

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Aimovig (erenumab)

Utvärderad indikation

Aimovig är indicerat för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Översikt ansökan

Produkten	
Varumärke	Aimovig
Aktiv substans	Erenumab
ATC-kod	No2CX07
Beredningsform	Förfylld penna för subkutan injektion
Företag	Novartis
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2019-02-06
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Migrän
Sjukdomens svårighetsgrad	Hög
Relevant jämförelsealternativ	Bästa stödjande behandling
Antal patienter i Sverige	[-----] enligt företaget
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor (AIP) år [-----]
Terapiområdets omsättning per år	Ca 350 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)
Aimovig	70 mg	1 st förfylld penna	4433,65	4568,57

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Susanne Johansson (medicinsk utredare), Olof Mogard (hälsoekonom), Annica Willner (jurist), Hanna Zirath (medicinsk utredare) samt Anders Viberg och Joakim Karlsson (analytiker)

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.

Kliniska experter: Elisabet Waldenlind docent/överläkare vid Karolinska Universitetssjukhuset och TLV:s vetenskapliga råd i neurologi Jesper Petersson docent/verksamhetschef vid Skånes universitetssjukhus. De har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1558/2018

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

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 vid klinik specialiserad på behandling av svår migrän.

Villkorstext

Företaget ska senast den 30 juni 2020 redovisa resultatet från den fas IV studie av Aimovig som planeras. Följande information ska framgå:

- Andel patienter som uppfyller definitionen för kronisk migrän vid insättning.
- Antal migrändagar per månad före och efter insättning av behandling.
- Information om vid vilken responsnivå läkemedlet sätts ut och varför behandlingen avbryts.

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 Aimovig, med substansen erenumab är indicerat för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.
- Erenumab är en human monoklonal antikropp som binder till receptorn för calcitonin genrelaterad peptid (CGRP), som har associerats med patofysiologin vid migrän
- TLV:s hälsoekonomiska beräkningar visar att kostnaderna för att använda Aimovig för hela indikationen inte är rimlig i förhållande till den nytta läkemedlet ger. Patientgruppen för vilken kostnaden i förhållande till nyttan bedöms som rimlig består av patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska behandlingar.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för denna patientgrupp är hög.
- TLV bedömer att bästa stödande behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två profylaktiska behandlingar.
- Erenumab har visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän. Erenumab var generellt väl tolererad i de kliniska studierna. För cirka 40 procent av patienterna ledde

behandling med erenumab till en minskning av antalet migrändagar per månad med minst 50 procent (24 procent för de placebobehandlade).

- Priset för Aimovig som används i den hälsoekonomiska modellen är 4568,57 kronor per förpackning (1 spruta 70 mg). Patienter som behöver 140 mg får två sprutor. Under det första året innebär dosen 140 mg därför dubbel kostnad. Därefter utgår TLV ifrån att en spruta på 140 mg finns tillgänglig till samma pris som 70 mg sprutan.
- Viktiga faktorer för kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår:
 - Följsamhet till begränsningen till kronisk migrän
 - Att utsättning av behandling sker vid <30 procent minskning av antal migrändagar
- Kostnaden per vunnet QALY för Aimovig bedöms vara [-----] kronor jämfört med bästa stödjande behandling.
- Osäkerheten i resultaten är medelhög och ligger främst i om utsättning sker då effekten är mindre än 30 procents minskning av antalet migrändagar, som TLV antagit i den hälsoekonomiska modellen.
- TLV bedömer att en begränsning av förskrivare säkerställer att behandlingen ges till de patienter som har störst behov och minskar risken att begränsningen till patienter med kronisk migrän inte följs.
- Inom ramen för förmånslagens möjligheter till överläggningar har TLV haft trepartsöverläggningar med företaget och landstingen. Trepartsöverläggningarna har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen ska tillföras detta ärende.
- Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Aimovig uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar till cirka 625 000 kronor.
- Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen bedömer TLV att kostnaden för användningen är rimlig för patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar.
- Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Aimovig ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas enligt ovan.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Migrän.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Effektmått	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
4	Resultat	17
4.1	Företagets grundscenario.....	17
4.2	TLV:s grundscenario	20
4.3	Budgetpåverkan.....	23
4.4	Samlad bedömning av resultaten	24
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	25
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	25
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	25
6	Regler och praxis.....	26
6.1	Den etiska plattformen	26
6.2	Författningstext m.m.	26
7	Synpunkter från externa parter.....	26
7.1	Synpunkter från landstingen	26
7.2	Synpunkter från TLV:s experter.....	26
8	Sammanvägning.....	27
9	Referenser.....	29
Bilagor		30
Bilaga 1 -	Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	30

1 Bakgrund

Sveriges landsting och regioner samarbetar kring vilka nya läkemedel som ska införas i sjukvården. NT-rådet (Rådet för nya terapier) har mandat att ge rekommendationer om hur vissa läkemedel ska användas i Sverige. Aimovig har blivit utsett till nationellt ordnat införande, vilket innebär att en rekommendation till landstingen och ett införande- och uppföljningsprotokoll kommer att skrivas.

2 Medicinskt underlag

2.1 Migrän

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Huvudvärkssällskapets 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 t.ex. att gå i trappor eller av huvudskakningar och det krävs ofta sängläge under attackerna. En migränattack kan vara i 4-72 timmar.

Ungefär 20 procent av migränpatienterna har migrän med aura. Aura är ett förstadium som ofta består av synpåverkan såsom tunnelseende och flimmer. En annan auraupplevelse är känslrubbingar 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, t.ex. genom trötthet, koncentrationssvårigheter, humörsvängningar, 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.

Migrän delas in i episodisk migrän och kronisk migrän. 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 [3]. Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har mindre än 14 huvudvärksdagar per månad och spridningen vad gäller påverkan på livskvalitet är därför väldigt stor inom gruppen.

Cirka 13 procent av Sveriges befolkning har migrän [4]. För kronisk migrän ligger prevalensen globalt vanligen 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].

¹ Smärtreceptorerna blir överkänsliga

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 barnåren, 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

Läkemedlet Aimovig innehåller den aktiva substansen erenumab och godkändes 26 juli 2018 i en centraliserad procedur via EMA (European Medicines Agency).

2.2.1 Indikation

Aimovig är indicerat för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.

2.2.2 Verkningsmekanism

Erenumab är en human monoklonal antikropp som binder till receptorn för kalcitonin genrelaterad peptid (CGRP). CGRP-receptorn finns på ställen som har betydelse för patofysiologin vid migrän, t.ex. trigeminusgangliet. Erenumab binder kompetitivt med hög affinitet till samma yta på CGRP-receptorn som CGRP och hämmar därmed dess funktion. CGRP är en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och en vasodilator. CGRP har associerats med patofysiologin vid migrän. Till skillnad från andra neuropeptider har CGRP-nivån visats öka signifikant vid migrän för att sedan återgå till normalvärdet när huvudvärken avtagit. Intravenös infusion av CGRP inducerar migränliknande huvudvärk hos patienter.

2.2.3 Dosering/administrering

Aimovig injiceras subkutant av patienten själv. Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av migrän. Den rekommenderade dosen är 70 mg var 4:e vecka. En del patienter kan ha nytta av en dos på 140 mg var 4:e vecka. Varje 140 mg-dos ges som två subkutana injektioner om 70 mg.

Kliniska studier har visat att majoriteten av patienterna som svarade på behandlingen erhöll kliniskt relevant behandlingssvar inom 3 månader. För patienter som inte har svarat efter 3 månaders behandling bör man överväga att avbryta behandlingen. En regelbunden utvärdering av behovet av fortsatt behandling rekommenderas.

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 2016 [1].

Innan behandling av migrän inleds bör huvudvärkssituationen kartläggas, bland annat med en huvudvärksdagbok 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 migräntlösande faktorer samt övningar i avspänning och stresshantering. Vad gäller farmakologisk behandling så är första steget akutbehandling vid migränanfallet. Dessa inkluderar receptfria smärtstillande medel så som acetylsalicylsyra, paracetamol 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 mer än tre migränattacker per månad. 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 topiramater som även är indikerat för epilepsi, amitriptylin som även är indikerat mot depression, eller kandesartan som inte är indikerat 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; t.ex. kan betablockerare orsaka trötthet, minskad fysisk prestationsförmåga, gastrointestinala problem och depression. Dessa läkemedel är också i många fall kontraindicerade för flera olika tillstånd; t.ex. är både betablockerare och topiramater kontraindicerade vid depression, vilket är ett vanligt förekommande tillstånd hos patienter med svår migrän. Topiramater är också teratogen och ska inte ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder en mycket effektiv preventivmetod.

