

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Vydura (rimegepant)

Indikation

Vydura är avsett för

- akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura
- profylaktisk behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst 4 migränanfall per månad.

Utvärderade patientpopulationer inom godkänd indikation

Företaget ansöker om begränsad subvention, för följande patientpopulation:

- För akut behandling av migrän söker företaget subvention för patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt.
- Företaget ansöker om att Vydura ska subventioneras vid förskrivning initierad av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

Subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två

olika triptaner. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

| | |
|---|--|
| Produkt | Vydura (rimegepant), frystorkade tabletter, ATC-kod: N02CD06 |
| Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen | För akut behandling av migrän söker företaget subvention för patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt. Antal patienter: [---] patienter (akut behandling) år 2025 (företagets uppgifter). |
| Företagets prognostiserade försäljning | Cirka [-----] kronor år 2025 för akut behandling |
| Trepartsöverläggning | Nej |
| Sista beslutsdag | 2023-12-16 |

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

| Produkt | Styrka | Förp.stl. | AIP (SEK) | AUP (SEK) |
|---------|--------|-------------------------|-----------|-----------|
| Vydura | 75 mg | 2 frystorkade tabletter | 343,68 | 396,80 |
| Vydura | 75 mg | 8 frystorkade tabletter | 1 374,72 | 1 448,46 |

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Anh Thu Nguyen Hoang (medicinsk utredare), Klas Kellerborg (hälsoekonom), Egill Jonsson Bachmann (senior hälsoekonom) och Minna Klintz Syrén (jurist)

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

Kliniska experter: Jesper Petersson, överläkare inom neurologi, professor vid Lund universitet. Expertutlåtande från Arne Reimers PhD, överläkare inom klinisk farmakologi, Lund universitet, från det tidigare ärendet för Vydura 3982/2022 har tillförts till detta ärende. Experterna har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av underlaget i materialet. TLV är inte bundet av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm
Telefon: 08 568 420 50
www.tlv.se

| TLV:S CENTRALA UTGÅNGSPUNKTER OCH BEDÖMNINGAR | |
|---|--|
| Sjukdomens svårighetsgrad | <p><u>Akut behandling av migrän</u></p> <p>TLV bedömer att svårighetsgraden för patientpopulationen utifrån TLV:s begränsning är medelhög. Detta beror på att patienter med minst två migränanfall per månad som besöker neurologmottagningar har svårare migränanfall, det vill säga migränanfall som pågår mer än 24 timmar, baserat på expertutlåtande.</p> |
| Relevant jämförelsealternativ | <p>Vid akut behandling av migrän bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödande behandling (som profylaktisk behandling) är relevant jämförelsealternativ till Vydura för patienter som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner.</p> <p>TLV:s bedömningar är baserade på svenska behandlingsriktlinjer och utlåtanden från TLV:s kliniska experter.</p> |
| Relativ effekt och säkerhet | <p><u>Akut behandling av migrän</u></p> <p>TLV bedömer med stöd av EMA:s utvärderingsrapport att akut behandling med rimegepant vid migränanfall ger en klinisk effekt. Effekten har av EMA bedömts som blygsam. TLV bedömer att det är osäkert om effekten skulle hålla i sig vid behandling av upprepade anfall då evidens för detta saknas.</p> <p>TLV bedömer att resultat från de pivotala studierna för akut migrän visar att rimegepant sannolikt minskar smärta efter två timmars behandling (sekundärt utfallsmått) jämfört med placebo.</p> <p>Resultat från företags post hoc-subgruppsanalys visar att den kliniska effekten som är smärtlindring två timmar efter behandling, är åtminstone dubbel så hög (32,9 %) jämfört med effekten (10 – 16 %) hos hela studiepopulationen.</p> <p>TLV bedömer med stöd av TLV:s kliniska expert att det råder stor osäkerhet att effekten skulle vara dubbel så hög hos terapiresistenta patienter (patienter som fallerat triptaner) jämfört med genomsnittet för hela studiepopulationen (ITT). TLV:s kliniska expert uppger att terapiresistenta patienter vanligtvis har ett lägre behandlingssvar (i båda behandlingsarmarna).</p> |
| Beskrivning av hälsoekonomisk analys | Företaget har inkommit med hälsoekonomisk analys för akut behandling för patienter som redan fallerat på minst två triptaner. |
| Modellering av klinisk effekt | För akut behandling drivs den hälsoekonomiska analysen av andelen som svarat på utfallsmåttet smärtlindring. I analysen påverkar detta i sin tur reduktionen av migränanfall per månad och upplevd smärta vid migränanfall. |
| Hälsorelaterad livskvalitet | Beräkningen av hälsorelaterad livskvalitet utgår från rapporterade smärtnivåer vid migränanfall. Varje svårighetsnivå av migränanfall förknippas sedan med en hälsorelaterad livskvalitetsvikt. Kombinationen summeras till hälsorelaterade livskvalitetstimmar. |
| Viktigaste kostnaderna | De viktigaste kostnaderna är läkemedelskostnader för behandlingen. Förpackningsstorleken som används i modellen är på två tabletter. Behandling sker vid behov över den modellerade tidshorisonten på [---]. |
| Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet | En hög osäkerhet förekommer i hur väl den modellerade populationen överensstämmer med den avsedda populationen för användning av läkemedlet i Sverige. Vidare föreligger hög osäkerhet kring validiteten hos de hälsorelaterade livskvalitetsvikterna. |

| | |
|--|---|
| <p>Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser</p> | <p>För akut behandling med Vydura bedömer TLV att den rimligaste uppskattningen för kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår uppgår till 499 859 kronor. I TLV:s grundscenario ger behandling med Vydura ytterligare 0,03 kvalitetsjusterade levnadsår jämfört med inget tillägg till bästa understödjande behandling med en kostnadsökning på 16 821 kronor.</p> |
| <p>Sammanvägd bedömning</p> | <p>TLV:s sammanvägda bedömning är att kostnaden per vunnet QALY ligger i nivå med det som TLV vanligtvis finner vara rimlig för tillstånd med medelhög svårighetsgrad.</p> <p>Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Vydura är rimlig och att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor:</p> <p>Subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.</p> |

Innehåll

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1 | Företagets ansökan | 7 |
| 2 | Migrän..... | 7 |
| 2.1 | Svårighetsgrad för tillståndet | 8 |
| 3 | Läkemedlet..... | 9 |
| 3.1 | Indikation..... | 9 |
| 3.2 | Verkningsmekanism | 10 |
| 3.3 | Dosering/administrering..... | 10 |
| 4 | Aktuella behandlingsrekommendationer | 10 |
| | Akut behandling av migrän..... | 11 |
| 5 | Jämförelsealternativ | 12 |
| 6 | Relativ klinisk effekt och säkerhet | 12 |
| 6.1 | Kliniska studier | 12 |
| 6.2 | Klinisk effekt för utvärderad patientpopulation för akut behandling av migrän. | 16 |
| 7 | Hälsoekonomi | 21 |
| 7.1 | Beskrivning av hälsoekonomisk analys..... | 21 |
| 7.2 | Effektmått | 21 |
| 7.2.1 | Klinisk effekt | 21 |
| 7.2.2 | Hälsorelaterad livskvalitet | 22 |
| 7.3 | Kostnader | 24 |
| 7.3.1 | Kostnader för läkemedlet | 24 |
| 7.3.2 | Vårdkostnader och resursutnyttjande | 24 |
| 7.3.3 | Indirekta kostnader..... | 24 |
| 8 | Resultat av hälsoekonomisk analys | 25 |
| 8.1 | Företagets grundscenario..... | 25 |
| 8.1.1 | Antaganden i företagets grundscenario (akut behandling) | 25 |
| 8.1.2 | Resultatet i företagets grundscenario | 25 |
| 8.1.3 | Företagets känslighetsanalyser (akut behandling) | 25 |
| 8.2 | TLV:s grundscenario | 26 |
| 8.2.1 | Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario (akut behandling)..... | 26 |
| 8.2.2 | Resultat i TLV:s grundscenario (akut behandling)..... | 26 |
| 8.2.3 | TLV:s känslighetsanalyser | 26 |
| 8.2.4 | Osäkerhet i resultaten | 27 |
| 8.3 | Samlad bedömning av resultaten | 28 |
| 9 | Regler och praxis..... | 29 |
| 9.1 | Den etiska plattformen | 29 |
| 9.2 | Författningstext m.m. | 29 |
| 10 | Referenser..... | 30 |
| | Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. | 32 |

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om begränsad subvention, för följande patientpopulation:

- För akut behandling av migrän söker företaget subvention för patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt.
- Företaget ansöker om att Vydura ska subventioneras vid förskrivning initierad av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.

2 Migrän

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Svenska 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 till en början halvsidig, pulserande och åtföljs av överkänslighet för dofter, ljus och ljud samt illamående och kräkningar. Huvudvärken försämras av fysisk aktivitet eller av huvudskakningar och det krävs ofta sängläge under attackerna. En migränattack kan vara i 4 timmar upp till tre dygn.

