jämförs med data från patienter i FOCUS med episodisk migrän. Resultaten avseende minskningen i MMD från baslinjen till vecka 12 var statistisk signifikant större för behandling med fremanezumab än för behandling med erenumab, även när analysen utfördes på data från enbart patienter med episodisk migrän. Detta tyder på en bättre effekt av fremanezumab på migränpatienter.

Målet med migränprofylax är, enligt behandlingsriktlinjerna, att uppnå minst 50 procent reduktion av antalet månatliga anfall (50 procent svarsfrekvens). Ingen effektskillnad observerades i den inkomna Bucheranalysen mellan behandlingarna avseende den andel patienter som svarade på behandling med en minskning på minst 50 procent. Ingen statistisk skillnad i 50 procent svarsfrekvensen observerades mellan behandlingarna, även när analysen utfördes på data från enbart patienter med episodisk migrän.

Det finns inga direkt jämförande kliniska studier mellan fremanezumab och erenumab. Den jämförelse som finns är indirekt och därmed behäftad med osäkerhet. TLV bedömer att det finns skillnader i de ingående studierna i Bucheranalysen, vilket också påverkar resultaten. Med det underlag TLV tagit del av bedömer TLV att jämförbar effekt föreligger mellan behandling med fremanezumab (675 mg kvartalsvis eller 225 mg månadsvis) och behandling med erenumab (140 mg var 4:e vecka) vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. Det kan vara så att behandlingseffekten av fremanezumab är något bättre eller något sämre jämfört med erenumab men det mest troliga, utifrån det underlaget TLV tagit del av, är att de är jämförbara. Därför är denna bedömning behäftad med viss osäkerhet.

TLV:s bedömning: Utifrån resultaten från Bucheranalysen företaget kommit in med bedömer TLV att behandlingseffekten för fremanezumab och erenumab är jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. Denna bedömning är behäftad med viss osäkerhet.

3 Hälsoekonomi

Enligt TLV:s bedömning är Aimovig det relevanta jämförelsealternativet till Ajovy och effekten av Ajovy och Aimovig bedöms av TLV som jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar.

I samband med subventionsansökan för Aimovig (dnr 1558/2018) tecknades en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför Aimovig. Återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras detta ärende. TLV kan därför inte genomföra en jämförelse där behandlingskostnaderna⁷ av Ajovy jämförs med den faktiska behandlingskostnaden för Aimovig. TLV kan däremot göra en kostnadsjämförelse via resultaten i företagets hälsoekonomiska modeller, genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ. På så sätt kan TLV göra en bedömning som tar hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillfördes ärendet för Aimovig.

TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt i utredningen av Verzenios (dnr 503/2019), Braftovi och Mektovi (dnr 2740/2018 och 2739/2018) samt Kisqali (dnr 1781/2017).

3.1 Kostnadsjämförelse mellan Ajovy och Aimovig

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för patienter med kronisk migrän och en subgrupp av patienter med episodisk migrän (8–14 migrändagar per månad). Resultatet av företagets analyser redovisas i bilaga 2.

TLV:s kostnadsjämförelse görs enbart för patienter med kronisk migrän eftersom Aimovig subventioneras för denna patientgrupp. Utifrån kostnadsjämförelsen kan TLV dra slutsatser om hur kostnaden för behandling med Ajovy förhåller sig till kostnaden för behandling med Aimovig. För patienter med episodisk migrän redovisas känslighetsanalyser (se avsnitt 4.1.2).

TLV har utvärderat Aimovig för vuxna patienter med migrän som sviktat på två eller fler profylaktiska behandlingar (dnr 1558/2018 samt dnr 2469/2019). Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden för Aimovig var rimlig i förhållande till nyttan vid behandling av vuxna patienter med kronisk migrän som sviktat på två eller fler profylaktiska behandlingar. Eftersom effekten av Ajovy och Aimovig bedöms jämförbar kan TLV, baserat på resultatet i kostnadsjämförelsen, bedöma om kostnaden för Ajovy är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger.