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

För patienter med kronisk migrän är även botulinumtoxin (Botox) indikerat. Patienter bör ha provat minst två profylaktiska behandlingar innan Botox övervägs. Botox ges i form av injektioner var 12:e-16:e vecka av vårdpersonal med erfarenhet av Botoxadministrering och kräver således sjukvårdsbesök. Utvärdering av effekten ska göras efter 2-3 behandlingsomgångar.

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 effektivitet att behandla anfall med smärtlindrande medel m.m.). 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.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anser att Aimovig ska användas för patienter som har provat minst två andra profylaktiska behandlingar. För dessa patienter anger företaget att det relevanta jämförelsealternativet är bästa stödjande behandling, vilket innebär enbart användande av akutmedicinering vid migränattackerna. Företaget motiverar detta med att endast en låg andel patienter provar mer än två profylaktiska behandlingar utifrån data från läkemedelsregistret.

Företaget framför också att Botox används av en liten andel patienter med kronisk migrän som ett tredjehands profylaktiskt medel. På grund av den låga andelen som behandlas med Botox anser företaget att Botox inte är ett relevant jämförelsealternativ.

TLV:s diskussion

TLV anser att det är rimligt att patienter ska ha provat minst två andra profylaktiska läkemedelsbehandlingar och inte haft effekt av eller inte tolererat dessa före behandling med Aimovig. Detta då det är rimligt att en ny oprövad behandling, med högre behandlingskostnader än för befintlig behandling, i första hand ges till de som inte uppnått effekt med tillgänglig behandling. Detta stöds också av de experter som TLV varit i kontakt med. Med tanke på att dagens befintliga profylaktiska läkemedelsbehandlingar har svårare biverkningsprofiler och i flera fall är kontraindicerade, anser dock TLV att det inte är rimligt att kräva att patienterna ska ha provat fler än två tidigare profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Botox rekommenderas till patienter med kronisk migrän som har provat minst två profylaktiska behandlingar. Botox används i väldigt varierande utsträckning i landet, i vissa landsting nästan inte alls. I en analys som inkluderade patientregistret och läkemedelsregistret fann man att andelen patienter med kronisk migrän som behandlas med Botox i respektive landsting varierade från 1 till 5,5 procent [9]. Med tanke på den låga användningen och ojämlika tillgången till Botoxbehandling bedömer TLV att Botox inte är det relevanta jämförelsealternativet.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med företaget att bästa stödjande behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet för migränpatienter som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

Livskvalitetsstudier vid migrän

[-----

-----]

I en enkätstudie nyligen publicerad av Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) undersöktes livskvalitet hos svenska migränpatienter [10]. 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 migränen 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 4-5 migränanfall per månad till närmare 0,3 för patienter med 21-28 anfall per månad.

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 [11]. Patienter med kronisk migrän hade en skattad livskvalitet på 0,56.

TLV:s diskussion

Patienter med kronisk migrän har huvudvärk 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.

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 anfallen 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 olämpliga 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 et al framkom att över hälften av patienterna ansåg att migrän påverkade arbetsförmågan, fritiden och familjelivet negativt (Linde, Cephalalgia, 2004). 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 komorbiditeter som depression och sömnstörningar.

Två landsting har utfört kliniska nyttovärderingar av Aimovig och där skattat svårighetsgraden för patienter med kronisk migrän till hög².

TLV:s bedömning: TLV bedömer att patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar i genomsnitt har en hög svårighetsgrad.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Företaget har studerat effekten av erenumab i fem placebokontrollerade studier, en på patienter med kronisk migrän och resten på patienter med episodisk migrän. Två av dessa inkluderar både 70 mg och 140 mg dosen (pivotala studier), medan resterande inkluderar doser på 70 mg eller lägre. I texten nedan kommer endast de två pivotala studierna att beskrivas mer i detalj.

² Utifrån TLV:s fyrgradig skala på låg, medelhög, hög och mycket hög

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
Studie 295 [12]	Randomiserad, dubbelblind fas II studie på 12 veckor följt av oblandad fas upp till 52 veckor	Placebo	Kronisk migrän Erenumab 70 mg (n=191) Erenumab 140 mg (n=190) Placebo (n=286)	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migrän per månad (MMD) för erenumabarmarna jämfört med placeboarmen
Studie 296, STRIVE [13]	Randomiserad, dubbelblind, fas III studie på 24 veckor, följt av re-randomisering till aktiv behandling upp till 64 veckor	Placebo	Episodisk migrän Erenumab 70 mg (n=317) Erenumab 140 mg (n=319) Placebo (n=319)	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal MMD för erenumabarmarna jämfört med placeboarmen
Studie 297, ARISE [14]	Randomiserad, dubbelblind fas III studie på 12 veckor, följt av oblandad fas upp till 48 veckor	Placebo	Episodisk migrän Erenumab 70 mg Placebo 70 mg Totalt (n=577)	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal MMD för erenumabarmarna jämfört med placeboarmen
Studie 178 [15]	Randomiserad, dubbelblind fas II studie på 12 veckor följt av oblandad förlängning upp till 276 veckor	Placebo	Episodisk migrän Erenumab 7 mg (n=108) Erenumab 21 mg (n=108) Erenumab 70 mg (n=107) Placebo (n=160)	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal MMD endast vid behandling med 70 mg erenumab jämfört med placebo
LIBERTY	Randomiserad, dubbelblind fas III studie på 12 veckor	Placebo	Episodisk migrän, patienter som har fallerat på 2-4 profylaktiska behandlingar Erenumab 140 mg (n=121) Placebo (n=125)	Statistiskt signifikant större andel med 50 % reduktion i MMD för erenumabarmarna jämfört med placeboarmen

Metod

Kronisk migrän

Studie 295 på patienter med kronisk migrän (med eller utan aura) bestod av en screeningperiod, en baslinjefas på fyra veckor och en 12 veckor lång dubbelblind behandlingsfas [12]. Erenumab eller placebo injicerades subkutant var fjärde vecka under den dubbelblinda behandlingsfasen. Patienterna fyllde under studiens gång i en elektronisk huvudvärksdagbok med information om när de hade huvudvärk, hur svår smärtan var, andra migränsymptom samt om de använde akutmedicinering.

I studien inkluderades patienter som under de tre månaderna innan screeningfasen haft mer än 15 huvudvärksdagar per månad varav åtta av dessa varit migrändagar. Under baslinjefasen behövde patienterna uppvisa minst 80 procent följsamhet till användandet av huvudvärksdagboken. Patienter med kontinuerlig huvudvärk och patienter som inte svarat terapeutiskt på behandling med mer än tre olika profylaktiska behandlingar exkluderades från studien. Annan profylaktisk behandling var inte tillåten under studien eller 2 månader före. För botulinumtoxin gällde 4 månader före. Randomiseringen till de olika behandlingsarmarna stratifierades utifrån region (Europa versus Nordamerika) och om överanvändning av läkemedel förelåg.

Det primära effektmåttet var förändring i antal månatliga migrändagar (MMD) mellan den fyra veckor långa baslinjefasen och de fyra sista veckorna i den tolv veckor långa behandlingsfasen. En migrändag definierades som en dag patienten upplevde start eller fortsättning av kvalificerad migrän, som definierades som migränhuvudvärk i minst fyra timmar med minst två smärtrelaterade kännetecken (ensidig, dunkande, moderat till svår smärta eller försämring vid fysisk aktivitet) eller minst ett icke-smärtrelaterat kännetecken (illamående, kräkningar

eller både ljus- och ljudkänslighet). Om patienten tog akutmedicin vid aura eller huvudvärk räknades även den dagen som en migrändag oavsett längd på huvudvärken och andra kännetecken. Sekundära effektmått var minst 50 procents reduktion från baslinjen i MMD, förändring från baslinjen i månatliga dagar med akutmedicinering och förändring från baslinjen i antal migräntimmar. I samtliga fall jämfört med de fyra sista veckorna av den tolv veckor långa behandlingsfasen. Förändringar i livskvalitetsmåten Migraine specific quality of life questionnaire (MSQ)³, Headache Impact Test (HIT-6)⁴ och Migraine Disability Assessment Test (MIDAS)⁵ ingick också som effektmått i studien.