Ungefär 20 procent av migränpatienterna har migrän med aura. Aura är ett förstadium som ofta består av synpåverkan såsom tunnelseende och flimmar. En annan auraupplevelse är känslorubbningar som endast drabbar den ena kroppshalvan. Patienter 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 tillståndet migrän med frekvent aura.

Vissa patienter får förkänningar om att en migränattack är på gång några timmar eller upp till två dygn innan huvudvärken börjar. Dessa förkänningar är ofta diffusa och kan visa sig på olika sätt, till exempel 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 sensitisering av smärtreceptorer i kärlväggarna leder till den pulserande smärtan. Till viss del är sjukdomen ärftlig. De vanligaste igångsättande faktorerna är stress, hormonella faktorer, oregelbundna måltider, viss mat och dryck samt sömnbrist.

Det finns idag inga kliniska tester för att diagnosticera migrän, utan i stället används International Headache Society:s kriterier, ICHD, för att bedöma vilken typ av huvudvärk en patient lider av baserat på symptom. Migrän delas in i episodisk migrän och kronisk migrän. Kronisk migrän definieras enligt ICHD-3 (den senaste versionen av ICHD, 3:e utgåvan, 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.

I Sverige har man uppskattat att 12–15 procent av befolkningen har migrän i någon form under någon del av livet [4]. Det genomsnittliga antalet migränattacker var 1,3 per månad för perso-

ner med migrän (n=423) som tillfrågats i en randomiserad studie baserad på den svenska befolkningen [5]. I studien varade attackerna i genomsnitt 19 timmar. Drygt en fjärdedel av patienterna stod för två tredjedelar av det totala antalet attacker.

2.1 Svårighetsgrad för tillståndet

Akut behandling av migrän

WHO rankar svår migrän som den högsta klassen av funktionshinder, tillsammans med sjukdomar som aktiv psykos, svår depression, samtidig förlamning i armar och ben samt obotlig cancer [6]. I WHO:s ”global burden of disease 2015” studie rankas migrän som den sjätte ledande orsaken till funktionshindrande justerade levnadsår (disability adjusted life years, DALY) [7]. Detta beror på bedömningen att svår migrän hör till den högsta klassen av funktionshinder, sjukdomens höga prevalens, samt att patienterna normalt är drabbade under lång tid.

BECOME är en studie genomförd i 18 europeiska länder, inklusive Sverige, som beskriver sjukdomsburden för patienter med svår migrän, definierat som minst fyra migrändagar per månad. I en delrapport var livskvaliteten (mätt med EQ-5D) lägre för patienter ju frekventare migränen var och för patienter som hade sviktat på flera profylaktiska behandlingar [8].

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. Patienter med kronisk migrän hade en skattad livskvalitet på 0,56 [9].

TLV:s diskussion

Aktuell subventionsansökan gäller akut behandling av patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt. Den föreslagna begränsningen inkluderar alla migränpatienter dvs både patienter med episodisk och kronisk migrän. Den sökta patientpopulationen är således väldigt heterogen avseende sjukdomskaraktäristika som till exempel antal migrändagar per månad.

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 studier på livskvalitet.

Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad samt de som har migrän mellan en och sju dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar.

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för *profylaktisk* behandling av migränpatienter (exempelvis dnr 1128/2020):

- Episodisk migrän – låg till medelhög
- Kronisk migrän - hög

Den sökta begränsningen är bred då den inte specificerar närmre till exempel lägsta antalet migrändagar per månad, och TLV ser därför en osäkerhet gällande till vilken patientgrupp läkemedlet främst kommer förskrivas. En av TLV:s kliniska experter uppger att patienter som fallerat triptaner eller där triptaner inte är lämpliga skulle kunna ha mellan en och 20 migrändagar per månad (eller ännu fler). Experten uppger vidare att en patient som har en dag per månad med svår migrän kan uppleva samma totala sjukdomsburda som en patient med 10 dagar med måttlig migrän. Enligt experten är det i hög grad individuellt hur patienten upplever det och vilka ackompanjerande symtom som förekommer. Gällande hälsorelaterad livskvalitet uppger experten att behandlingsnaiva patienter som grupp skulle kunna ha bättre livskvalitet

än patienter som har en viss sjukdomshistorik bakom sig och som inte svarar på standardbehandling.

TLV:s andra kliniska expert uppger att registrering av migrändagar brukar främst användas för att följa upp patienter med kronisk migrän, samt för att ta ställning till profylaktisk behandling. Experten uppger att vid akut behandling av migrän är det ett anfall som man behandlar. Enligt experten pågår ett migränanfall normalt hos de flesta patienter i mindre än 24 timmar. Experten framhåller att de patienter som besöker neurologmottagningar har ofta migränanfall som pågår i mer än 24 timmar, dvs. de har svårare migränanfall. Experten anser att det är rimligt att ha provat minst två olika triptaner innan man överväger andra alternativ. Experten uppger att i tillgängliga studier skiljer sig inte effektstorleken mellan idag registrerade triptaner på ett signifikant sätt. Sannolikheten att en tredje triptan skulle vara effektiv om man inte haft god effekt av två olika triptaner förefaller mycket låg enligt experten. Experten framhåller att hos patienter med svårigheter för peroral behandling är det standard att pröva med nasal beredning av triptan.

Vidare uppger experten att risken att Vydura förskrivs till patienter med färre än två anfall per månad inte är stor om förskrivningen skulle begränsas till neurologer. Experten anser att det inte skulle röra sig om många fler patienter som skulle söka sig till neurologmottagningar för att få Vydura. Denna patientgrupp, som har svårare anfall och som har testat minst två triptaner utan effekt, besöker redan neurologmottagningar idag enligt experten.

TLV anser att begränsningen till minst två anfall per månad i kombination med förskrivningsbegränsningen specificerad i den andra delen av begränsningen ringar in patienter med en medelhög svårighetsgrad. Detta på grund av att det är stor sannolikhet att två anfall per månad motsvarar fyra migrändagar per månad för patienter som besöker neurologmottagningar baserat på expertutlåtande. Den begränsade patientpopulationen blir därmed följande:

- 1. Subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner.*
- 2. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.*

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för patientpopulationen utifrån TLV:s begränsning är medelhög. Detta beror på att patienter med minst två migränanfall per månad som besöker neurologmottagningar har svårare migränanfall, det vill säga migränanfall som pågår mer än 24 timmar, baserat på expertutlåtande.

3 Läkemedlet

Vydura innehåller den aktiva substansen rimegepant (en CGRP-hämmare). Läkemedlet fick centralt godkännande av europeiska kommissionen i april 2022.

3.1 Indikation

Vydura är avsett för

- akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura
- profylaktisk behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst 4 migränanfall per månad.

3.2 Verkningsmekanism

Rimegepant binds selektivt och med hög affinitet till receptorn för human calcitoninrelaterad peptid (CGRP) och motverkar CGRP-receptors funktion.

Sambandet mellan den farmakodynamiska aktiviteten och den/de mekanism/er med vilken/vilka rimegepant utövar sina kliniska effekter är okänt.

3.3 Dosering/administrering

Akutbehandling av migrän

Rekommenderad dos är 75 mg rimegepant vid behov, en gång dagligen.

Migränprofylax

Rekommenderad dos är 75 mg rimegepant varannan dag.

Högsta dos per dag är 75 mg rimegepant.

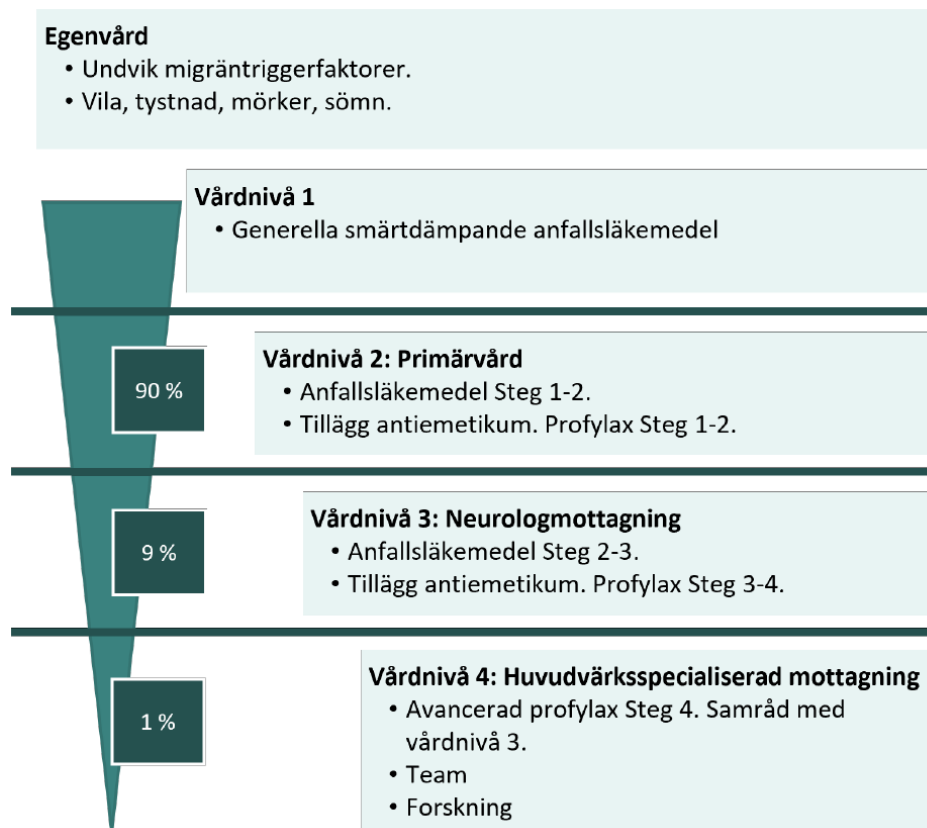
4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Sammanfattningen nedan baseras på behandlingsriktlinjer för migrän från Sveriges regioner 2022 [4].