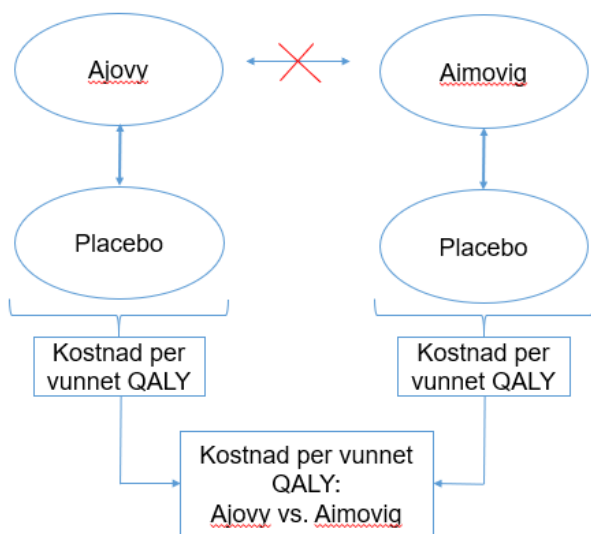
3.1.1 Jämförelse av kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet

TLV:s tillvägagångssätt för att genomföra en kostnadsjämförelse mellan Ajovy och Aimovig är att använda ett gemensamt jämförelsealternativ i företagets hälsoekonomiska modeller. Eftersom effekten av Ajovy och Aimovig bedöms vara jämförbar kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår huvudsakligen bero på skillnader i kostnader för dessa läkemedel.

I utredningen av Aimovig var jämförelsealternativet i den hälsoekonomiska analysen bästa understödande behandling (placebo). Även i denna utredning har placebo använts som jämförelsealternativ i de hälsoekonomiska analyserna. TLV:s tillvägagångssätt illustreras i figur 1 nedan.

⁷ Med behandlingskostnad avses läkemedelskostnad och administreringskostnad

Figur 1. TLV:s jämförelse mellan Ajovy och Aimovig genom det gemensamma jämförelsealternativet placebo



TLV:s jämförelse av kostnad per QALY görs under förutsättningen att vinsten av kvalitetsjusterade levnadsår är densamma för respektive behandling mot det gemensamma jämförelsealternativet. Skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår beror då huvudsakligen på skillnader i kostnader för respektive läkemedel.

3.1.2 TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska modellen

[-----

 -----]

Data och patientkaraktäristika är hämtat från litteraturen och den kliniska studien FOCUS.

[-----
 -----]

I TLV:s hälsoekonomiska analys av Ajovy justeras ett antal antagande för att behandlingsvinsten av Ajovy ska vara jämförbar med behandlingsvinsten i TLV:s utredning av Aimovig. Syftet med TLV:s justeringar är att jämförelsen huvudsakligen ska bygga på skillnader i behandling-kostnader mellan Ajovy och Aimovig. En viktig justering TLV gör i företagets hälsoekonomiska modell är antagandet om att inga patienter sätts ut från behandling med Ajovy under de första 24 veckorna, se avsnitt 4.2 för diskussion.

I utredningen av Aimovig (dnr 1558/2019) uppskattades en behandlingsvinst om 0,21 kvalitetsjusterade levnadsår när Aimovig jämfördes mot placebo.

Efter TLV:s justeringar i modellen är behandlingsvinsten för Ajovy jämfört med placebo 0,20 kvalitetsjusterade levnadsår. TLV anser att denna behandlingsvinst är jämförbar med den som fastställdes i TLV:s grundscenariot för utvärderingen av Aimovig.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Ajovy är en injektionsvätska i förfylld spruta som injiceras subkutant av patienten själv. Det finns två doseringsregimer för Ajovy, 225 mg en gång per månad eller 675 mg var tredje månad.

Effekten av Ajovy ska utvärderas inom 12 veckor efter inledd behandling. Beslut om att fortsätta behandlingen ska sedan fattas baserat på klinisk nytta. Med klinisk nytta avses minst 30 procent reduktion i antal migrändagar från baslinjen. I den hälsoekonomiska modellen är detta modellerat som en stoppregel där patienter som inte uppnått 30 procent reduktion i MMD avslutar behandlingen.

Tabell 2. Läkemedelskostnad (AUP) för samtliga behandlingsalternativ

Läkemedel	Beredningsform	Doseringsregim	Kostnad per förpackning (AUP)	Källa
Ajovy	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	225 mg	4 930,01 kr	Företagets ansökta pris
	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	675 mg	14 790,03 kr	Företagets ansökta pris
Aimovig	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	70 mg	4 568,57 kr	TLV:s prisdatabas
	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	4 568,57 kr	TLV:s prisdatabas

Till ansökt AUP är läkemedelskostnaden per förpackning för Ajovy högre än motsvarande kostnad för Aimovig. Patienter som behandlas med Ajovy ska dock ta 12 sprutor per år enligt produktresumén medan patienter som behandlas med Aimovig ska ta 13 injiceringar per år (en dos varje 4:e vecka). Detta innebär att den totala årliga läkemedelskostnaden för Ajovy är marginellt lägre än motsvarande läkemedelskostnad för Aimovig, 59 160,12 kronor respektive 59 391,00 kronor.