Episodisk migrän

Studie 296 (STRIVE) på patienter med episodisk migrän (med eller utan aura) bestod av en screeningperiod, en baslinjefas på fyra veckor och en 24 veckor lång dubbelblind behandlingsfas [13]. Därefter re-randomiserades patienterna till 70 mg eller 140 mg under en 28 veckor lång aktiv behandlingsfas. Upplägget på studien liknade i stora drag studie 295 på patienter med kronisk migrän. I denna studie inkluderades dock istället patienter som under de tre månaderna innan screeningfasen haft minst fyra, men färre än 15 migrändagar och färre än 15 huvudvärksdagar per månad. Patienter som sviktat på mer än två olika profylaktiska behandlingar exkluderades från studien. Annan profylaktisk behandling var från början inte tillåten under studien eller 2 månader före. För botulinumtoxin gällde 4 månader före. Protokollat ändrades dock under rekryteringsfasen så att en samtidig profylaktisk behandling var tillåten om dosen varit stabil 2 månader före studien och hölls stabil under studien. Randomiseringen till de olika behandlingsarmarna stratifierades utifrån region (Europa versus Nordamerika) och status vad gällde profylaktisk behandling (samtidig behandling, tidigare behandling eller ingen behandling).

Det primära effektmåttet var förändring i MMD mellan den fyra veckor långa baslinjefasen och de tre sista månaderna (månad 4 till 6) i den 24 veckor långa dubbelblinda fasen. En migrändag definierades som en dag patienten upplevde start eller fortsättning av kvalificerad migrän som definierades som migränhuvudvärk i minst 30 minuter med minst två smärtrelaterade kännetecken eller minst ett icke-smärtrelaterat kännetecken. Om patienten tog akutmedicin räknades även den dagen som en migrändag. Sekundära effektmått var minst 50 procents reduktion från baslinjen i MMD och förändring från baslinjen i månatliga dagar med akutmedicinering. I båda fallen jämfört med de fyra sista veckorna av den 24 veckor långa behandlingsfasen. Förändringar i livskvalitetsmåtten Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID)⁶ i undergrupperna fysisk nedsättning (MPFID-PI) och vardagsaktivitet (MPFID-EA) ingick också som sekundära effektmått i studien. Även de andra livskvalitetsmått som studerades i studie 295 inkluderades i denna studie.

Resultat

Kronisk migrän

Andelen kvinnor i studien 295 var cirka 83 procent och det var en något högre andel i erenumabarmarna än i placebo. Medelåldern var 42 år. Genomsnittligt antal MMD vid baslinjen var 18 dagar. Andelen som använt profylaktisk behandling tidigare var cirka 74 procent och cirka 24 procent hade behandlats med botulinumtoxin tidigare. Andelen som använde akutmedicinering var 99 procent och cirka 41 procent rapporterades överanvända läkemedel vid studiestart.

Genomsnittlig minskning i antalet MMD från baslinjen var 4,2 dagar i placeboarmen och 6,6 dagar i båda erenumabarmarna (-2,4 dagars skillnad). Skillnaden var statistiskt signifikant

³ MSQ innehåller tre domäner; Role Function Preventive (RP), Role Function-Restrictive (RR) och Emotional Function (EF). RF mäter i vilken utsträckning utförande av sysslor begränsas av migrän, RR i vilken utsträckning de hindrats av migrän och EF känslor som frustration och hjälplöshet relaterat till migrän. Skalan går från 0-100 för varje undergrupp, där låga värden representerar sämre tillstånd

⁴ Headache Impact Test (HIT-6) är en skala från 36-78, där en poäng på >50 indikerar att en läkare ska kontaktas

⁵ Migraine Disability Assessment Test (MIDAS) är en skala från 0-30 där ett poäng på minst 21 innebär svårt handikappad

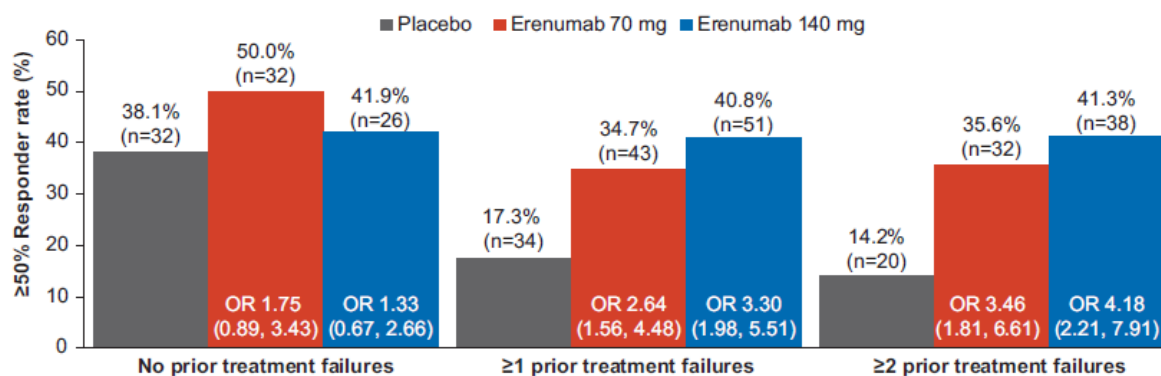
⁶ Medelvärdet för poängen över en månad transformerades linjärt till en skala på 100 poäng. Högre poäng innebär större påverkan av migränen på funktionen.

($p < 0,001$). Andelen med minst 50 procents reduktion i MMD från baslinjen var 23,5 procent i placeboarmen, 39,9 procent vid behandling med 70 mg erenumab och 41,2 procent vid behandling med 140 mg erenumab. Både effektmåttet minst 50 procents reduktion från baslinjen i MMD och effektmåttet förändring från baslinjen i månatliga dagar med akutmedicinering var statistiskt signifikant skilda mellan placebo och erenumabarmarna. Förändring från baslinjen i antal migräntimmar skilde sig inte statistiskt signifikant mellan behandlingsgrupperna.

Livskvalitetsmåttan MIDAS, HIT-6 och MSQ undergrupperna RR, RP och EF var statistiskt signifikant skilda mellan behandlingsgrupperna. För MSQ undergrupperna RR, RP och EF var både förändringen från baslinjen och skillnaden mellan placebo och erenumabarmarna kliniskt relevanta enligt en studie av Dodick et al. [16].

Effekt hos patienter som sviktat på tidigare profylaktiska behandlingar

Företaget har gjort en förspecificerad subgruppsanalys uppdelat utifrån om patienterna tidigare sviktat på en eller fler profylaktiska läkemedelsbehandlingar (ej sviktat på behandling ($n=214$), sviktat på >1 behandling ($n=453$) och sviktat på >2 behandlingar ($n=327$)). Svikt på tidigare behandling definierades antingen som avsaknad av effekt eller dålig tolerabilitet. Observera att de som ingår i gruppen sviktat på >2 behandlingar även inkluderas i gruppen sviktat på >1 behandling. Hos patienter som tidigare sviktat på >1 behandling var skillnaden som sågs avseende minskning av MMD mellan erenumab 70 mg och placebo -2,5 dagar (95 % CI: -3,8; -1,2) och mellan erenumab 140 mg och placebo -3,3 dagar (95 % CI: -4,6; -2,1). Hos patienter som tidigare sviktat på >2 behandlingar var skillnaden -2,7 dagar (95 % CI: -4,2; -1,2) mellan erenumab 70 mg och placebo och -4,3 dagar (95 % CI: -5,8; -2,8) mellan erenumab 140 mg och placebo. Det var också en större andel av deltagarna som behandlats med erenumab som uppnådde minst 50 procent minskning av MMD jämfört med de som behandlats med placebo hos patienterna som sviktat på en eller fler förebyggande läkemedelsbehandlingar (se figur 1).



Figur 1: Procentuell andel (och inom parentes antal patienter) som uppnådde minst 50 procent minskning av MMD uppdelat utifrån om patienterna tidigare sviktat på en eller fler profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Effekt under längre tid

Effekten höll i sig i upp till ett år i en öppen förlängning av studien där patienterna behandlades med 70 mg och/eller 140 mg erenumab. Totalt 74,1 procent av patienterna genomförde den 52 veckor långa förlängningen. Efter pooling av data från de två doserna sågs en minskning om -9,3 MMD efter 52 veckor jämfört med baslinjen i grundstudien. 59 procent av patienterna som genomförde studien hade uppnått ett svar på minst 50 procent under den sista månaden i studien.