Innan behandling av migrän inleds bör huvudvärkssituationen kartläggas under minst fyra veckor, bland annat med en huvudvärksdagbok för att förstå hur ofta och hur svår migrän patienten har. Första steget i behandlingen är icke farmakologisk, så som att lära sig hantera migränutlösande faktorer samt övningar i avspänning, fysisk träning och stresshantering.

Majoriteten av individer med migrän återfinns i gruppen egenvård. Dessa individer med lindrig migrän kan i perioder försämrats och behöver då rådgivning via primärvården. Vårdnivå-siffrorna hänvisar till gruppen migränindivider med svår sjukvårdskrävande sjukdom, se *Figur 1*.

Figur 1 Behandlingstrappa och vårdnivåer



Akut behandling av migrän

Vad gäller farmakologisk behandling så är första steget akutbehandling vid migränanfallet. Dessa inkluderar receptfria smärtstillande medel så som acetylsalicylsyra, paracetamol, naproxen och ibuprofen. Om inte dessa har effekt kan patienten prova triptaner. Riktlinjerna framhåller att testa en annan triptan eller beredningsform än den patienten redan har vid otillräcklig effekt eller oacceptabla biverkningar.

TLV:s kliniska expert uppger att vid akut behandling av migrän bör rimegepant användas som tredjehandsalternativ efter smärtstillande medel (paracetamol, NSAID) och triptaner. Detta enligt experten är baserat på graden av effektivitet jämfört med andra existerande behandlingar. Expertens uppger att rimegepant har visats ha sämre effekt än triptaner [10, 11] samt är mycket dyrare än acetylsalicylsyra, paracetamol, NSAID och triptaner.

TLV:s kliniska expert uppger att om migränanfallet inte kan stoppas med förstahandsbehandling och andrahandsbehandling (triptaner) är kontraindicerad eller inte ger effekt kan behandling på sjukhus krävas. Det kan innebära enligt experten rehydrering och elektrolytsubstitution efter prolongerad kräkning, ångestdämpande behandling med bensodiazepiner eller neuroleptika, i.m. (intramuskulär injektion) eller i.v. (intravenös injektion) behandling med NSAID eller paracetamol, upprepad behandling med triptaner (om ingen kontraindikation föreligger) och även intravenös behandling med antiepileptika (såsom levetiracetam eller valproat) eller med intravenösa glukokortikoider. Detta enligt experten är i hög grad individuell, beroende på patientens individuella förutsättningar.

TLV:s kliniska expert uppger vidare att om patienten fortfarande får anfall trots akut behandling skulle man överväga att förebygga med profylaktisk behandling. Moment som ingår i denna värdering enligt experten är bland annat antal anfall per månad, hur svåra de är, vilken profylaktisk behandling det finns/inte finns kontraindikationer för, samt om och hur patienten tolererar en sådan behandling (biverkningar).

Den andra kliniska experten uppger att det inte finns data som visar att Vydura skulle vara effektivt tillsammans med andra CGRP-hämmare. Därför enligt experten torde neurologer vara restriktiva i att skriva ut denna kombination då båda läkemedlen är CGRP-hämmare. Expertens framhåller att vid genombrott av migränanfall hos patienter som står på profylax med en CGRP-hämmare bör den vanliga behandlingstrappan beaktas enligt ovan, dvs i första hand analgetika (paracetamol, NSAID) och i andra hand triptaner.

Europeiska behandlingsriktlinjer uppger att när behandling med triptaner har misslyckats eller hos patienter som snabbt når maximal huvudvärkintensitet eller inte kan ta orala triptaner på grund av kräkningar, kan sumatriptan genom subkutan injektion vara användbart. Riktlinjerna rekommenderar rimegepant som tredjehandsval vid akut behandling efter att behandling med alla tillgängliga triptaner har misslyckats [12].

5 Jämförelsealternativ

För akut behandling av migrän avser företagens subventionsansökan en patientgrupp där behandling med minst två triptaner gett otillräcklig effekt eller inte är lämplig. Företaget uppger att data från Socialstyrelsen visar att behandling med fler än två triptaner inte är särskilt vanligt, cirka 1000 patienter per år enligt företagens uppgifter. Företagets val av jämförelsealternativ är ingen behandling utifrån motiveringen att det inte finns fler läkemedel för akut behandling av migrän att tillgå efter triptaner enligt svenska behandlingsriktlinjer.

TLV:s diskussion

För akut behandling av migrän konstaterar TLV att behandlingsriktlinjer rekommenderar att testa en annan triptan än den patienten redan har vid otillräcklig effekt eller oacceptabla biverkningar. TLV konstaterar baserat på behandlingsriktlinjer och utlåtande från klinisk expert att det inte finns andra alternativ i behandlingstrappan för akut behandling av migrän efter behandling med triptaner. TLV konstaterar även att patienter med minst två anfall per månad som besöker neurologmottagningar med stor sannolikhet får profylaktisk behandling.

TLV:s bedömning: Vid akut behandling av migrän bedömer TLV att inget tillägg till bästa understödande behandling (som profylaktisk behandling) är relevant jämförelsealternativ till Vydura för patienter som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner.

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

| Studierna | Studiedesign | Jämförelsealternativ | Studiepopulation | Utfall |
|---|---|---|----------------------------------|---|
| Effektdata för akut behandling av episodisk migrän | | | | |
| BHV3000-301, 2019 [13] | Randomiserade, dubbelblinda placebo-kontrollerade, singel attack studier ¹ . | Placebo (ingen behandling under de två första timmarna) | Studie 301: 1084 vuxna patienter | Primära utfallsmått: - smärtfrihet 2 timmar efter behandling - frihet från de svåraste symtomen 2 timmar efter behandling. <i>Studien 301, 302, 303 antal patienter som uppnådde:</i> |
| BHV3000-302, 2019 [14] | Rimegepant mot akut behandling av | | Studie 302: 1072 vuxna patienter | |
| | | | Studie 303: 1351 vuxna patienter | |

¹ Singel attack studier menas att man behandlar ett migränanfall under hela studietiden som varade i 12 veckor.

| | | | | |
|-------------------------------|--|--|---|--|
| <p>BHV3000-303, 2019 [15]</p> | <p>måttlig till svår migrän.</p> <p>Patienterna får en dos av rimegepant (75 mg) under hela studietiden som varade i 12 veckor.</p> <p>Beredningsform: Studien 301: tablett Studien 302: tablett Studien 303: frystorkad tablett</p> | | <p>De viktigaste inklusionskriterierna:</p> <ul style="list-style-type: none"> - vuxna som har migrän i minst ett år (med eller utan aura), - har mindre än 15 huvudvärksdagar per månad dvs har episodisk migrän, - hade haft minst två måttlig till svårt migränanfall per månad i tre månader i följd, - patienter som har profylaktisk behandling får fortsätta med behandlingen under studietiden. | <p>Smärtfrihet - 4,9%, 7,6 %, 10,3 % (signifikant förbättring jämfört med placebo)</p> <p>Frihet från de svåraste symtomen – 8,9 %, 12,4 %, 8,3 % (signifikant förbättring jämfört med placebo)</p> <p>Sekundärt utfallsmått som används i den hälsoekonomiska analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - smärtlindring 2 timmar efter behandling <p><i>Effektdata på hela studiepopulationen för studierna 301, 302, 303, antal patienter som uppnådde:</i></p> <p>Smärtlindring – 10,3 %, 15,3 %, 16,1 % (signifikant skillnad kunde inte visas pga. att utfallsmåttet hamnade längre ner i en hierarkisk testning)</p> <p>Sekundärt utfallsmått, företags poolade data från 301, 302, 303 – patienter som fallerat minst två triptaner, antal patienter som uppnådde:</p> <p>Smärtlindring – [----- ----- ----- -----]</p> |
|-------------------------------|--|--|---|--|

