

Underlag för beslut om subvention Nämnden för läkemedelsförmåner

Aquipta (atogepant)

Utvärderad indikation

Profylaktisk behandling av patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

FÖRSLAG TILL BESLUT

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Förslag till begränsning

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 neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

Förslag till villkor

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

GRUNDLÄGGANDE UPPGIFTER

Produkt	Aquipta (atogepant), peroral tablett, N02CD07
Patientgrupp som omfattas av den föreslagna subventionen	Patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.
Företagets prognostiserade försäljning	[-----] kronor per år
Trepartsöverläggning	Nej
Sista beslutsdag	25:e januari 2024

ANSÖKTA FÖRPACKNINGAR

Produkt	Styrka	Förp.stl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Aquipta	10 mg	28 tabletter	3 287,87	3 399,88
Aquipta	60 mg	28 tabletter	3 287,87	3 399,88

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Adele Alchahin (medicinsk utredare), Egill Jonsson Bachmann (senior hälsoekonom), Sara Massena (senior medicinsk utredare) 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.

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	
Relevant jämförelsealternativ	CGRP-hämmarna Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab), Emgality (gal-kanezumab) och Vyepti (eptinezumab) är relevanta jämförelsealternativ. De är avsedda till och subventioneras för den patientgrupp som aktuell förmånsansökan avser. Läkemedlen ingår i samma läkemedelsklass samt har av TLV nyligen bedömts vara jämförbara i effekt och till samma kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. TLV har bedömt att det inte föreligger signifikanta skillnader i effekt eller kostnad mellan CGRP-hämmarna.
Relativ effekt och säkerhet	TLV bedömer att det är rimligt att anta att behandlingseffekten är jämförbar vid behandling med atogepant och behandling med erenumab, fremanezumab, gal-kanezumab och eptinezumab för patienter med kronisk migrän. Denna bedömning är behäftad med en viss osäkerhet. Baserat på tillgängligt underlag finns inte tillräcklig evidens för att göra bedömningen att något av läkemedlen skulle ha bättre effekt än övriga. Därför utgår TLV från jämförbar effekt.
Beskrivning av hälsoekonomisk analys	Mot bakgrund av att Aquipta bedöms ha jämförbar effekt med samtliga CGRP-hämmare som ingår i förmånen och är avsedda för behandling av patienter med kronisk migrän, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.
Viktigaste kostnaderna	De viktigaste är läkemedelskostnader och administreringskostnader.
Osäkerheter i hälsoekonomiska analysen av betydelse för beslutet	Den största osäkerheten i kostnadsjämförelsen är kopplad till andelen patienter som antas behöva administreringsstöd med de subkutana CGRP-hämmarna. I TLV:s kostnadsjämförelse antas samtliga patienter få instruktion och stöd vid ett inledande administreringstillfälle men därefter kunna administrera läkemedlet själva.
Resultat av TLV:s hälsoekonomiska analyser	Resultaten i TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Aquipta är densamma eller lägre än behandlingskosten för jämförelsealternativen Ajovy, Aimovig respektive Emgality. För att undersöka hur osäkerheter påverkar resultaten har TLV tagit fram ett flertal känslighetsanalyser. Resultaten visar att behandlingskosten för Aquipta underskrider behandlingskosten för jämförelsealternativen i majoriteten av analyserna. Sammanfattningsvis innebär detta att resultaten bedöms vara relativt robusta mot justeringar i parametrar som anses vara osäkra.
Sammanvägd bedömning	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.

Innehåll

1	Företagets ansökan	1
2	Kronisk migrän	1
3	Läkemedlet.....	2
3.1	Indikation.....	2
3.2	Verkningsmekanism.....	2
3.3	Dosering/administrering.....	2
4	Aktuella behandlingsrekommendationer	2
5	Jämförelsealternativ	3
6	Relativ klinisk effekt och säkerhet	3
6.1	Kliniska studier	3
6.2	Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen.....	6
7	Hälsoekonomi	10
7.1	Beskrivning av hälsoekonomisk analys.....	10
7.1.1	Kostnader för läkemedlet	10
7.1.2	Vårdkostnader och resursutnyttjande	10
8	Resultat av hälsoekonomisk analys	12
8.1	TLV:s grundscenario	12
8.1.1	Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario.....	12
8.1.2	Resultat i TLV:s grundscenario.....	12
8.1.3	TLV:s känslighetsanalyser	12
8.1.4	Osäkerhet i resultaten	13
8.2	Samlad bedömning av resultaten	13
9	Regler och praxis.....	15
9.1	Den etiska plattformen	15
9.2	Författningstext m.m.	15
10	Referenser.....	16
	Bilagor	17
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	17

1 Företagets ansökan

Företaget ansöker om att Aquipta ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning. Ansökan avser endast behandling av ”patienter med kronisk migrän och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller har tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar”. Detta omfattar samma patientgrupp som CGRP-hämmarna Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti subventioneras för.