4 Resultat

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Ajovy inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av vuxna patienter som har minst fyra migrändagar per månad och som sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Ajovy. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Ajovy inom läkemedelsförmånerna från den 1 november 2019. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för Ajovy är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av vuxna patienter med kronisk migrän som sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar.

För patienter med episodisk migrän bedömer TLV att kostnaden inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger.

4.1 TLV:s kostnadsjämförelse mellan Ajovy och Aimovig

I TLV:s omprövning av Aimovig (dnr 2469/2019) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 557 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Aimovig.

TLV jämför kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Aimovig med motsvarande kostnad för Ajovy.

4.1.1 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

I tabell 3 nedan presenteras resultatet i TLV:s analys med och utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen för Ajovy.

Tabell 3. Resultat i TLV:s analys av Ajovy jämfört med placebo för patienter

	Ajovy	Placebo	Differens
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Migrändagar (5 år)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY utan sidoöverenskommelse			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY med sidoöverenskommelse			505 334 kr

Tabell 4. Jämförelse av hälsoekonomiska resultat med hänsyn tagen till sidoöverenskommelser

	Ajovy vs placebo (med sidoöverenskommelse)	Aimovig vs placebo (med sidoöverenskommelse)
QALY-vinst	0,20	0,21
Kostnad per vunnet QALY	505 000 kr	557 000 kr

4.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

Användning av Ajovy vid episodisk migrän

TLV bedömer att kostnaden för behandling med Ajovy för patienter med episodisk migrän som sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar inte är rimlig i förhållande till nyttan. I tabell 5 nedan redovisas hur kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår varierar vid olika antaganden om andelen patienter med episodisk migrän som behandlas med Ajovy.

Tabell 5. TLV:s känslighetsanalyser utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario	0%	[-----] kr	0,202	[-----] kr
Andel patienter med episodisk migrän	10 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	20 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	30 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	40 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	50 %	[-----] kr	[-----]	[-----] kr

Tabell 6. TLV:s känslighetsanalyser med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
TLV:s grundscenario	0%	102 000 kr	0,202	505 000 kr
Andel patienter med episodisk migrän	10 %	106 000 kr	0,201	526 000 kr
	20 %	109 000 kr	0,200	547 000 kr
	30 %	113 000 kr	0,199	568 000 kr
	40 %	117 000 kr	0,198	590 000 kr
	50 %	120 000 kr	0,197	611 000 kr

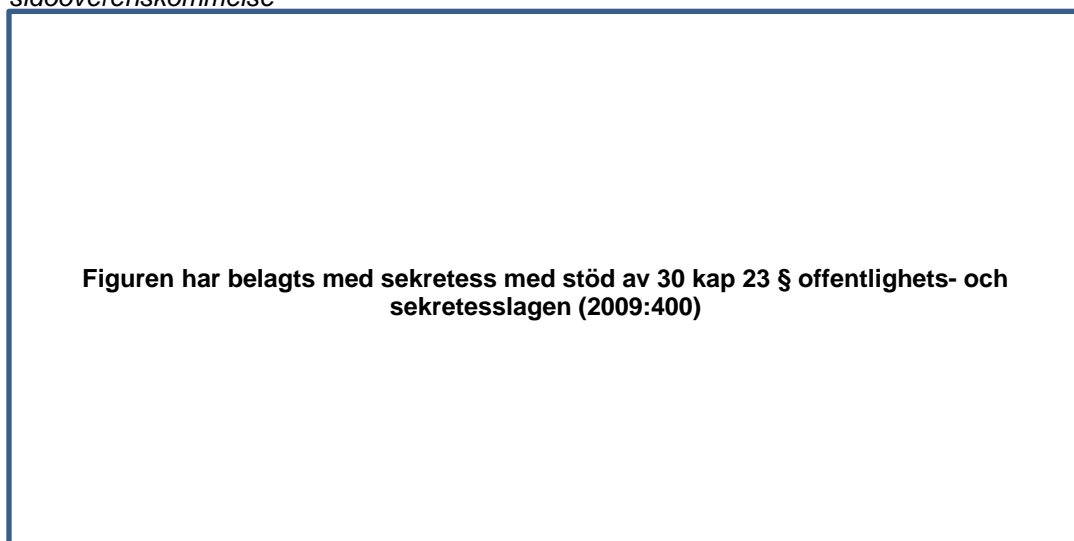
* Svårighetsgraden för patienter med episodisk migrän har av TLV bedömts som låg till medelhög (se avsnitt 2.3.3).