Förlängningsstudien

| | | | | |
|-------------------------------|---|--|---|---|
| <p>BHV3000-201, 2022 [16]</p> | <p>Öppen, ej randomiserad, fas 2/3 enarmad studie</p> <p>Utvärdering av säkerhet och tolerabilitet av långtidsanvändning av rimegepant.</p> <p>Studien hade två patientgrupper:</p> <ul style="list-style-type: none"> - den ena gruppen får akut behandling i 52 veckor (vid behov - 75 mg rimegepant en gång per dag) - den andra gruppen profylaktisk behandling av rimegepant (75 mg) en gång varannan dag i 12 veckor. | <p>Patienterna är sina egna kontroller</p> | <p>Akut behandling i 52 veckor: 1023 patienter med 2 – 8 migränanfall per månad</p> <p>468 patienter med 9 – 14 migränanfall per månad</p> <p>Akut + profylaktisk behandling i 12 veckor: 278 vuxna patienter med 4 – 14 migränanfall per månad</p> | <p>Studien hade inga primära eller sekundära utfallsmått. Studien hade följande explorativa utfallsmått:</p> <ul style="list-style-type: none"> - förändring i antalet migrändagar som patienterna behandlades med rimegepant i förhållande till baslinjen. <p>Akut behandling i 52 veckor: <i>Patienter med 2 – 8 migränanfall per månad:</i> antalet migrändagar ökade med 0,1 jämfört med baslinjen</p> <p><i>Patienter med 9 – 14 migränanfall per månad:</i> antalet migrändagar minskade med 0,9 jämfört med baslinjen</p> <p>Akut + profylaktisk behandling i 12 veckor: <i>Patienter med 4 – 14 migränanfall per månad:</i> antalet migrändagar minskade med 2,2 jämfört med baslinjen</p> |
|-------------------------------|---|--|---|---|

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| | | | | |
|--|--|--|--|--|

Studierna 301, 302, 303 för akut behandling av episodisk migrän

Metod

Nedanstående sammanfattning är hämtad från produktresumén för Vydura [17].

Effekten av Vydura som akutbehandling av migrän med eller utan aura hos vuxna har studerats i tre randomiserade, dubbelblinda placebokontrollerade studier (studie 301, 302, 303). Patienterna instruerades att behandla migrän med måttlig till svår smärta. Anfallskuperande läkemedel (som NSAID, paracetamol och/eller antiemetikum) var tillåtna två timmar efter den första behandlingen. Andra former av anfallskuperande läkemedel, t.ex. triptaner, var inte tillåtna förrän 48 timmar efter den första behandlingen. Cirka 14 procent av patienterna tog förebyggande läkemedel mot migrän vid baslinjen. Ingen av patienterna i studie 303 stod samtidigt på förebyggande läkemedel som verkar på signalvägen för kalcitoninrelaterad peptid (CGRP).

De primära utfallsmåtten i studierna var smärtfrihet och frihet från mest besvärande symtom (MBS) två timmar efter behandling. De primära effektanalyserna utfördes på patienter som behandlade migrän med måttlig till svår smärta. Smärtfrihet definierades som en minskning av måttlig eller svår huvudvärk till ingen huvudvärk, och frihet från de svåraste symtomen (mest besvärande symtom, MBS) definierades som frånvaro av MBS enligt patientens egen bedömning (såsom fotofobi, fonofobi eller illamående). Bland patienterna som valde ett MBS var det vanligaste symtomet fotofobi (54 %), följt av illamående (28 %) och fonofobi (15 %).

Ett sekundärt utfallsmått som företaget har använt i den hälsoekonomiska analysen är smärtlindring två timmar efter behandlingen. Smärtlindring definierades som minskad migränsmärta från måttlig eller svår till lindrig eller ingen enligt patientens egen bedömning.

Resultat

I studierna 301, 302 och 303 var andelen patienter som uppnådde smärtfrihet och frihet från MBS när det gått 2 timmar efter en engångsdos statistiskt signifikant högre bland de patienter som fick rimegepant än bland dem som fick placebo, se *Tabell 1*.

För sekundärt utfallsmått smärtlindring kunde en signifikant skillnad inte visas pga. att utfallsmåttet hamnade längre ner vid en hierarkisk testning enligt EMA:s utvärderingsrapport. Företagets analyser visar dock att smärtlindring två timmar efter en engångsdos är statistiskt signifikant högre bland de patienter som fick rimegepant än bland dem som fick placebo, se *Tabell 1*.

Förlängningsstudien 201 – säkerhet och tolererbarhet av långtidsanvändning

Metod

Nedanstående sammanfattning är hämtad från EMA:s utvärderingsrapport för Vydura [18].

Syftet med den öppna fas 2/3 studien 201 [16], genomförd på 103 anläggningar i USA, var att utvärdera säkerhet och tolererbarhet av långtidsanvändning av rimegepant hos migränpatienter.

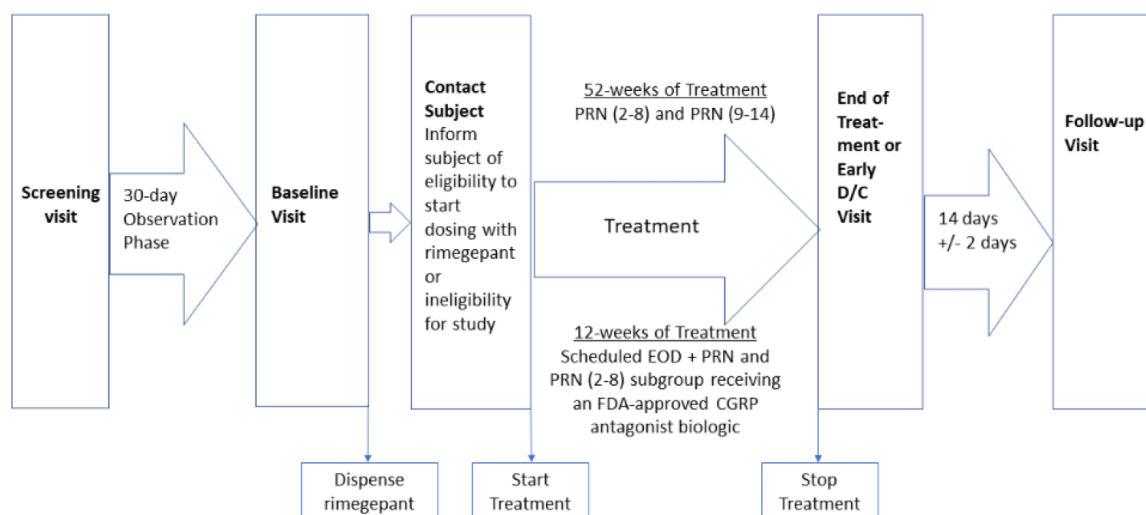
Det fanns inga primära eller sekundära utfallsmått i denna studie. För det explorativa utfallsmåttet i studien analyserades antalet dagar med migränhuvudvärk och svårighetsgraden av migränattacker under den period som patienterna behandlades med rimegepant i förhål-

lande till 30 dagars observationsperiod (OP). Data samlades in med hjälp av elektronisk dagbok. I studie 201 definierades en migrändag som en dag med ett "ja" svar på att ha en migrän utan några ytterligare kvantifieringskriterier i termer av varaktighet.

Efter en 30 dagars observationsperiod inledde patienterna en långtidsbehandling (LTT) med rimegepant 75 mg. Majoriteten av patienterna tilldelades en av två 52-veckors inskrivningsgrupper, där de kunde ta rimegepant vid behov (PRN) för akut behandling av migrän. I en av LTT-inskrivningsgrupperna (som varade i 12 veckor) var försökspersonerna schemalagda att dosera med rimegepant varannan dag (EOD), oavsett om de upplevde migrän eller inte, se *Figur 2*.

Patienterna i studien 201 randomiserades inte utan fördelades i tre olika grupper enligt den självrapporterade historiska frekvensen av migränattacker per månad före inskrivningen i kohorten: PRN (2-8) [N=1033], PRN (9-14) [N=481] och EOD+PRN (4-14) [N=286]. I PRN-grupperna kunde rimegepant tas efter behov (max. 1 tablett 75 mg RPG per dag) under 52 veckor, i EOD+PRN-gruppen, som behandlades i 12 veckor, administrerades rimegepant profylaktiskt EOD plus möjlighet att ta rimegepant på icke schemalagda dagar för akuta attacker. Det fanns ingen information om patienterna hade episodisk eller kronisk migrän innan studiestarten. Antal självrapporterade migränattacker per månad var 4,9 (PRN 2-8-gruppen), 10,8 (PRN 9-14-gruppen), resp. 6,8 i gruppen EOD+PRN (4-14).

Figur 2 Studiedesign för studien 201



Abbreviations: D/C = discontinuation.

Användning av triptaner var inte tillåtet under LTT, men triptaner var tillåtna för behandling av akut migränanfall under observationsperioden (OP). För de 1800 behandlade patienter var det cirka 67 procent som slutförde studien (PRN2-8: 66,1 %, PRN9-14: 56,3 %, EOD+PRN4-14: 85,0 %). Den högre graden av slutförandet i EOD+PRN-gruppen kan bero på att den planerade studielängden för denna grupp endast var 12 veckor, till skillnad från PRN-grupperna med en planerad behandlingstid på 52 veckor. Ungefär hälften av de inkluderade patienterna (51 %) deltog i en av de tidigare rimegepant singelattackstudierna 301/302/303. Eftersom studierna med singelattacker 301/302/303 var placebokontrollerade (1:1 randomisering) har ungefär en fjärdedel av patienterna som rekryterats till studie 201 erfarenhet om akut migränbehandling med rimegepant.