Episodisk migrän

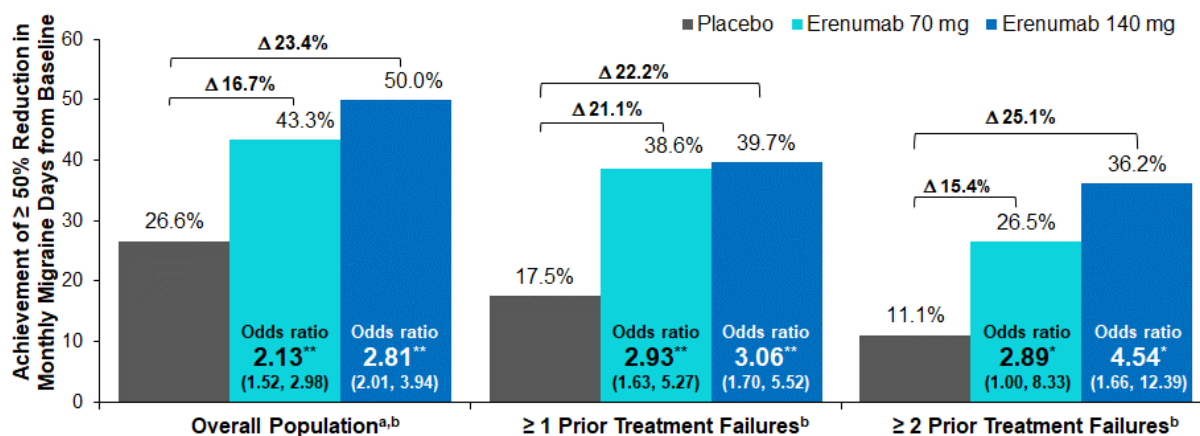
Genomsnittligt antal MMD vid baslinjen i studie 296, STRIVE, på episodisk migrän var 8,3 dagar. Andelen som behandlades med profylaktisk behandling under studien var 2,8 procent

och andelen som tidigare behandlats profylaktiskt var 40,6 procent. Cirka 39 procent av samtliga patienter hade sviktat på en eller fler tidigare profylaktiska behandlingar.

Genomsnittlig minskning i antalet MMD från baslinjen var 1,8 dagar i placeboarmen, 3,2 dagar vid behandling med 70 mg erenumab (-1,4 dagars skillnad) och 3,7 vid behandling med 140 mg erenumab (-1,9 dagars skillnad). Andelen med minst 50 procents reduktion i MMD från baslinjen var 26,6 procent i placeboarmen, 43,3 procent vid behandling med 70 mg erenumab och 50 procent vid behandling med 140 mg erenumab. Skillnaderna för båda dessa effektmått var statistiskt signifikanta ($p < 0,001$).

Effekt hos patienter som sviktat på tidigare profylaktiska behandlingar

Hos patienter i studie 296 (STRIVE) som tidigare sviktat på en eller fler profylaktiska behandlingar var behandlingsskillnaden som sågs avseende minskning av MMD mellan erenumab 70 mg och placebo -2,0 (95 % CI: -2,8; -1,2) och mellan erenumab 140 mg och placebo -2,5 (95 % CI: -3,4; -1,7). Det var också en större andel av deltagarna som behandlats med erenumab som uppnådde minst 50 procent minskning av MMD jämfört med placebo hos patienterna som sviktat på en eller fler förebyggande läkemedelsbehandlingar (se figur 2).



Figur 2: Procentuell andel som uppnådde minst 50 procent minskning av MMD uppdelat utifrån om patienterna tidigare sviktat på en eller fler profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Företaget har även gjort en 12 veckors studie där 140 mg erenumab jämförts med placebobe-handling hos patienter som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar som kallas LIBERTY. I denna studie var det primära effektmåttet 50 procents reduktion i MMD jämfört med baslinjen och detta uppnåddes av 30,3 procent i erenumabarmen och 13,7 procent i placeboarmen ($p = 0,002$).

Effekt under längre tid

Effekten höll i sig i upp till ett år i den aktiva re-randomiseringsdelen av studie 296, STRIVE. Patienter re-randomiserades i den aktiva behandlingsfasen (active treatment phase, ATP) till 70 mg eller 140 mg erenumab. 79,8 procent genomförde hela studien till och med 52 veckor. Minskningen av migrändagar per månad från utgångsvärdet till vecka 52 var -4,22 i 70 mg ATP-gruppen och -4,64 dagar i 140 mg ATP-gruppen. Andel deltagare som uppnådde minst 50 procents minskning av MMD vid vecka 52 jämfört med baslinjen var 61,0 procent i 70 mg ATP-gruppen och 64,9 procent i 140 mg ATP-gruppen.

Biverkningar enligt produktresumén

De rapporterade biverkningarna för erenumab var reaktioner vid injektionsstället, förstoppning, muskelkramper och klåda. De flesta reaktionerna var av lindrig eller måttlig

allvarlighetsgrad. Färre än 2 procent av patienterna i studierna avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Utveckling av antikroppar mot erenumab sågs hos färre än fem procent av de som behandlats. Incidensen var lägre för 140 mg dosen än för 70 mg dosen.

TLV:s diskussion

Erenumab har i kliniska studier visats minska antalet dagar med migrän både hos patienter med kronisk och episodisk migrän. Andelen patienter med en minskning på minst 50 procent är relativt lika för patientgrupperna, men minskningen i antalet dagar utan migrän till följd av behandlingen är fler för patienter med kronisk migrän. Detta är ett logiskt samband med tanke på att patienter med kronisk migrän har fler dagar från början. I EMA:s utredningsprotokoll redovisas dock att reduktionen i antalet migrändagar är jämförbar för patienter med episodisk migrän som har 4-8 migrändagar jämfört med patienter som har 8-14 migrändagar [17]. Erenumab har också visats ha effekt på andra parametrar som är viktiga för en bättre livskvalitet för patienterna, så som minskning i antal dagar med akutmedicinering, samt minskad smärtintensitet. Sammantaget resulterar detta i EMA:s slutsats att erenumab har en kliniskt relevant effekt vid både kronisk och episodisk migrän. EMA skriver också att effekten av erenumab är i linje med den som setts vid behandling med topiramat och Botox i publicerade studier.

Den relativa effekten av erenumab jämfört med placebo var större för patienter som tidigare sviktat på profylaktisk behandling än för de som inte provat profylaktisk behandling tidigare. Placebosvaret för de som tidigare sviktat på profylaktisk behandling var dock lägre än för de andra patienterna. Den större relativa effekten skulle därför kunna bero på det lägre placebo-svaret snarare än en bättre effekt av erenumab för dessa patienter. Numeriskt ser det ut att vara en liknande eller något lägre andel av patienterna som sviktat på tidigare profylaktisk behandling som uppnådde minst 50 procents minskning i antal MMD.

Behandlingseffekt med erenumab har studerats i placebokontrollerade studier i upp till 24 veckor. Den effekt av läkemedlet som redovisats efter denna tid kommer från oblindade förlängningsstudier där alla som står på behandling är medvetna om att de får behandling. Resultaten från förlängningsstudierna ser bättre ut än resultaten i den placebokontrollerade delen av studierna. Det är dock rimligt att anta att det finns en överrepresentation av patienter med effekt av behandlingen mot slutet av förlängningsstudierna. Resultatet från förlängningsstudierna kan ändå tolkas som att de som har effekt av behandlingen efter tre till sex månader även har det över en längre tid.

Dosen på 140 mg ser i vissa studier ut att ha en numeriskt bättre effekt än 70 mg dosen. EMA skriver i sitt utredningsprotokoll att om man bara ska ha en dos så vore 140 mg att föredra, men att det saknas jämförande studier som kan stödja ett antagande om att 140 mg faktiskt är bättre än 70 mg. Det saknas också studier där dosen titrerats upp från 70 mg till 140 mg för att se om effekten ökar. Dessutom finns i nuläget bara 70 mg sprutan tillgänglig vilket gör att risken för biverkningar vid injektionsstället är större om patienten ska ta två sprutor. I EPAR landade man därför i att 70 mg är den rekommenderade dosen, men att 140 mg kan vara ett alternativ för vissa patienter, inklusive de som inte får effekt med den lägre dosen.

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

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Företaget har inkommit med en matchad indirekt jämförelse (MAIC) mellan erenumab och onabotulinumtoxin A (Botox). [-----

-----]

Tabell 2: [-----]

[-----

-----]

Tabell 3: [-----]

TLV:s diskussion

Den MAIC som företaget inkommit med har ett flertal tillkortakommanden. [-----

-----]

[-----
-----] EMA skriver att denna subgrupp hade en mindre minskning i antal migrän-
dagar än de som aldrig provat onabotulinumtoxin A. Då denna grupp exkluderas är det där-
för rimligt att effekten av erenumab blir större. [-----

-----]
-----]

TLV:s bedömning: Den indirekta jämförelse mellan erenumab och onabotulinumtoxin A som företaget inkommit med visar på [-----
-----]. TLV anser dock att jämförelsen har ett flertal tillkortakommanden som gör att den inte kan bedömas vara tillräckligt tillförlitlig [-----
-----]

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys där Aimovig jämförs mot placebo. [-----]
-----]
-----]

Figur 3 Modellstruktur

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

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets modellstruktur är rimlig. Patientpopulationen som är beskriven i modellen har fallerat på minst en profylaktisk behandling vilket inte motsvarar den begränsning TLV föreslår. TLV bedömer dock att detta kan vara konservativt då genomsnittliga migrändagar vid behandlingsstart i studie 295 var lägre i den gruppen som fallerat behandling på en profylaktisk behandling jämfört med de som fallerat på två profylaktiska behandlingar.