Utsättning av patienter som inte uppnått klinisk effekt

I figur 2 presenteras TLV:s känslighetsanalyser för utsättning av patienter som inte uppnått klinisk effekt utan hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Känslighetsanalyserna utgår från TLV:s grundscenario om att 100 procent av patientpopulationen har kronisk migrän.

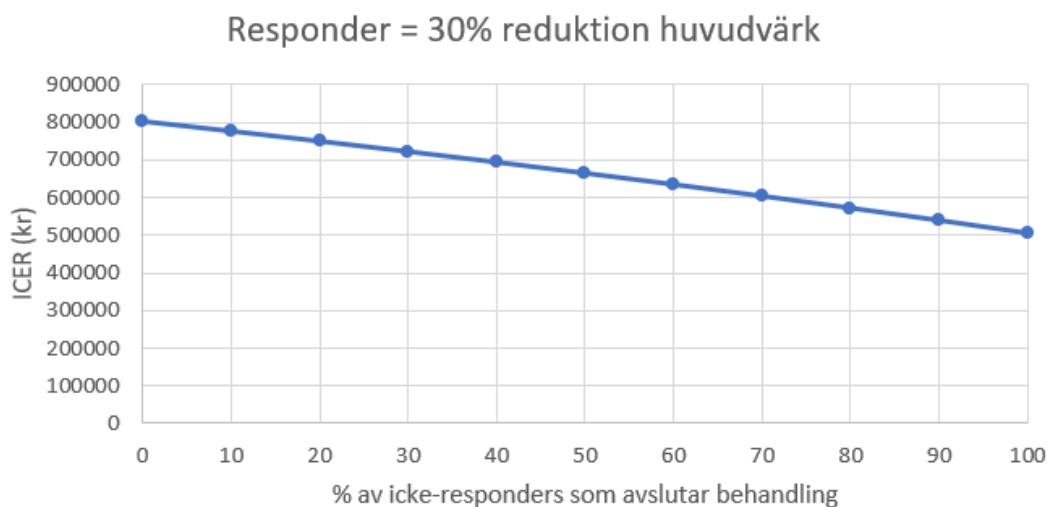
Vid antagandet om att 100 procent av de patienter som inte uppnått klinisk effekt avslutar behandlingen är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, enligt TLV:s grundscenario, [-----] kronor. När inga patienter avslutar behandlingen, trots att de ej uppnått klinisk effekt, uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor.

Figur 2. TLV:s känslighetsanalyser för utsättning av patienter som inte uppnått klinisk effekt utan sidoöverenskommelse



Resultatet av TLV:s känslighetsanalyser för utsättning av patienter som inte uppnått klinisk effekt med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen presenteras i figur 3 nedan.

Figur 3. TLV:s känslighetsanalyser för utsättning av patienter som inte uppnått klinisk effekt med sidoöverenskommelse



4.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar antal patienter aktuella för behandling med Ajovy till cirka [-----] patienter och patienter aktuella för behandling med CGRP-hämmare till cirka [-----]. Detta utifrån patienter med kronisk migrän som sviktat på minst två profylaktiska behandlingar. Patienterna ska även ha diagnostiserats av en neurolog eller en huvudvärksspecialist samt uppnått klinisk nytta efter 12 veckors behandling med Ajovy. Med klinisk nytta avses minst 30 procent reduktion i antal migrändagar från baslinjen.

Företaget hänvisar också till socialstyrelsens rapport *Läkemedelsförsäljning i Sverige – analys och prognos 2019–2021*⁸ och NT-rådets uppföljningsrapport av Aimovig från september 2019⁹. I socialstyrelsens rapport prognosticeras att antal patienter aktuella för behandling med CGRP-hämmare kan uppgå till 3 000 på årsbasis under 2020. Enligt NT-rådets uppföljningsrapport framgår det att cirka 2 000 patienter står på behandling med Aimovig idag och att nyförskrivning av läkemedlet minskar.