Resultat

Nedanstående sammanfattning är hämtad från EMA:s utvärderingsrapport för Vydura [18].

Explorativ analys av antalet migrändagar under långtidsanvändning (LTT) jämfört med observationsperiod (OP)

Den genomsnittliga totala förändringen från OP under långtidsbehandlingsperioden var -0,5 migrändagar per 4-veckorsintervall för alla patienter i studie 201. Däremot skiljde sig effekten mellan grupperna. I den största gruppen som får akut behandling PRN (2-8) [N=1023] med historiska 2-8 migränattacker per månad ökade det genomsnittliga antalet migrändagar per 4-veckorsintervall med 0,1 jämfört med OP, gruppen som får akut behandling PRN (9-14) [N=481] med historiska 9-14 migränattacker per månad minskade det genomsnittliga antalet migrändagar per 4-veckorsintervall med 0,9 jämfört med OP. För EOD+PRN-gruppen [N=278] minskade det genomsnittliga antalet migrändagar med -2,2 jämfört med OP.

Patienter som samtidigt tar profylaktisk behandling utöver studieläkemedel i studien 201

I de tre grupperna från studien 201 var det 14,0 procent (252/1 800) av patienterna som samtidigt tog profylaktisk behandling utöver studieläkemedel. Den genomsnittliga totala förändringen från OP under långtidsbehandlingsperioden var -0,1 migrändagar per 4-veckorsintervall för denna grupp som samtidigt tar profylaktisk behandling utöver studieläkemedel. I subgruppen PRN (2-8 migränanfall per månad) med samtidig profylaktisk behandling utöver studieläkemedel ökade medelantalet migrändagar med 0,2 under loppet av den 52-veckors öppna behandlingsperioden.

Biverkningar från produktresumén

Den vanligaste biverkningen var illamående vid akutbehandling (1,2 %) och vid migränprofylax (1,4 %). De flesta reaktionerna var lindriga eller måttliga. Överkänslighet, inklusive dyspné och allvarligt hudutslag, förekom hos mindre än 1 procent av de behandlade patienterna.

6.2 Klinisk effekt för utvärderad patientpopulation för akut behandling av migrän

För akut behandling av migrän söker företaget begränsad subvention för patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt.

Företaget har använt det sekundära utfallsmåttet smärtlindring två timmar efter behandling i den hälsoekonomiska analysen.

I de tre kliniska studierna 301, 302 och 303 fanns det en fördefinierad subgrupp av patienter som hade slutat med två eller fler triptanbehandlingar eftersom dessa inte hade fungerat. Företaget har i sin ansökan kommit in med en post hoc-subgruppsanalys som företaget har använt i den hälsoekonomiska modellen. Post hoc-analysen bestod av [-----] av patienter som hade slutat med två eller fler triptaner från de tre poolade kliniska studierna. Den fördefinierade subgruppen och post hoc-subgruppen [-----]. Post hoc-analysen inkluderade [-----]. [-----] mellan den fördefinierade subgruppen och post-hoc analysen innebär att [-----] patienter i de tre kliniska studierna [-----].

Företagets post hoc-subgruppsanalys visade att rimegepant var signifikant bättre än placebo gällande primära och sekundära utfallsmått. Nedan visar andelen patienter som uppnådde effekt jämfört med placebo.

Primära utfallsmått:

Smärtfrihet två timmar efter behandling: [-----]
Frihet från mest besvärande symptom två timmar efter behandling: [-----]

Sekundära utfallsmått

Smärtlindring två timmar efter behandling: [-----]

TLV:s diskussion

Tabell 2 Gradering av osäkerhet i den kliniska evidensen av den relativa effekten för patienter som fallerat triptaner

| Grad av osäkerhet | Akut behandling av migrän |
|-------------------|---|
| Hög | <p>TLV bedömer med stöd av TLV:s kliniska expert att det råder stor osäkerhet att effekten skulle vara upp till tre gånger så stor hos terapiresistenta patienter (patienter som fallerat triptaner) jämfört med genomsnittet för hela studiepopulationen (ITT). TLV:s kliniska expert uppger att terapiresistenta patienter vanligtvis har ett lägre behandlingssvar (i båda behandlingsarmarna).</p> <p>Baserad på osäkerheterna i post hoc-subgruppsanalysen utgår TLV ifrån effektdata för ITT-populationen i den hälsoekonomiska analysen.</p> |

Effektdata för akut behandling av migrän

För *akut behandling av migrän* ansöker företaget om begränsad subvention för patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt.

TLV konstaterar att i företagets hälsoekonomiska analys för akut behandling ingår endast effektdata för episodisk migrän eftersom de pivotala studierna för akut behandling har endast studerat patienter med episodisk migrän.

Vydura är godkänd för akut behandling av migrän vilket inkluderar både episodisk och kronisk migrän. TLV:s kliniska expert uppger att såsom indikationen är formulerad avser den akut behandling av migränanfall oberoende av migräntyp. Den innehåller inte heller någon övre gräns för hur ofta patienten får använda Vydura som akut behandling per månad. Således avser denna indikation akut behandling av migränanfall vid både episodisk och kronisk migrän.

Akuta migränanfall kan variera i svårighetsgrad över tid och gränsen mellan episodisk och kronisk migrän gällande akuta anfall är inte entydig. TLV anser därför att det är rimligt att utvärdera Vydura för hela migränområdet i enlighet med indikationen.

Slutsatser från EMA angående klinisk effekt för akut behandling av migrän

EMA uppger i sin utvärderingsrapport [18] att effekten vid behandling av ett migränanfall är blygsam och konstaterar att evidens för att effekten skulle hålla i sig vid upprepade anfall saknas. Förlängningsstudien 201 utan kontrollarm som undersökte antalet migrändagar hos patienter som får behandling av akut anfall med Vydura under 52 veckor, visade att antalet migrändagar ökade med 0,1 hos den största gruppen PRN (2-8 migränanfall per månad) [N=1023] efter 52 veckor jämfört med observationsperioden (OP) vid studiestart.

Klinisk effekt som används i den hälsoekonomiska analysen

Företaget har använt det sekundära utfallsmåttet som är smärtlindring två timmar efter behandling i den hälsoekonomiska modellen.

För att studera akut behandling av migrän rekommenderar internationella huvudvärksför-
eningen (International Headache Society, IHS) [19] att andelen patienter som uppnår smärt-
frihet vid två timmar, före användning av någon räddningsmedicin, bör vara det primära
utfallsmåttet, med smärtlindring vid två timmar som sekundärt utfallsmått.

Även om smärtlindring efter två timmar rekommenderas som sekundärt effektmått i kliniska
prövningar, i en verklig praxis, skulle en behandling som kan minska smärtintensiteten från
måttlig eller svår till mild eller ingen smärta (dvs. definitionen av smärtlindring) anses vara en
framgång enligt Europeiska huvudvärksföreringen (European Headache Federation, EHF)
[20].

TLV:s kliniska expert uppger att optimal behandlingseffekt definieras objektivt och subjektivt.
Som en objektiv definition skulle man kunna säga att optimal behandlingseffekt är 100 procent
smärtreduktion, alltså fullständig smärtfrihet och frånvaro av andra symtom. Det är dock i
många fall inte realistiskt. Det är därför bättre att låta patienten själv definiera vad som är
optimal behandlingseffekt. Många vill nog säga att det är 100 procent smärtfrihet, medan
andra är nöjda med t.ex. 80 procent eller 60 procent smärtreduktion. Ackompanjerande sym-
tom såsom illamående, ljuskänslighet eller aurasymtom ska helst också reduceras så mycket
som möjligt. Det handlar mycket om förväntningar och behov som kan variera mycket från
patient till patient. Smärtlindring kan vara allt från 1 till 100 procent, och för vissa räcker det
med 50 procent medan andra behöver 80 procent smärtlindring för att kunna fungera i vardagen
med acceptabel livskvalitet.

TLV konstaterar att smärtlindring bedöms vara både kliniskt relevant och av betydelse för pa-
tienterna baserat på Europeiska huvudvärksföreringen och TLV:s kliniska expert. Därmed an-
ser TLV att användningen av det sekundära utfallsmåttet i den hälsoekonomiska analysen är
rimlig.

Klinisk effekt för patienter som fallerat triptaner eller där triptaner anses olämpliga

TLV bedömer att resultat från de pivotala studierna för akut migrän visar att rimegepant san-
nolikt minskar smärta efter två timmars behandling (sekundärt utfallsmått) jämfört med pla-
cebo.