3.1 Effektmått

3.1.1 Klinisk effekt

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

Se avsnitt 1.4 för mer information om effektmåten i de kliniska studierna.

TLV:s diskussion

Viktigt att beakta vid en bedömning av vilken responsnivå som ska antas i modellen är i vilken utsträckning det är troligt att patienter i den kliniska verkligheten kan förväntas sätta ut behandlingen med Aimovig efter en utvärderingsperiod på tre månader. [-----

-----]
-----]

I studierna har 50 procents minskning av antalet migrändagar varit ett mått som tolkas som att läkemedlet har effekt. [-----]. Vilken procentuell minskning av antalet migrändagar som kan bedömas vara kliniskt relevant varierar dock beroende på hur många migrändagar patienten har totalt sett per månad enligt TLV:s experter. Det är därför rimligt att anta att patienter som har migrän med hög frekvens, vilket är fallet vid kronisk migrän, skulle anse [-----]. För patienter med kronisk migrän anses 30 procent minskning i MMD vara kliniskt relevant [17] Enligt Dodick et al kan en minskning med endast en migrändag per månad (MMD) också vara kliniskt relevant [16].

TLV bedömer att en [-----] är rimlig att anta som responsnivå i den hälsoekonomiska modellen. Detta utifrån att en [-----] har bedömts vara kliniskt relevant för patientgruppen. TLV:s experter har [-----] uttryckt att gränsen för när utsättning kommer ske kommer vara [-----] och kanske [-----] lägre än 30 procent om patienten vill fortsätta på behandling. Patienterna kan ju även uppleva andra effekter av behandlingen så som lindrigare migränanfall eller bättre effekt av akutbehandling som kan göra att patienterna vill fortsätta behandlingen. I TLV:s grundscenario tillämpas responsnivån 30 procents minskning i antal migrändagar.

TLV har begärt in en modell där patienter som har en lägre effekt än 30 procent kan inkluderas i beräkningarna för att utföra känslighetsanalyser, [-----].

TLV har i sitt grundscenario tillämpat ett antagande om att alla patienter kommer att titrera upp dosen efter [-----], vilket innebär att utvärderingsperioden blir sex månader istället för [-----] (se figur 4). Detta bidrar till mindre osäkerheter vad gäller utsättning i de resultat som TLV presenterar.

TLV anser att det är viktigt att effekten av Aimovig följs upp med en så kallad huvudvärksdagbok i enlighet med behandlingsrekommendationer. Detta för att säkerställa att effekten följs upp på ett sakligt sätt. Begränsning till neurologer ökar också sannolikheten att effekten följs upp på ett adekvat sätt.

TLV:s bedömning: TLV applicerar i modellen responsnivån på 30 procent minskning i antal migrändagar för när utsättning sker. Detta eftersom TLV bedömer att det är rimligt att anta att utsättning sker om effekten är mindre än 30 procent. TLV bedömer dock att viss osäkerhet råder då det är möjligt att även patienter som har en effekt under 30 procent minskning i antal migrändagar kan komma att stå kvar på behandling.

3.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

Livskvalitet har studerats med måtten MIDAS, HIT-6 och MSQ. I den hälsoekonomiska modellen har MSQ data tillämpats utifrån resultat från studie 295. Resultaten har sedan mappats⁷ från det migränspecifika måttet MSQ till EQ-5D. För att bekräfta att resultaten stämmer har företaget testat förhållandet mellan det mappade resultatet mot antal migrändagar per månad och visat på statistisk signifikans.

Företaget kom fram till en hälsorelaterad livskvalitetsvinst om [-----] QALYs per undviken migrändag.

TLV:s diskussion

Det är ovanligt att presentera hälsorelaterad livskvalitetsvinst per dag. [-----] För att bedöma relevansen i siffran [-----] QALYs resonerar TLV enligt följande räkneexempel:

En individ med full hälsa antas ha livskvalitetsvikten 1, per dag innebär det en QALY-vinst om $1/365 = 0,00274$, per dag man lever.

För den kroniska migränpopulationen TLV har utvärderat var genomsnittliga antalet migrändagar per månad 18,36 vid behandlingsstart (studie 295). Detta innebär en hälsorelaterad livskvalitet (utifrån siffran [-----] per migrändag) för individer med kronisk migrän på [-----] ($1 - (18,36 * [-----] * 12)$).

Vid 24 veckors behandling med Aimovig var genomsnittliga antalet migrändagar per månad [-----]. Detta innebär en skillnad på i snitt [-----] migrändagar jämfört med före behandling. Tillämpar vi företagets siffra om [-----] QALYs per undviken migrändag får vi en livskvalitetsvinst per månad om [-----]. Per år blir livskvalitetsvinsten [-----] och en individ som står på behandling med Aimovig uppskattas ha en hälsorelaterad livskvalitet på [-----]

I den hälsoekonomiska modellen jämförs behandlingen med en teoretisk patientpopulation som behandlas med placebo. Skillnaden i migrändagar efter behandling i placebogrupper är 3,25 migrändagar per månad. Per år blir livskvalitetsvinsten $3,25 * [-----] * 12 = [-----]$. Den relativa livskvalitetsvinsten mellan behandling med Aimovig efter ett år och placebo blir då [-----]

TLV:s bedömning: TLV bedömer att mappningmetoder generellt bidrar till en högre osäkerhet och att studier med generiska livskvalitetsmått är att föredra. Företaget har visat på statistisk signifikans i resultatet från mappingen men att tillämpa en förenklad modell för att mappa resultaten till EQ-5D bidrar till en högre osäkerhet. Det är oklart åt vilket håll denna osäkerhet slår.

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

3.2.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget har ansökt om ett pris på 4568,57 kronor (AUP) per 70 mg spruta. Läkemedelskostnaden per år blir för en patient som behandlas med 70 mg 59 391 kr. Enligt produktresumén kan vissa patienter ha nytta av dosen 140 mg. För dessa patienter innebär det idag behandling med två sprutor á 70 mg och således en dubbel läkemedelskostnad ($2 * 70$ mg).

⁷ Mapping är en metod för att beskriva resultat från ett instrument till ett annat. I detta fall från MSQ till EQ-5D.

Företaget har uppgett att de under 2019 kommer att tillhandahålla en spruta med dosen 140 mg vilken de ämnar prissätta till samma pris per spruta som 70 mg. En ansökan till EMA för dosen 140 mg är inskickad och godkännande väntas komma senast oktober 2019.

TLV:s bedömning: I den hälsoekonomiska modellen har TLV räknat med en dubbel läkemedelskostnad för de patienter som antas behandlas med 140 mg under det första året (2*70 mg) och därefter samma pris för 140 mg som för 70 mg. TLV bedömer att underlaget företaget inkommit med visar att det är sannolikt att en spruta med 140 mg kommer att finnas på den svenska marknaden under 2019.

3.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Aimovig administreras som en subkutan injektion vilket kräver ett inledande utbildningstillfälle. Kostnaden för detta (1 494 kr) har därför inkluderats för varje patient som inleder behandling.

Kostnader för resursutnyttjande har företaget uppskattat utifrån National Health and Wellness Survey (NHWS) som är en studie där patienter från fem länder i Europa har tillfrågats om deras resursutnyttjande inom sjukvården de senaste sex månaderna. Resultaten är anpassade till modellens [-----]. Se tabell 4.

Tabell 4 Resursutnyttjande från NHWS

Kostnader för resursutnyttjande i Tabell 2 är hämtade från Regionala priser och ersättningar för södra sjukvårdsregionen 2018. Kostnader för triptaner och andra akuta läkemedelsbehandlingar är hämtade från periodens vara listan maj 2018.

3.2.3 Indirekta kostnader

Företaget har presenterat två grundscenarior, ett med indirekta kostnader och ett utan. De indirekta kostnaderna består av kostnader relaterat till arbetsfrånvaro och minskad produktivitet på arbetet. I detta scenario är de indirekta kostnaderna relaterade till migrändagar per månad. Företaget har i studien 295 uppskattat de indirekta kostnaderna med frågeformuläret Migraine Disability Assessment Test v2.1 (MIDAS).

MIDAS är ett frågeformulär som syftar till att uppskatta sjukdomsburden för patienter med migrän. Två frågor är relaterade till arbetsförmåga och sjukfrånvaro. Patienten ombeds att retrospektivt uppskatta 1. hur många dagar de senaste tre månaderna man varit frånvarande från skola eller arbete på grund av migrän och 2. Hur många dagar produktiviteten var nedsatt på skola eller arbete på grund av migrän. Företaget har sedan tillämpat en metod presenterad av Linde et al. 2012 [18].