TLV:s diskussion

Det är utifrån tillgängliga data svårt att uppskatta andelen av den totala patientpopulationen med migrän som har kronisk migrän. Det finns däremot lokala prevalensdata som uppskattar att 100 000 till 200 000 patienter i Sverige har kronisk migrän [4] [5]. Med utdrag från läkemedelsregistret uppskattade TLV i utredningen av Aimovig (dnr 1558/2018) att cirka 50 000 migränpatienter provat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Det är osäkert hur många av patienterna med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar. Patientgruppen med kronisk migrän understiger den för episodisk migrän vilket skulle kunna betyda att en mindre andel av de som hämtat ut profylaktisk behandling har kronisk migrän. Behovet av att prova profylaktisk behandling hos patienter med kronisk migrän är troligen stort.

Tabellen nedan beskriver årlig försäljning av Ajovy vid olika antaganden om antal patienter till ansökt AUP.

Tabell 7. Prognosticerad fullskalig försäljning till ansökt AUP

Antal patienter	Fullskalig årlig försäljning
50	3 000 000 kr
100	6 000 000 kr
200	11 800 000 kr
400	23 700 000 kr
600	35 500 000 kr
1 000	59 000 000 kr
2 000	118 300 000 kr
3 000	177 500 000 kr
5 000	295 800 000 kr
10 000	591 600 000 kr
15 000	887 400 000 kr

Utöver ovan redovisade osäkerheter är det svårt att avgöra i vilken grad patienter som inte uppnår klinisk effekt kommer sättas ut från behandlingen. Effekten av Ajovy ska utvärderas inom 12 veckor från inledd behandling och därefter ska patienter som inte uppnått minst 30 procent reduktion i antal migrändagar från baslinjen sättas ut från behandlingen. TLV bedömer att det inte är troligt att patienter sätts ut efter 12 veckor. TLV har därför justerat för detta antagande och bedömer att utsättning först kommer ske tidigast efter 24 veckor. Om utsättning efter 24 veckor inte efterlevs kan det innebära en stor budgetpåverkan (se avsnitt 4.1.2).

⁸ www.socialstyrelsen.se, april 2019. Artikelnummer 2019-4-11.

<https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/ovrigt/2019-4-11.pdf>

⁹ Aimovig (erenumab) Uppföljning av ordnat införande, september 2019.

[https://janusinfo.se/download/18.36db4f4c16d49c3776016e1c/1568975211038/Aimovig-\(erenumab\)-uppfoljning-190916.pdf](https://janusinfo.se/download/18.36db4f4c16d49c3776016e1c/1568975211038/Aimovig-(erenumab)-uppfoljning-190916.pdf)

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det råder osäkerhet i företagets uppskattning av storlek på patientpopulationen och i vilken grad patienter kommer sättas ut från behandling med Ajovy, vilka båda bedöms utgöra en stor budgetpåverkan. TLV föreslår i denna ansökan en begränsning till patienter med kronisk migrän som inte haft effekt eller inte tolererat minst två profylaktiska behandlingar samt en begränsning av förskrivare. Med den föreslagna begränsningen anser TLV att företagets skattning om patientpopulation är osäker. Om begränsningen inte följs och om förskrivningen även innefattar patienter med episodisk migrän kan det innebära ytterligare budgetpåverkan.

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Ajovy inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av vuxna patienter som har minst fyra migrändagar per månad och som sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse. I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta regionerna med en del av läkemedelskostnaderna för Ajovy.

Även för Aimovig finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som marknadsför produkten (dnr 1558/2018). Innehållet i sidoöverenskommelsen omfattas av sekretess. TLV gör därför en kostnadsjämförelse genom att jämföra kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mot ett gemensamt jämförelsealternativ. Eftersom effekten av Ajovy och Aimovig bedöms vara jämförbar för den aktuella patientgruppen kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår huvudsakligen bero på skillnader i kostnader för dessa läkemedel. TLV:s kostnadsjämförelse görs enbart för patienter med kronisk migrän eftersom Aimovig subventioneras för denna patientgrupp. För patienter med episodisk migrän bedömer TLV att kostnaden inte är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger.