Företaget har kommit in med en post hoc-subgruppsanalys för patienter som får otillräcklig
effekt av triptaner eller där triptaner anses olämpliga. Resultatet visar att den kliniska effekten
som är smärtlindring två timmar efter behandling, är [-----]
[-----] hos hela studiepopulationen. Vidare visar resultaten att för det primära ut-
fallsmåttet, smärtfrihet två timmar efter behandling, är effekten konsekvent (4,9 – 10,3 %) för
ITT-populationen (intention to treat, dvs. hela studiepopulationen) jämfört med subgruppen
som fallerat triptaner (9,8 %), se *Tabell 3*.

Tabell 3 Klinisk effekt för akut behandling av migrän

| | Studie 301: ITT-population | | Studie 302: ITT-population | | Studie 303: ITT-population | | Företagets poolade data från 301, 302, 303 – patienter som fallerat minst två triptaner | |
|--|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|-------------------------------|---------|--|---------|
| | Rime- gepant 75 mg | Placebo | Rime- gepant 75 mg | Placebo | Rime- gepant 75 mg | Placebo | Rime- gepant 75 mg | Placebo |
| Smärtfri två tim- mar efter behand- ling – primärt utfall | | | | | | | | |
| % responders | 19,2 | 14,2 | 19,6 | 12,0 | 21,2 | 10,9 | [---] | [---] |

| | | | | | | | | |
|---|-------|------|-------|------|-------|------|-------|-------|
| | | | | | | | | |
| Skillnad jämfört med placebo (%) | [---] | | [---] | | [---] | | [---] | |
| Smärtlindring 2 timmar efter behandling – sekundärt utfall | | | | | | | | |
| % responders | 56,0 | 45,7 | 58,1 | 42,8 | 59,3 | 43,3 | [---] | [---] |
| Skillnad jämfört med placebo (%) | [---] | | [---] | | [---] | | [---] | |

Företaget uppger att [-----] hos gruppen som fallerat triptaner [-----]. Vidare uppger företaget att [-----].

TLV:s kliniska expert anser att effektdata från den poolade post hoc-analysen för patienter som fallerat triptaner är osäker. Experten menar att vanligtvis visar terapiresistenta patienter ett lägre behandlingssvar i båda behandlingsarmar. [-----].

TLV bedömer att det [-----]. Denna bedömning baseras på följande:

- TLV:s kliniska expert uppger att [-----]
- Företaget har [-----].
- Randomiseringen var [-----]. Resultaten visar [-----].
- Angående sekundära utfallsmått i studierna [-----].

TLV:s bedömning:

Akut behandling av migrän

TLV bedömer med stöd av EMA:s utvärderingsrapport att akut behandling med rimegepant vid migränanfall ger en klinisk effekt. Effekten har av EMA bedömts som blygsam. TLV bedömer att det är osäkert om effekten skulle hålla i sig vid behandling av upprepade anfall då evidens för detta saknas.

TLV bedömer att resultat från de pivotala studierna för akut migrän visar att rimegepant sannolikt minskar smärta efter två timmars behandling (sekundärt utfallsmått) jämfört med placebo.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsöekonomisk analys

Företaget har inkommit med en hälsöekonomisk analys som jämför Vydura med bästa understödande behandling (BSC). Analysen uppskattar hur kostnaderna och nyttan vid akut behandling med Vydura förhåller sig till kostnaderna och nyttan vid behandling med BSC för patienter med episodisk migrän som provat minst två olika triptaner.

Företagets analys bygger på [-----], se Figur 3. [-----]

[-----]. Markovmodellen tillämpar en cykellängd på 48 timmar med en tids-
horisont på [---]. Varje tillstånd är förknippat med kostnader och livskvalitetsvikter. Kostnader
och effekter aggregeras och diskonteras med tre procent årligen.

Figuren sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretessla-
gen (2009:400)

Figur 3 Företagets hälsöekonomiska analys för akut behandling av migrän

TLV:s bedömning: TLV bedömer att företagets generella modellstruktur är rimlig.

7.2 Effektmått

7.2.1 Klinisk effekt

Företaget använder ett sekundärt effektmått (smärtlindring två timmar efter behandling, se avsnitt 6.2) från de kliniska studierna 301, 302 och 303 [13-15] för att dela in den modellerade populationen i responders och non-responders vid slutet av beslutsträdet baserat på den studerade populationen

Effekten som driver företagets analys utgörs av en smärtbana för patienter som genomgår ett migränanfall. Smärtbanan definieras som antal timmar spenderade i olika smärtstadier under ett migränanfall. Smärtbanan vid varje anfall för responders och non-responders i behandlingsarmarna redovisas i *Tabell 4*. Smärtbanan analyseras som timmar spenderade i fyra smärtstadier per 48-timmars cykel. Dessa fyra smärtstadier är ingen smärta, mild smärta, medelsvår smärta, och svår smärta.

Tabell 4 Timmar spenderade i varje smärtstadie per 48-timmars cykel

| Vydura | Responders | | Non-Responders | |
|------------------|------------|-------|----------------|-------|
| | Genomsnitt | SE* | Genomsnitt | SE* |
| Ingen smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Mild smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Medelsvår smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Svår smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| BSC | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Ingen smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Mild smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Medelsvår smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |
| Svår smärta | [---] | [---] | [---] | [---] |

*Standard error (standardfel)

Patienter i Vydura-gruppen som förlorar effekt under simuleringens gång antas få samma smärtlindring som BSC-gruppens non-responders. BSC-gruppen antas förlora behandlings-svar efter [-----] och övergår sedan till smärtbanan för BSC non-responders.

Ingen ökad mortalitet antas på grund av migrän utan enbart bakgrundsmortalitet efter ålder är inkluderad.

TLV:s diskussion

TLV bedömer i likhet med företaget och med stöd av expert att användandet av ett sekundärt effektmått i modellen anses vara relevant och bättre återspeglar användning i klinisk praxis än det primära utfallsmåttet smärtfrihet. TLV gör, likt företaget, bedömningen att effekttorleken från hela studiepopulationen (ITT, intention to treat) är lämplig att använda för att utvärdera effekten.

Vidare bedömer TLV att det föreligger osäkerhet kring effekten av upprepad behandling över tid (se avsnitt 6.2), denna osäkerhet är inte möjlig att justera för med den inkomna modellen och datatillgängligheten. Det är oklart om effekten avtar vid upprepade behandlingar samt hur detta eventuellt skulle påverka resultaten. Dock hanteras denna osäkerhet i viss utsträckning genom att tillämpa en tidshorisont på [---] snarare än att tillämpa en livstidshorisont.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att användandet av ett sekundärt effektmått är relevant.

7.2.2 Hälsorelaterad livskvalitet

I den hälsoekonomiska modellen antas smärtnivå vara drivande för hälsorelaterad livskvalitet och sammanfattas i så kallade kvalitetsjusterade levnadstimmar (QALH). Den hälsorelaterade livskvaliteten beräknas i flera steg. I det första steget summeras antalet timmar med migrän enligt svårighetsgraderna ingen smärta, mild, medel och svår per 48-timmars cykel, se *Tabell 4*. Därefter multipliceras dessa med livskvalitetsvikter från en studie av Stafford *et al.* [21], se *Tabell 5*.

Tabell 5 Livskvalitetsvikter för de olika smärtstadierna i företagens analys

| | Stafford et al. 2012 (EQ-5D) | |
|------------------|---------------------------------|------|
| | Genomsnitt | SE* |
| Svår smärta | -0,20 | 0,14 |
| Medelsvår smärta | 0,53 | 0,12 |
| Mild smärta | 0,66 | 0,35 |
| Ingen smärta | 0,87 | 0,06 |

*Standard error (standardfel)

Summan av QALH per 48-timmars cykel används sedan som utfallsvariabel i en regressionsmodell som justerar QALH för behandlingsarm, respons till behandling, antal migrändagar vid baslinjen och svårighetsgrad av anfall vid baslinjen.

TLV:s diskussion

TLV noterar att livskvalitetsvikterna som ligger till grund för beräkningen av livskvaliteten under ett migränanfall inkluderar negativa vikter, ett tillstånd som motsvarar sämre livskvalitet än död. TLV bedömer att detta är förknippat med stora osäkerheter och riskerar att underskatta patienternas hälsa. Det är TLV rådande praxis att inte tillämpa negativa livskvalitetsvikter i sina hälsoekonomiska utvärderingar. TLV noterar även att stadiet för ingen smärta har en livskvalitetsvikt högre än den för svenska normalbefolkningen.