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det finns osäkerheter i företagets underlag för uppskattning av produktivitetsförluster, då antagandena är baserade på en retrospektiv enkätstudie. I företagets grundscenario presenteras resultaten med och utan indirekta kostnader. De

indirekta kostnaderna har inte beaktats i TLV:s grundscenario men presenteras i TLV:s känslighetsanalys.

4 Resultat

Enligt TLV är den bästa uppskattningen av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för individer med kronisk migrän som har fallerat på två eller fler profylaktiska behandlingar [-----] kronor. TLV bedömer att behandling med Aimovig för individer med episodisk migrän som fallerat två profylaktiska behandlingar inte är rimlig i förhållande till nyttan till det ansökta priset.

Företagets grundscenario redovisas i stycke 4.1 och företagets känslighetsanalyser finns i stycke 4.1.3.

TLV:s grundscenario redovisas i stycke 4.2 och känslighetsanalyserna redovisas i stycke 4.2.3.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen omfattar all försäljning av Aimovig inom läkemedelsförmånerna från den 1 januari 2019. Sidoöverenskommelsen ska tillföras ärendet och kommer att utgöra en del av beslutsunderlaget i ärendet.

I sidoöverenskommelsen har parterna enats om att företaget ska ersätta landstingen med en del av läkemedelskostnaderna för Aimovig. Återbäringen motsvarar cirka [-----] procent av det av TLV fastställda AUP som gäller 2019-01-01 och kommer att gälla alla förpackningar av Aimovig som säljs under avtalstiden. Om dosen 140 mg ej finns tillgänglig på apotek i Sverige till samma AUP som dosen 70 mg samt ingår i läkemedelsförmånerna senast 2019-12-01 gäller en återbäring som motsvarar cirka [-----] procent av det av TLV fastställda AUP för dosen 70 mg fram till att den gör det.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen bedömer TLV att kostnaden för användningen är rimlig för patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar. Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen bedömer TLV att kostnaden för användning är rimlig även om dosen 140 mg inte ingår i läkemedelsförmånerna till samma AUP som 70 mg inom ett år från beslut.

Se 4.2.4 för resultat i TLV:s analys med beaktande av sidoöverenskommelsen.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

Företaget har i sitt grundscenario tillämpat nedan antaganden

- Tidshorizonten i modellen är [-----]
- Patientpopulationen antas vara de svårast sjuka som definieras enligt: Vuxna med minst 4 MMD som har fallerat på eller är kontraindicerade för minst en profylaktisk behandling.
- Indirekta kostnader inkluderas
- Positive discontinuation (d.v.s. att patienterna har effekt av behandlingen även efter att de avbrutit behandlingen) tillämpas

- [-----]
-----]
- Patienter som har lägre effekt än [-----] avslutar behandlingen
- [-----]

4.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan presenteras företagets grundscenario. Kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår med indirekta kostnader blir ca 223 000 kr och 434 000 kr utan indirekta kostnader.

Tabell 5 Resultat i företagets grundscenario med indirekta kostnader

	Aimovig	Placebo	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
			-
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	-
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Migrändagar	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per undviken migrändag för Aimovig			[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Aimovig			223 014 kr

Tabell 6 Resultat i företagets grundscenario utan indirekta kostnader

	Aimovig	Placebo	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
			-
Indirekta kostnader	[-----]	[-----]	-
Kostnader, totalt	[-----]	[-----]	[-----]
Migrändagar	[-----]	[-----]	[-----]
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per undviken migrändag för Aimovig			[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Aimovig			434 456 kr

Företaget har under ärendets gång inkommit med nya modeller där uppitrering från 70 mg till 140 mg är möjlig.

4.1.3 Företagets känslighetsanalyser

Nedan presenteras ett utdrag från företagets känslighetsanalyser.

Figur 3 Företagets Tornado diagram

Tornado diagrammet utgår från företagets grundscenario och inkluderar indirekta kostnader.

I företagets grundscenario är tidshorisonten [-----] patienterna har i genomsnitt en ålder på [-----] år och [-----] Nedan presenteras ett urval av företagets känslighetsanalyser på dessa parametrar.

Tabell 7 Företagets känslighetsanalyser

	Känslighetsanalyser	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

4.2 TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ca [-----] kronor.

4.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

TLV har i sitt grundscenario tillämpat följande:

- Inga indirekta kostnader
- Positive discontinuation (d.v.s. att patienterna har effekt av behandlingen även efter att de avbrutit behandlingen) tillämpas inte
- 100% av patientpopulationen i modellen antas ha kronisk migrän
- Patienter som har lägre effekt än 30% i andel minskade MMD (dagar per månad med migrän) avslutar behandlingen
- Doseringen 140 mg (2*70mg) kostar dubbelt så mycket som 70 mg under ett år. Därefter kostar 140 mg lika mycket som 70 mg (per spruta).
- Andelen patienter som inleder behandling på dosen 140 mg antas vara 10%
- Alla patienter oavsett behandlingseffekt antas titreras upp till 140 mg efter 3 månader, se Figur 4. Andelen av de som tidigare fallerat på 70 mg Aimovig som uppnår effekt av 140 mg är den procentuella skillnaden som sågs mellan doserna i studie 295.

Figur 5 Dostitrering i TLV:s grundscenario

4.2.2 Resultat i TLV:s grundscenario

I TLV:s grundscenario är kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår ca [-----] kronor.

Tabell 8 Resultat i TLV:s grundscenario

	Aimovig	Placebo	Ökning/ minskning
Läkemedelskostnad	[-----]	[-----]	[-----]
Övriga sjukvårdskostnader	[-----]	[-----]	[-----]
Indirekta kostnader			-
	[-----]	[-----]	-
Kostnader, totalt			
	[-----]	[-----]	[-----]
Migrändagar (5 år)			
QALYs	[-----]	[-----]	[-----]
Kostnad per undviken migrändag för Aimovig			[-----]
Kostnad per vunnet QALY för Aimovig			[-----]

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Den parameter i känslighetsanalysen som har störst påverkan på kostnaden per QALY är andelen patienter med kronisk migrän.

Tabell 9 Känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
Dostitrering enligt företagets grundscenario		[-----]r	[-----]r	[-----]r
Dosen 140 mg har dubbel kostnad under fem år		[-----]r	[-----]r	[-----]r
Tidshorisont	10 år	[-----]r	[-----]r	[-----]r
	20 år	[-----]r	[-----]r	[-----]r
Responsnivå för utsättning	<50%	[-----]r	[-----]r	[-----]r
Indirekta kostnader	inkluderade	[-----]r	[-----]r	[-----]r
Andel patienter som har kronisk migrän	80%	[-----]r	[-----]r	[-----]r
	70%	[-----]r	[-----]r	[-----]r
	50%	[-----]r	[-----]r	[-----]r
	25%	[-----]r	[-----]r	[-----]r
	0%	[-----]r	[-----]r	[-----]r

4.2.4 Kostnad per vunnet QALY med sidoöverenskommelse

Med den sidoöverenskommelse som ska tillföras ärendet är kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario ca 626 000 kr.

I TLV:s känslighetsanalys där andelen individer med kronisk migrän antas vara 80 procent och andelen med episodisk migrän antas vara 20 procent innebär sidoöverenskommelsen en kostnad per vunnet QALY på ca 707 000 kr.

Företaget har inkommit med underlag som visar att det är sannolikt att en spruta med dosen 140 mg kommer att godkännas under 2019. Företaget har uppgett att 140 mg sprutan kommer att ha samma pris som 70 mg sprutan. I TLV:s grundscenario antas därför en dubbel

läkemedelskostnad under det första året från att beslutet börjar gälla för de patienter som doseras med 140 mg. Därefter antas priset för 140 mg vara detsamma som det befintliga priset för 70 mg sprutan under de resterande fyra åren av modellens tidshorisont. Vid ett scenario där sprutan med dosen 140 mg ej finns tillgänglig samt inom läkemedelsförmånerna till samma pris som 70 mg inom ett år från beslut, innebär sidoöverenskommelsen att kostnaden per vunnet QALY är ca 738 000 kr.