Till ansökt AUP uppskattar TLV kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor och behandlingsvinsten till 0,20 när Ajovy jämförs med det gemensamma jämförelsealternativet placebo. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Ajovy, uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 505 000 kronor. Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för behandling med Ajovy är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Aimovig.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Inga andra jämförbara länder har ännu publicerat någon utvärdering av Ajovy.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl.a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bett företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 8. Ajovys priser från 8 oktober 2019

<p>Figuren har belagts med sekretess med stöd av 30 kap 23 § offentlighets- och sekretesslagen (2009:400)</p>
--

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

6.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

6.3 Praxis

Mektovi (dnr 2739/2018) i kombination med Braftovi (dnr 2740/2018) Gemensamt jämförelsealternativ

TLV beslutade i mars 2019 att Mektovi i kombination med Braftovi skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av malignt melanom. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som mycket hög.

TLV bedömde i likhet med företaget att relevant jämförelsealternativ var behandling med kombinationen Mekinist + Tafinlar. Det saknades effektdata från direkta jämförande studier mellan Mektovi + Braftovi och kombinationen Mekinist + Tafinlar. Indirekta jämförelser mellan kombinationsbehandlingarna tydde inte på att det fanns någon skillnad i effekt mellan Mektovi + Braftovi och kombinationen Mekinist + Tafinlar. TLV antog därför att effekten mellan kombinationerna var jämförbar.

Under utredningen av ärendet Mekinist i kombination med Tafinlar (dnr 3948/2015) bedömde TLV att relevant jämförelsealternativ till Mekinist + Tafinlar var enbart Tafinlar. Inom ramen för den ansökan tecknades en sidoöverenskommelse mellan företaget och regionerna. Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen för Mekinist omfattas av sekretess kunde TLV inte genomföra en direkt kostnadsjämförelse och använda de faktiska kostnaderna för kombinationen Mekinist + Tafinlar.

Företaget har på TLV:s begäran kommit in med en hälsoekonomisk modell där kostnader och effekter av kombinationen Mektovi och Braftovi jämförs med Zelboraf. TLV har i ett tidigare ärende bedömt att effekten av behandling med enbart Tafinlar eller enbart Zelboraf är jämförbara (dnr 2953/2014). Utifrån detta använde TLV det gemensamma jämförelsealternativet behandling med enbart Tafinlar för att uppskatta om kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Mektovi + Braftovi var rimliga i förhållande till motsvarande kostnad för kombinationen Mekinist + Tafinlar.

I TLV:s tidigare bedömning av kombinationen Mekinist + Tafinlar jämfört med Tafinlar (dnr 3948/2015) uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760

000 – 960 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillförts det ärendet.

Trepartsöverläggningar har ägt rum i ärendena Mektovi och Braftovi och en sidoöverenskommelse tillfördes vardera ärende. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för kombinationen Mektovi + Braftovi jämfört med Tafinlar uppgick till mellan 700 000 – 930 000 kronor. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Mektovi + Braftovi låg i nivå med motsvarande kostnad för kombinationen Mekinist + Tafinlar. TLV bedömde därför att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

Kisqali (dnr 1781/2017) Gemensamt jämförelsealternativ

I januari 2018 beslutade TLV att Kisqali skulle ingå i läkemedelsförmånerna för behandling av spridd bröstcancer. Sjukdomens svårighetsgrad bedömdes som mycket hög.

Kisqali ges i kombination med en aromatashämmare (letrozol). Företaget kom in med en hälsoekonomisk modell där Kisqali+letrozol jämfördes mot enbart letrozol. TLV bedömde att det mest relevanta jämförelsealternativet till Kisqali+letrozol var Ibrance+letrozol. TLV bedömde att effekten av Kisqali+letrozol och Ibrance+letrozol var jämförbar.

I utvärderingen av Ibrance (dnr 3686/2016) bedömde TLV att det mest relevanta jämförelsealternativet till Ibrance+letrozol var enbart letrozol. En sidoöverenskommelse tillfördes det ärendet. Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelsen är sekretessbelagd, kunde TLV inte genomföra en kostnadsjämförelse där kostnaderna för Kisqali+letrozol jämfördes med de faktiska kostnaderna för Ibrance + letrozol. TLV använde istället det gemensamma jämförelsealternativet letrozol vid utvärderingen av Kisqali.

TLV kunde då uppskatta skillnaden i nytta mellan Kisqali (+letrozol) och Ibrance (+letrozol).