Med bakgrund av detta har TLV tillfört livskvalitetsvikter från en studie av Xu *et al* [22]. Utifrån begränsade alternativ har denna studie bedömts vara mest lämplig men är förknippat med osäkerheter och anses ej vara direkt överförbar till en svensk kontext. För att göra dessa vikter mer generaliserbara till aktuell kontext har vikterna viktats proportionerligt per stadie baserat på att det smärtfria stadiet motsvarar den svenska oselektade normalbefolkningens livskvalitet [23]. Osäkerhet kvarstår dock i estimaten för smärtstadierna och skillnaderna i livskvalitet mellan de olika stadierna. Exempelvis i Stafford *et al.* [21] uppgår skillnaden mellan stadiet för svår smärta och ingen smärta till 1,07 (-0,20 till 0,87), och i justerade Xu *et al.* till 0,519 (0,44 till 0,959) [22]. Justeringen omöjliggör användandet av resultaten från regressionsanalysen vilket kan introducera en osäkerhet, dock gör TLV bedömningen att detta uppvägs av de mer lämpliga livskvalitetsvikterna. Livskvalitetsvikterna från studien av Xu *et al* [22], samt justerade vikter återfinns i Tabell 6 nedan.

Tabell 6 Livskvalitetsvikter för de olika smärtstadierna i studien av Xu *et al*

| | Xu et al. 2011 (EQ-5D) | | Justerade Xu et al. (EQ-5D) | |
|------------------|---------------------------|------|--------------------------------|-----|
| | Genomsnitt | SE* | Genomsnitt | SE* |
| Svår smärta | 0,44 | 0,13 | 0,311 | 0 |
| Medelsvår smärta | 0,773 | 0,03 | 0,644 | 0 |
| Mild smärta | 0,835 | 0,09 | 0,706 | 0 |
| Ingen smärta | 0,959 | 0,03 | 0,83 | 0 |

*Standard error (standardfel)

TLV:s bedömning: TLV anser att det är ovanligt att beräkna livskvalitet i timmar. Det kan däremot vara relevant för kortvariga smärttillstånd och liknande tillvägagångssätt återfinns i TLV:s tidigare utredningar, se exempelvis ärende dnr 1558/2018. TLV bedömer att livskvalitetsvikterna som företaget använder i sitt grundscenario är förknippade med osäkerheter och riskerar att underskatta patienternas hälsa. TLV har därför tillämpat alternativa livskvalitetsvikter i sitt grundscenario. Mot bakgrund av höga osäkerheter undersöker TLV även påverkan av andra tillvägagångssätt på resultaten i känslighetsanalyser.

7.3 Kostnader

7.3.1 Kostnader för läkemedlet

Företaget har ansökt om ett pris på 396,80 kronor (AUP) per förpackning om 2 tabletter och 1448,50 kronor (AUP) per förpackning om 8 tabletter.

Tabell 7 Ansökt pris för läkemedel efter förpackningsstorlek

| Förpackningsstorlek | Pris per förpackning (AUP) | Pris per enhet (AUP) |
|---------------------|----------------------------|----------------------|
| 2 | 396,80 kr | 198,40 kr |
| 8 | 1448,50 kr | 181,10 kr |

Förpackningsstorleken som inkluderas i företagets analys är två tabletter vilket innebär ett pris per enhet om 198,40 kronor. Vid akut behandling av migrän används en tablett per anfall. Eftersom Vydura ges som akut behandling vid migränanfall beror läkemedelskostnaden per patient och år på antalet migränanfall per månad. Exempelvis varierar läkemedelskostnaden för patienter som har en respektive 20 migränanfall per månad mellan cirka 2 500 kronor och 51 000 kronor per patient och år. Företaget antar i sin analys att patienter har vid baslinje cirka åtta migränanfall per månad, vilket motsvarar 19 046 kronor per patient och år med företagets antagande om enbart användning av de dyrare förpackningarna om 2 tabletter. I modellen inkluderas inga läkemedelskostnader för BSC-armen.

7.3.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Modellen inkluderar sannolikheter per migränanfall för läkarbesök, akutbesök och sjukhusinläggning. Varje typ av händelse är förknippat med en enhetskostnad. Sannolikheter för varje enskild händelse och enhetskostnader redovisas i *Tabell 8* och är inte beroende på behandlingsarm.

Tabell 8 Sannolikheter och enhetskostnader för resursutnyttjande

| | Sannolikhet, procent | Kostnad, SEK |
|-------------------|----------------------|--------------|
| Läkarbesök | [---] | 1 905 kr |
| Akutbesök | [---] | 4 445 kr |
| Sjukhusinläggning | [---] | 12 172 kr |

Modellen inkluderar inte biverkningar av vare sig Vydura eller BSC eftersom mindre än två procent drabbades av biverkningar i de kliniska prövningarna.

7.3.3 Indirekta kostnader

I företagets grundscenario inkluderas inga indirekta kostnader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att de vårdresurser och enhetskostnader som företaget identifierat är rimliga att inkludera i analysen.

Eftersom läkemedelspris per enhet beror på förpackningsstorlek bedömer TLV att det är rimligt att undersöka påverkan av olika enhetspriser och förpackningsstorlekar på de hälsoekonomiska resultaten i känslighetsanalyser.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en analys som uppskattar hur kostnaderna och nyttan vid *akut* behandling med Vydura förhåller sig till kostnaderna och nyttan vid behandling med BSC för patienter som minst provat två triptaner. Företagets grundscenario för *akut* behandling redovisas i stycke 8.2 och företagets känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.2.3.

TLV bedömer att den rimligaste uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY uppgår till 499 859 kr för patienter som tidigare fallerat två triptaner. TLV:s grundscenario redovisas i stycke 8.2 och TLV:s känslighetsanalyser redovisas i stycke 8.2.3.

8.1 Företagets grundscenario

8.1.1 Antaganden i företagets grundscenario (akut behandling)

Företaget har i sitt grundscenario tillämpat följande antaganden:

- Tidshorizonten i modellen är [---].
- Inkluderande av negativa livskvalitetsvikter.
- Patienter i BSC-gruppen tilldelas en placeboeffekt från de kliniska prövningarna som avtar efter [-----].
- Samtliga patienter använder en förpackningsstorlek om två tabletter.

8.1.2 Resultatet i företagets grundscenario

Nedan presenteras företagets grundscenario för behandling med Vydura. Kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår i företagets grundscenario uppgår till cirka 297 000 kronor.

Tabell 9 Resultat i företagets grundscenario, diskonterat där inte annat uppges, SEK

| | Vydura | BSC | Skillnad (ökning/ minskning) |
|--|-----------|----------|------------------------------|
| Läkemedelskostnad | 19 689 kr | 0 kr | 19 689 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 5 282 kr | 8 150 kr | -2 868 kr |
| Kostnader, totalt | 24 971 kr | 8 150 kr | 16 821 kr |
| Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) | 1,21 | 1,15 | 0,06 |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | | | 297 421 kr |

8.1.3 Företagets känslighetsanalyser (akut behandling)

Nedan presenteras ett utdrag från företagets känslighetsanalyser.

Tabell 10 Företagets känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser | | Skillnad i kostnader | Skillnad i QALYs | Kostnad/QALY |
|---|-------|----------------------|------------------|--------------|
| Grundscenariot (grundscenariovärde) | | [---] | [---] | 297 421 kr |
| Ålder [---] | [---] | [---] | [---] | 309 830 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 289 939 kr |
| Proportion kvinnor [---] | [---] | [---] | [---] | 295 353 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 298 036 kr |
| Antal migränanfall vid baslinje [---] | [---] | [---] | [---] | 293 029 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 302 173 kr |
| Proportion med tidigare profylaktisk behandling [---] | [---] | [---] | [---] | 297 421 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 297 421 kr |
| Behandlingsavbrott [--] | [---] | [---] | [---] | 304 807 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 285 380 kr |

8.2 TLV:s grundscenariot

I TLV:s grundscenariot uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till 499 859 kronor.

8.2.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenariot (akut behandling)

TLV gör följande antaganden som skiljer sig från företagets grundscenariot:

- Inga indirekta kostnader.
- Ingen profylaktisk effekt av akutbehandling.
- Inga negativa livskvalitetsvikter, justering av alternativa livskvalitetsvikter har tillämpats.

8.2.2 Resultat i TLV:s grundscenariot (akut behandling)

I TLV:s grundscenariot uppgår kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 500 000 kronor. Resultaten visas i tabell 12 nedan.

Tabell 11 Resultat i TLV:s grundscenariot, diskonterat där inte annat uppges

| | Vydura | BSC | Skillnad (ökning/ minskning) |
|---|-----------|----------|------------------------------|
| Läkemedelskostnad | 19 963 kr | 0 kr | 19 963 kr |
| Övriga sjukvårdskostnader | 5 364 kr | 8 301 kr | -2 937 kr |
| Kostnader, totalt | 25 328 kr | 8 301 kr | 16 821 kr |
| Kvalitetsjusterade levnadsår (QALYs) | 1,42 | 1,38 | 0,03 |
| Kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår | | | 499 859 kr |

8.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

Nedan presenteras TLV:s känslighetsanalyser. Parametrar som har en relativt stor påverkan på resultaten är livskvalitetsvikter och placeboeffektens varaktighet. Alternativa värden för dessa parametrar har en relativt stor inverkan på kostnaden per QALY, särskilt känslighetsanalyserna för livskvalitetsvikterna.