Tabell 9 Resultat och känslighetsanalyser med sidoöverenskommelse

Återbäringsnivå	Värde i scenario	+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
[-----] % återbäring	100% kronisk migrän	138 951 kr	0,21	625 770 kr
	80% kronisk migrän (känslighetsanalys)	127 621 kr	0,18	707 623 kr
[-----] % återbäring (om inte 140 mg sprutan finns tillgänglig om ett år)	100% kronisk migrän	152 264 kr	0,21	738 429 kr
	80% kronisk migrän (känslighetsanalys)	150 302 kr	0,18	833 556 kr

4.2.5 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheten i beräkningarna av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår bedöms som medelhög. TLV bedömer att osäkerheterna går åt båda håll. Faktorer som skulle kunna innebära att kostnaden per QALY är högre än i TLV:s grundscenario är osäkerheter i vilken utsträckning Aimovig kommer att sättas ut vid en partiell effekt (<30 procent reduktion av antalet migrändagar), och huruvida begränsningen till patienter med kronisk migrän kommer att följas. Osäkerheter som gör att kostnaden per QALY kan bli lägre än i TLV:s grundscenario är att placeboeffekt har använts i jämförelsearmen över hela tidshorisonten samt att TLV gjort konservativa antaganden kring upptitrering av dosen.

Subventionen föreslås begränsas till patienter med kronisk migrän och förskrivningen begränsas till de med störst erfarenhet av behandling av kronisk migrän. Aimovig är också föremål för nationellt ordnat införande vilket innebär att NT-rådet kommer skriva en rekommendation om hur användning med Aimovig ska ske. TLV bedömer att den begränsning som föreslås och NT-rådets väntade rekommendation delvis kommer ta hand om osäkerheterna som gör att kostnaden per QALY kan bli högre än i grundscenariot.

I den hälsoekonomiska modellen är jämförelsealternativet placebo. TLV har likt företaget antagit att jämförelsealternativet har en effekt som sträcker sig över hela modellens tidshorisont. Även om en placeboeffekt är att vänta av behandling med Aimovig bedömer TLV att antagandet om placeboeffekt i jämförelsealternativet över tid kan vara konservativt.

TLV bedömer att underlaget företaget inkommit med visar att det är sannolikt att en spruta med 140 mg kommer att finnas på den svenska marknaden under 2019. Vid ett scenario då sprutan med 140 mg inte skulle inkomma inom ett år från beslut kan TLV i nuläget inte avgöra när den i så fall istället skulle komma. Därför tillämpar TLV en dubbel läkemedelskostnad över hela modellens tidshorisont i en känslighetsanalys.

Utöver ovanstående osäkerheter finns också en osäkerhet i att företaget har tillämpat en mappning från ett sjukdomsspecifikt livskvalitetsinstrument för att uppskatta den hälsorelaterade livskvaliteten. Det är oklart åt vilket håll denna osäkerhet slår.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Aimovig bedömer TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med en hög svårighetsgrad. Vidare bedömer TLV att innehållet i sidoöverenskommelsen medför att kostnaden för användning är rimlig i förhållande till hälsovinsten även om dosen 140 mg inte finns tillgänglig och ingår i läkemedelsförmånerna till samma AUP som 70 mg inom ett år från beslut.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen bedömer TLV att kostnaden för användningen är rimlig för patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattade initialt antalet patienter aktuella för behandling med Aimovig till [-----] patienter. Detta utifrån patienter med kronisk och episodisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar och som träffar neurolog eller huvudvärksspecialist. Till följd av en begränsning till kronisk migrän uppskattar företaget att [-----] av dessa [-----] är diagnostiserade med kronisk migrän vilket resulterar i [-----] patienter. Företaget uppger att fullskalig försäljning beräknas uppnås inom [-----]. Företaget uppskattar att insättningen kommer att ske succesivt och att inom de närmsta två åren kommer fler produkter lanseras på den svenska marknaden.

Företaget uppskattar att insättningstakten av Aimovig under 2019 på årsbas kommer uppgå till [-----] patienter och [-----] patienter. [-----].

TLV:s diskussion

Det är utifrån tillgängliga data inte möjligt att uppskatta andelen av den totala patientpopulationen med migrän som har kronisk migrän, men det finns uppskattningar på att cirka 100 000 till 200 000 patienter har kronisk migrän i Sverige utifrån globala prevalensdata [4, 5]. TLV har utifrån utdrag ur läkemedelsregistret uppskattat att cirka 50 000 patienter har provat behandling med minst två läkemedel som kan användas som migränprofylax. Av dessa uppger företaget att ca [-----] procent har fått behandlingen utskrivna av neurolog. Hur många av de med kronisk migrän som har provat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar är oklart. Patientgruppen med kronisk migrän är mindre än de med 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 dock troligen stort.

TLV bedömer att begränsningen av förskrivare kommer att begränsa behandlingen till de patienter som har störst behov och göra att det totala antalet patienter som behandlas blir lägre.

Tabell 10 beskriver årlig försäljning utifrån antalet patienter med en kostnad av 4 568.57 per dos/spruta á 12 sprutor/doser per år.

Tabell 10 Försäljning vid olika antaganden om antal patienter

Antal patienter	Fullskalig årlig försäljning
50	2 741 142 kr
100	5 482 284 kr
200	10 964 568 kr
400	21 929 136 kr
600	32 893 704 kr
1 000	54 822 840 kr
2 000	109 645 680 kr
3 000	164 468 520 kr
5 000	274 114 200 kr
10 000	548 228 400 kr
15 000	822 342 600 kr

TLV:s bedömning: TLV:s bedömning är att det råder hög osäkerhet i företagets uppskattning av storleken på patientpopulation. TLV har utrett en begränsad patientpopulation; patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar samt en begränsning av förskrivare. Med den föreslagna begränsningen anser TLV att företagets skattning på ca [-----] patienter per år inte är orimlig. Om begränsningen inte efterlevs och det blir en subventionsglidning till patienter med episodisk migrän kan det innebära en stor budgetpåverkan.

4.4 Samlad bedömning av resultaten

TLV bedömer att kostnaderna för att använda Aimovig för hela indikationen inte är rimlig i förhållande till den nytta läkemedlet ger. Enligt TLV är den bästa uppskattningen av kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för individer med kronisk migrän som har fallerat på två eller fler profylaktiska läkemedelsbehandlingar [-----] kronor. Därför föreslår TLV en begränsning till denna patientgrupp.

TLV bedömer att resultaten vad gäller kostnaden per QALY är behäftade med medelhög osäkerhet för den utvärderade patientpopulationen. TLV bedömer dock att osäkerheterna går åt båda håll.

Subventionen föreslås begränsas till patienter med kronisk migrän och förskrivningen begränsas till de med störst erfarenhet av behandling av kronisk migrän. Aimovig är också föremål för nationellt ordnat införande vilket innebär att NT-rådet kommer skriva en rekommendation om hur användning med Aimovig ska ske. TLV bedömer att den begränsning som föreslås och NT-rådets väntade rekommendation delvis kommer ta hand om osäkerheterna som gör att kostnaden per QALY kan bli högre än i grundscenariot.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Inom ramen för dessa överläggningar har företaget och landstingen enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen kommer att tillföras ärendet av landstingen och företaget.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Aimovig bedömer TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med en hög svårighetsgrad. Vidare bedömer TLV att innehållet i sidoöverenskommelsen medför att kostnaden för användning är rimlig i förhållande till hälsovinsten även om dosen 140 mg inte finns tillgänglig och ingår i läkemedelsförmånerna till samma AUP som 70 mg inom ett år från beslut.

Med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen mellan företag och landstingen bedömer TLV att kostnaden för användningen är rimlig för patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Inga andra jämförbara länder har ännu publicerat någon utvärdering för Aimovig.

Däremot har det oberoende institutet Institute for Clinical and Economic Review (ICER) i USA publicerat en utvärdering [19]. Utvärderingen är utförd med begränsad tillgång till data, resultaten får därför tolkas som osäkra.

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 bitt 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.

Företaget uppger att Sverige är första land att besluta om subvention för Aimovig, därför finns inga uppgifter om pris tillgängliga.

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.

7 Synpunkter från externa parter

7.1 Synpunkter från landstingen

Två landsting har gjort en klinisk nyttovärdering för TLV av Aimovig, Stockholm och Dalarna. Landstingens synpunkter redovisas inte separat men har ingått i det underlag som TLV haft till sitt förfogande vid utredning av detta ärende.

7.2 Synpunkter från TLV:s experter

TLV har bett de experter som är anställda i ärendet att framföra sina åsikter om den begränsningstext som föreslås, och om de tror att den kommer att följas.

Den ena av TLV:s anlitade experter anser att subventionen bör begränsas till patienter som har minst 8 migrändagar per månad eftersom personer med 8 eller fler migrändagar per månad skall behandlas lika oavsett om de har mellanliggande huvudvärk eller inte. Detta eftersom läkemedlet endast har visats ha effekt på migränhuvudvärk och inte på annan huvudvärk. Personer med 8 eller fler migrändagar per månad fick effekt oavsett om de uppfyllde kriterierna för kronisk migrän eller för högfrekvent migrän och andelen med mycket god effekt (mer än 50% förbättring) var jämförbar för dessa. Det var detta som visades i de två fas III-studierna för högfrekvent episodisk migrän och i fas II studien på kronisk migrän och som godkännandet av erenumab grundades på.