I ärendet Ibrance uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för Ibrance + letrozol jämfört mot letrozol till 890 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillförts det ärendet.

I ärendet Kisqali hade TLV trepartsöverläggningar med företaget och regionerna ägt rum och en sidoöverenskommelse tillfördes ärendet. Med hänsyn tagen till innehållet i sidoöverenskommelsen bedömde TLV att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgick till cirka 880 000 kronor. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet letrozol låg alltså i nivå med Ibrance.

Sammantaget bedömde TLV att kostnaden var rimlig i förhållande till nyttan av behandlingen och sjukdomens svårighetsgrad.

7 Sammanvägning

Ajovy, vilket innehåller den aktiva substansen fremanezumab, är indicerat som migränprofylax hos vuxna patienter som har minst fyra migrändagar per månad.

Migrän karaktäriseras av kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, ljus- och ljudkänslighet samt illamående och kräkningar. Det krävs ofta sängläge under attackerna.

Svårighetsgraden för sjukdomen för den patientgrupp som är aktuell för subvention, patienter med kronisk migrän som har provat minst två profylaktiska behandlingar, bedöms vara hög. Livskvaliteten är ofta kraftigt sänkt vid själva migränanfallet och den kan även vara nedsänkt i faserna före och efter anfall. Frekventa migränanfall leder också till en generell livskvalitetssänkning eftersom den kan ha påverkan på många delar av livet. Till det ska läggas komorbiditeter som depression och sömnstörningar.

Ajovy är en så kallad CGRP-hämmare, en monoklonal antikropp som blockerar CGRP-signaleringsväg. TLV bedömer att det relevanta jämförelsealternativet till Ajovy är Aimovig. Aimovig är, liksom Ajovy, en subkutan CGRP-hämmare indicerat som migränprofylax.

Effekten av fremanezumab (två olika doseringsregimer, 225 mg månadsvis och 675 mg kvartalsvis) utvärderades i två pivotala placebokontrollerade fas III-studier (registreringsstudier) hos vuxna patienter med kronisk migrän (HALO CM) och episodisk migrän (HALO EM), samt i en placebokontrollerad fas IIb-studie hos vuxna patienter med episodisk och kronisk migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska läkemedel ur olika läkemedelsklasser (FOCUS). Fremanezumab har i dessa kliniska studier visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört mot placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän. Fremanezumab var generellt väl tolererat i de kliniska studierna.

Det finns inga direkt jämförande studier som utvärderar effekten av CGRP-hämmare mot varandra. Den relativa effektjämförelsen mellan Ajovy och Aimovig i denna utvärdering utgörs av en indirekt jämförelse (Bucheranalys) där effekten mellan fremanezumab och erenumab vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar jämförs. I jämförelsen har utgångspunkten för fremanezumab varit data från studien FOCUS. För erenumab har man utgått från data från studien LIBERTY. TLV:s sammantagna bedömning, utifrån underlaget TLV tagit del av, är att behandlingseffekten för Ajovy och Aimovig är jämförbar vid behandling av patienter som tidigare sviktat på två till fyra migränprofylaktiska behandlingar.

För Aimovig finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företaget som omfattas av sekretess. TLV gör därför en kostnadsjämförelse via företagets hälsoekonomiska modeller, genom att använda det gemensamma jämförelsealternativet placebo.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, regionerna och företaget. Dessa överläggningar har bland annat resulterat i att regionerna och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som gör att kostnaden för användning av Ajovy minskar. Underlag till sidoöverenskommelsen har tillförts detta ärende och utgör därmed en del av beslutsunderlaget.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Ajovy uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till 505 000 kronor. Denna kostnad är lägre än motsvarande kostnad för Aimovig. Baserat på detta bedömer TLV att kostnaden för Ajovy är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Aimovig.

Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Ajovy ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning.