Tabell 12 TLV:s känslighetsanalyser

| Känslighetsanalyser | | Skillnad kostnader (+/-) | Skillnad QA-LYs (+/-) | Kostnad/QALY |
|--|---|--------------------------|-----------------------|--------------|
| Grundscenariot (grundscenariovärde) | | [---] | [---] | 499 859 kr |
| Pris per tablett (utgår från 2 tabletter per förpackning) | Pris per tablett (utgår från 8 tabletter per förpackning) | [---] | [---] | 462 314 kr |
| Behandlingsavbrott [- --] | [---] | [---] | [---] | 481 348 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 524 400 kr |
| Livskvalitet vid behandlingsavbrott ([--- ----]) (Placebo non-responders) | Effekt från placebo all-comers | [---] | [---] | 463 069 kr |
| | Effekt från placebo responders | [---] | [---] | 428 919 kr |
| Förpackningsstorlek (tablett) | [---] | [---] | [---] | 497 377 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 514 751 kr |
| Migränanfall [---] | [---] | [---] | [---] | 511 190 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 498 714 kr |
| Placeboeffekt ([----- ---]) | [---] | [---] | [---] | 352 377 kr |
| | [---] | [---] | [---] | 781 742 kr |
| Livskvalitetsvikter (Xu et al., justerade) | Xu et al. originalvikter | [---] | [---] | 698 257 kr |
| | Stafford et al. med justering för negativa vikter till 0 | [---] | [---] | 364 510 kr |

8.2.4 Osäkerhet i resultaten

Tabell 13 Gradering av osäkerhet för den hälsoekonomiska analysen

| Osäkerhet kring | Bedömning av osäkerhet | Kommentar |
|---|------------------------|---|
| 1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis | | |
| i) upprepad behandling | <i>Medelhög</i> | Osäkerhet föreligger kring effekt vid upprepad behandling. Nuvarande antaganden om konstant effekt över tid kan överskatta den långvariga effekten och därmed underskatta graden av behandlingsavbrott eller underskatta användande av läkemedlet utan effektfördel. |
| ii) antal migränanfall | <i>Hög</i> | Osäkerheter kring fördelningen av antal migränanfall i patientpopulationen förekommer vilket medför en osäkerhet i den uppskattade kostnaden per QALY |
| 2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat | | |
| i) Placeboeffekt | <i>Medelhög</i> | Placeboeffekten: osäkerhet föreligger kring den mest lämpliga varaktigheten av placeboeffekten. En placeboeffekt som varar i [-----] är i linje med tidigare ansökningar i andra länder men en kortare varaktighet är möjlig vilket ger effekten att kostnaden per vunnet QALY minskar. |
| ii) Livskvalitetsvikter | <i>Hög</i> | Livskvalitetsvikter: användandet av alternativa livskvalitetsvikter ökar kostnaden per vunnet QALY. Osäkerheter föreligger fortfarande kring validiteten av tillgängliga estimat för den svenska migränpopulationen. |
| 3. Precision i skattad kostnad per vunnet QALY: samlad bedömning av 1. och 2. | <i>Hög</i> | TLV bedömer att osäkerheten i den uppskattade kostnaden per QALY är hög på grund av osäkerheterna i livskvalitetsvikter, placeboeffektens varaktighet och det faktiska antalet migränanfall i den ansökta populationen. |

8.3 Samlad bedömning av resultaten

För akut behandling av migrän bedömer TLV att den rimligaste uppskattningen av kostnaden per vunnet QALY uppgår till 499 859 kronor för patienter som tidigare fallerat minst två triptaner. TLV har även tagit fram ett flertal känslighetsanalyser som redovisar hur olika antaganden påverkar de hälsoekonomiska resultaten. TLV:s sammanvägda bedömning är att kostnaden per vunnet QALY ligger i nivå med det som TLV vanligtvis finner vara rimlig för tillstånd med medelhög svårighetsgrad. TLV bedömer att resultaten vad gäller kostnaden per QALY är behäftade med hög osäkerhet för den utvärderade patientpopulationen, se avsnitt 8.2.4.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen.

9 Regler och praxis

9.1 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 accepteras när svårighetsgraden är hög, eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

9.2 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.

10 Referenser

- [1] "Svenska huvudvärkssällskapet, Behandlingsrekommendationer," 2021. [Online]. Available: <https://huvudvarkssallskapet.se/migran/>.
- [2] "1177 vårdguiden, Migrän," 2020. [Online]. Available: <https://www.1177.se/Stockholm/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/smarta-och-huvudvark/migran/>.
- [3] "International headache society, The International Classification of Headache Disorders 3rd edition," 2018. [Online]. Available: <https://ichd-3.org/1-migraine/>.
- [4] "Sveriges regioner i samverkan, "Riktlinje för migrän," Nationellt system för kunskapsstyrning, hälso- och sjukvård.," 2022. [Online]. Available: <https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/globalassets/nkk/media/dokument/kunskapsstod/varriktlinjer/riktlinje-for-migran.pdf>.
- [5] Y. W. Woldeamanuel and R. P. Cowan, "Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants," (in eng), *J Neurol Sci*, vol. 372, pp. 307-315, Jan 15 2017, doi: 10.1016/j.jns.2016.11.071.
- [6] "World health organization, Health statistics and information systems. ," 2015. [Online]. Available: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html.
- [7] "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," (in eng), *Lancet*, vol. 386, no. 9995, pp. 743-800, Aug 22 2015, doi: 10.1016/s0140-6736(15)60692-4.
- [8] P. Pozo-Rosich *et al.*, "Burden of Migraine in Patients With Preventive Treatment Failure Attending European Headache Specialist Centers: Real-World Evidence From the BECOME Study," (in eng), *Pain Ther*, vol. 10, no. 2, pp. 1691-1708, Dec 2021, doi: 10.1007/s40122-021-00331-3.
- [9] P. Vo, J. Fang, A. Bilitou, A. K. Laflamme, and S. Gupta, "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," (in eng), *J Headache Pain*, vol. 19, no. 1, p. 82, Sep 10 2018, doi: 10.1186/s10194-018-0907-6.
- [10] C. P. Yang *et al.*, "Comparison of New Pharmacologic Agents With Triptans for Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-analysis," (in eng), *JAMA Netw Open*, vol. 4, no. 10, p. e2128544, Oct 1 2021, doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28544.
- [11] M. Ashina, "Migraine," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 383, no. 19, pp. 1866-1876, Nov 5 2020, doi: 10.1056/NEJMr1915327.
- [12] A. K. Eigenbrodt *et al.*, "Diagnosis and management of migraine in ten steps," (in eng), *Nat Rev Neurol*, vol. 17, no. 8, pp. 501-514, Aug 2021, doi: 10.1038/s41582-021-00509-5.
- [13] "Biohaven Pharmaceuticals, Inc, "A Phase 3, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Safety and Efficacy Trial of BHV-3000 (rimegepant) for the Acute Treatment of Migraine," *Clinical Study Report*, 2019.
- [14] R. B. Lipton *et al.*, "Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 381, no. 2, pp. 142-149, Jul 11 2019, doi: 10.1056/NEJMoa1811090.
- [15] R. Croop *et al.*, "Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial," (in eng), *Lancet*, vol. 394, no. 10200, pp. 737-745, Aug 31 2019, doi: 10.1016/s0140-6736(19)31606-x.
- [16] K. Johnston *et al.*, "Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201)," (in eng), *J Headache Pain*, vol. 23, no. 1, p. 10, Jan 17 2022, doi: 10.1186/s10194-021-01378-5.

- [17] Pfizer, "Produktresumé - Vydura," 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_sv.pdf.
- [18] "European Medicines Agency, "Vydura: EPAR - Public Assessment Report," 2022. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [19] P. Tfelt-Hansen *et al.*, "Guidelines for controlled trials of drugs in migraine: second edition," (in eng), *Cephalalgia*, vol. 20, no. 9, pp. 765-86, Nov 2000, doi: 10.1046/j.1468-2982.2000.00117.x.
- [20] S. Sacco *et al.*, "European Headache Federation (EHF) consensus on the definition of effective treatment of a migraine attack and of triptan failure," (in eng), *J Headache Pain*, vol. 23, no. 1, p. 133, Oct 12 2022, doi: 10.1186/s10194-022-01502-z.
- [21] M. R. Stafford, A. Hareendran, D. S. Ng-Mak, R. P. Insinga, R. Xu, and D. E. Stull, "EQ-5D™-derived utility values for different levels of migraine severity from a UK sample of migraineurs," (in eng), *Health Qual Life Outcomes*, vol. 10, p. 65, Jun 12 2012, doi: 10.1186/1477-7525-10-65.
- [22] R. Xu, R. P. Insinga, W. Golden, and X. H. Hu, "EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine," (in eng), *Qual Life Res*, vol. 20, no. 4, pp. 601-8, May 2011, doi: 10.1007/s11136-010-9783-5.
- [23] K. Burström, M. Johannesson, and F. Diderichsen, "Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D," *Quality of Life Research*, vol. 10, no. 7, pp. 621-635, 2001/08/01 2001, doi: 10.1023/A:1013171831202.

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 (förmånsbegränsning). 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.