Experten anser vidare att funktionsnivån och livskvaliteten för en person med 8 eller fler migrändagar per månad är avsevärt nedsatt. För personer med högfrekvent migrän upp till 14 dagar per månad som inte har mellanliggande huvudvärk har erenumab visat god effekt och dessa personer får idag inte tillgång till Botox eftersom det saknas kliniska studier och indikationen därför endast är godkänd för kronisk migrän. Botox är ett alternativ som kan erbjudas patienter med kronisk migrän. Experten anser att man skall ta i beaktande att patienter med 8 eller fler migrändagar är i riskzonen att utveckla kronisk migrän, dvs även mellanliggande huvudvärk, särskilt de som inte har haft effekt av minst 2 migränförebyggande läkemedel. Den viktigaste riskfaktorn för transformering från episodisk till kronisk migrän är hög

migränfrekvens. För denna grupp anser experten att erenumab kan vara ett effektivt sätt att bromsa utvecklingen till kronisk migrän.

TLV:s andra expert anser att TLV:s föreslagna begränsning är rimlig, men har uttryckt att det delvis kommer vara svårt att följa (eller vilja följa) begränsningen. De patienter som har huvudvärk ca 15 dagar per månad men färre än 8 av migränkaraktär kan t ex komma att få behandling ändå, vilket även gäller gruppen som har väldigt svåra migränattacker några gånger per månad men som inte haft effekt eller inte tål annan profylax. Hur många patienter det totalt kan röra sig om är väldigt svårt att säga enligt experten. Experten tror att ett sätt att säkerställa att rätt patienter får behandling är att begränsa preparatet till läkare med stor vana av att behandla huvudvärk. Utifrån det hälsoekonomiska underlag som föreligger delar denna expert inte uppfattningen med den andra experten att en effektiv behandling till människor med ett stort lidande undanhålls med den begränsning som TLV föreslår.

8 Sammanvägning

Aimovig med substansen erenumab är indicerat för profylaktisk behandling av patienter med migrän. Migrän karaktäriseras av en kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, illamående, kräkningar, ljus- och ljudkänslighet. Det krävs ofta sängläge under attackerna.

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

TLV anser att det är rimligt att patienter ska ha provat minst två andra profylaktiska läkemedelsbehandlingar före behandling med Aimovig. Detta då det är rimligt att en ny oprövad behandling som är dyrare än de behandlingar som finns i dagsläget i första hand ges till de som inte uppnått effekt med tillgänglig behandling.

TLV bedömer att bästa stödjande behandling är det mest relevanta jämförelsealternativet för patienter som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två profylaktiska behandlingar. Detta eftersom det inte är rimligt att kräva att patienterna ska ha provat fler än två profylaktiska behandlingar med tanke på de biverkningar och kontraindikationer som de profylaktiska behandlingar som finns att tillgå i dagsläget har.

Erenumab har i kliniska studier visats minska antalet migrändagar per månad (MMD) jämfört med placebobehandling. Effekten har bedömts vara kliniskt relevant både för patienter med kronisk och episodisk migrän. Erenumab var generellt väl tolererad i de kliniska studierna.

Företaget har kommit in med en hälsoekonomisk modell där behandling med Aimovig jämförs med placebo. I modellen är kostnaden för behandling med 140 mg sprutan dubbelt så hög som för 70 mg sprutan under det första året och därefter samma som för 70 mg sprutan. I TLV:s grundscenari antas att alla patienter som behandlas har kronisk migrän och att patienter med mindre än 30 procents minskning i antal migrändagar avslutar behandling. TLV antar även att tio procent av patienterna börjar behandlas med 140 mg istället för 70 mg och att samtliga patienter titreras upp till 140 mg efter de första tre månaderna av behandling, vilket innebär att samtliga patienter står på behandling i sex månader.

TLV bedömer att kostnaderna för att använda Aimovig för hela indikationen inte är rimlig i förhållande till den nytta läkemedlet ger. Därför föreslår TLV en begränsning till patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar. TLV

bedömer att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår för behandling av patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar uppgår till [-----] kronor.

TLV bedömer att resultaten vad gäller kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är behäftade med medelhög osäkerhet för den utvärderade patientpopulationen. TLV bedömer dock att osäkerheterna går åt båda håll. Faktorer som skulle kunna innebära att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår är högre än i TLV:s grundscenario är osäkerheter i vilken utsträckning Aimovig kommer att sättas ut vid en partiell effekt (<30 procent reduktion av antalet migrändagar), och huruvida begränsningen till patienter med kronisk migrän kommer att följas. Osäkerheter som gör att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår kan bli lägre än i TLV:s grundscenario är att placeboeffekt har använts i jämförelsearmen över hela tidshorisonten samt att TLV gjort konservativa antaganden kring upptitrering av dosen.

Utöver begränsningen till patienter med kronisk migrän som provat två profylaktiska läkemedelsbehandlingar föreslås också att förskrivningen ska ske av eller i samråd med neurolog alternativt läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av svår migrän. TLV bedömer att begränsningen av förskrivare säkerställer att behandlingen ges till de patienter som har störst behov och minskar risken att begränsningen till patienter med kronisk migrän inte följs.

Trepartsöverläggningar har ägt rum mellan TLV, landstingen och företaget. Dessa överläggningar har resulterat i att landstingen och företaget enats om att teckna en sidoöverenskommelse som resulterar i att kostnaden för användning minskar. Sidoöverenskommelsen tillförs ärendet och utgör en del av beslutsunderlaget i ärendet.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Aimovig uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar till cirka 625 000 kronor.

Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen för Aimovig bedömer TLV att kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår inte överstiger den kostnad som TLV bedömer som rimlig för behandling av tillstånd med en hög svårighetsgrad. Vidare bedömer TLV att innehållet i sidoöverenskommelsen medför att kostnaden för användning är rimlig i förhållande till hälsovinsten även om dosen 140 mg inte finns tillgänglig och ingår i läkemedelsförmånerna till samma AUP som 70 mg inom ett år från beslut.

Sammantaget och med hänsyn tagen till människovärdesprincipen och behovs- och solidaritetsprincipen bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Aimovig ska ingå i läkemedelsförmånerna endast om subventionen begränsas som beskrivits ovan.

Företaget ska åläggas att senast den 30 juni 2020 redovisa resultatet från den fas IV studie av Aimovig som planeras.

9 Referenser

1. Huvudvärkssällskapet.
http://www.huvudvarkssallskapet.se/diagnostik_behandling.php?article_id=12&category_id=3. 2016.
2. Vårdguiden. <https://www.1177.se/Stockholm/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Migran/>. 2017.
3. *Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*. Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
4. Dahlof, C. and M. Linde, *One-year prevalence of migraine in Sweden: a population-based study in adults*. Cephalalgia, 2001. **21**(6): p. 664-71.
5. Natoli, J.L., et al., *Global prevalence of chronic migraine: a systematic review*. Cephalalgia, 2010. **30**(5): p. 599-609.
6. Linde, M. and C. Dahlof, *Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs--a nation-wide population-based survey in Sweden*. Cephalalgia, 2004. **24**(6): p. 455-65.
7. WHO, *The Global Burden of Disease: 2004 update*. Part 3, p28-37: http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html.
8. Global Burden of Disease Study, C., *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*. Lancet, 2015. **386**(9995): p. 743-800.
9. Huvudvärksförbundet,
http://www.migran.org/migran/uploads/Migranlotteriet_Om%20Registeranalys.pdf. 2017.
10. IHE, *Sjukdomsbördan vid migrän i Sverige – en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet*. 2018: <https://ihe.se/publicering/sjukdomsbordan-vid-migran-i-sverige/>.
11. 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, 2018. **19**(1): p. 82.
12. Tepper, S., et al., *Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2017. **16**(6): p. 425-434.
13. Goadsby, P.J., et al., *A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine*. N Engl J Med, 2017. **377**(22): p. 2123-2132.
14. Dodick, D.W., et al., *ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine*. Cephalalgia, 2018. **38**(6): p. 1026-1037.
15. Sun, H., et al., *Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial*. Lancet Neurol, 2016. **15**(4): p. 382-90.
16. Dodick, D.W., et al., *Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example*. J Pain, 2015. **16**(2): p. 164-75.
17. EMA, *Assessment report Aimovig*. 2018.
18. Linde, M., et al., *The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project*. Eur J Neurol, 2012. **19**(5): p. 703-11.
19. ICER, https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Draft_Report_041118.pdf. 2017.

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.