8 Referenser

- [1] "Behandlingsrekommendationer från Svenska Huvudvärkssällskapet 2017-10-09," Svenska Huvudvärkssällskapet, 2017.
- [2] "Vårdguiden - Information om migrän 2017-04-03," Tuominen P. (redaktör), Edvinsson L. (granskare), 2017.
- [3] "Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders 3rd edition," *Cephalgia* 38(1):1-211, 2018.
- [4] "Dahlöf C., Linde M. One-Year Prevalence of Migraine in Sweden: A Population-Based Study in Adults," *Cephalgia* 21(6):664-671, 2001.
- [5] "Natoli J.L., et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review," *Cephalgia* 30(5):599-609, 2010.
- [6] "Linde M., Dahlof C. Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs: a nation-wide population-based survey in Sweden.," *Cephalgia* 24(6):455-465, 2004.
- [7] "The Global Burden of Disease: 2004 update, part 3:28-37," World Health Organisation (WHO), 2004.
- [8] "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," *Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Lancet* 386(9995):743-800, 2015.
- [9] "Produktresumé - Ajovy," 03-2019.
- [10] "Rekommendationer från Svenska Huvudvärkssällskapet kring införande av CGRP-monoklonala antikroppsbehandlingar 2019-01-24," Svenska Huvudvärkssällskapet, 2019.
- [11] "Produktresumé - Aimovig," 08-2019.
- [12] "Hjalte F., Olofsson S., Persson U. Sjukdomsburden vid migrän i Sverige - en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet," Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) . IHE rapport 2018:4. Teva har bidragit till finansieringen av denna rapport., 2018.
- [13] "Vo P., et al. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom," *J Headache Pain* 19(1):82, 2018.
- [14] "Silberstein S.D., et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine," *N Engl J Med* 377(22):2113-2122, 2017.
- [15] "Dodick D.W., et al. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine - A Randomized Clinical Trial," *JAMA* 319(19):1999-2008, 2018.
- [16] "Ferrari M.D., et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial," *Lancet* 394(10203):1030-1040, 2019.
- [17] "Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Ajovy: EPAR - Public assessment report," European Medicines Agency, EMA/118499/2019.
- [18] "Ning X., et al. Long-Term Safety of Fremanezumab: Results of 1-Year Study.," TEVA (publicerad data), 2019.
- [19] "Bucher Indirect Treatment Comparison: Focus vs. Liberty trial," [-----]. TEVA (data on file), 2019.
- [20] "Reuter U., et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study," *Lancet* 392(10161):2280-2287, 2018.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

Bilaga 2 – Resultat i företagets hälsoekonomiska analyser

Företaget har i sitt grundscenario uppskattat kostnadseffektiviteten för behandling med Ajoyv jämfört mot placebo för vuxna patienter med kronisk migrän och en subgrupp av patienter med episodisk migrän (8–14 migrändagar per månad) som sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. Företaget redovisar även en scenarioanalys där Ajoyv jämförs mot placebo enbart för patienter kronisk migrän. Resultatet i företagets analyser presenteras i tabell 7 och 8 nedan.

Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har i sitt grundscenario tillämpat nedan antaganden

- Tidshorizonten i modellen är [--] år.
- Den utvärderade patientpopulationen består av patienter med kronisk migrän [-----
-----]
-----]
- [-----
-----]
- [-----
-----]
- [-----
-----]
- [-----
-----]
-----]
- [-----
-----]

Resultat i företagets grundscenario

Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår redovisas i tabell 9 och uppgår i företagets grundscenario till cirka [-----] kronor, antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår är [----].

Tabell 9. Resultat i företagets grundscenario

	Ajoyv	Placebo	Differens
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----]
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----]
Migrändagar (5 år)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (utan indirekta kostnader)			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY (med indirekta kostnader)			[-----] kr

Resultat i företagets scenarioanalys

[-----]
[-----]

Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår i företagets scenarioanalys till cirka [-----] kronor och antal vunna kvalitetsjusterade levnadsår är [-----].

Tabell 10. Resultat i företagets scenarioanalys

	Ajovy	Placebo	Differens
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Indirekta kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Migrändagar (5 år)	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs (diskonterade)	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per vunnet QALY (utan indirekta kostnader)			[-----] kr
Kostnad per vunnet QALY (med indirekta kostnader)			[-----] kr

Företagets känslighetsanalyser

Nedan presenteras ett utdrag från företagets känslighetsanalyser. Störst inverkan på resultatet har antaganden om [-----]. [-----]
[-----]

Tabell 11. Företagets känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Företagets grundscenario		[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Tidshorisont	2 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
	10 år	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Fördelning av patienter med kronisk- och episodisk migrän	50/50	[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Ingen dödlighet		[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Avtagande behandlingseffekt		[-----] kr	[-----]	[-----] kr
Stoppregel efter 24 veckor		[-----] kr	[-----]	[-----] kr