Den fullständiga subventionsbegränsningen för Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti lyder: ”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 neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän”.

Företaget anser dock att Aquipta bör ”subventioneras vid förskrivning av, eller i samråd med, en neurolog eller läkare verksam på en neurologklinik eller klinik/verksamhet specialiserad i behandling av patienter med kronisk migrän”. Företaget hänvisar till behandlingsriktlinjerna framtagna av Nationellt programområde (NPO) nervsystemets sjukdomar[1] där det framkommer att CGRP-hämmare i undantagsfall kan vara bra att kunna förskrivas i samråd med neurolog. Företaget motiverar att Aquipta inte kräver förskrivning av neurolog med hänsyn till godkännandet, administreringsformen samt att det i produktresumén inte framgår att läkemedlet behöver initieras med hjälp av sjukvårdspersonal. Företaget menar att föreslagen begränsningstext för Aquipta inte påverkar den patientpopulation som utvärderas utan möjliggör förskrivning i enlighet med befintliga migränriktlinjer.

2 Kronisk migrän

Migrän är en kronisk neurologisk sjukdom som karaktäriseras av intermittenta anfall (attack) av halvsidig, pulserande huvudvärk med illamående, kräkningar och överkänslighet för dofter, ljus och ljud. Huvudvärken försämras av fysisk aktivitet eller av huvudskakningar och det krävs ofta sängläge under attackerna. En migränattack kan pågå i upp till tre dygn [2, 3].

Migrän delas in i episodisk migrän och kronisk migrän. Kronisk migrän definieras enligt ICHD-3¹ (den senaste versionen av ICHD) som huvudvärk i minst 15 dagar per månad i mer än tre månader varav minst åtta dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk[4]. 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 en enkätstudie genomförd av Institutet för hälso- och sjukvårdsekonomi (IHE) undersöktes livskvaliteten hos svenska migränpatienter. Med ökade antal migrändagar ökade även livskvalitetsförlusten i jämförelse med normalbefolkningen[5] . Slutligen, i en europeisk studie med 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 [6] . Patienter med kronisk migrän hade en skattad livskvalitet på 0,56. I Sverige beräknas två procent lida av kronisk migrän [7]. Både i Sverige och globalt förekommer migrän i dubbelt så hög utsträckning hos kvinnor än män [3] .

¹ ICHD-3, The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, 2018.

3 Läkemedlet

Aquipta, som innehåller den aktiva substansen atogepant, fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen den 11:e augusti 2023.

3.1 Indikation

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

3.2 Verkningsmekanism

Den aktiva substansen i Aquipta, atogepant, hör läkemedelsklassen kalcitoninogen-relaterade peptid (CGRP) antagonister (CGRP-hämmare). Atogepant fäster vid receptorer (mål) för proteiner som kallas CGRP och amylin-1. Dessa proteiner medverkar vid utvecklingen av migrän. Genom att fästa vid dessa receptorer förhindrar läkemedlet att CGRP och amylin-1 binder till dem. Detta hjälper till att förhindra att migrän uppstår. Den exakta verkningsmekanismen för atogepant vid profylax av migrän är dock fortfarande inte fastställd.

3.3 Dosering/administrering

Den rekommenderade dosen av Aquipta är 60 mg en gång dagligen för den angivna indikationen. Den lägre dosen, 10 mg, ges till patienter med exempelvis nedsatt njurfunktion. Aquipta är en peroral tablett och tas av patienten själv dagligen.

4 Aktuella behandlingsrekommendationer

Följande sammanfattning baseras på Svenska Huvudvärkssällskapets behandlingsrekommendationer och nyligen publicerade riktlinjer för behandling av migrän av Sveriges regioner i samverkan under NPO Nervsystemets sjukdomar [1, 3].

När patienter når en svårare grad av migrän gör man ett tillägg till de konventionella icke-farmakologiska insatser och NSAID (icke steroid antiinflammatoriska läkemedel) preparaten. Tillsättning av profylaktiska behandlingar 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. CGRP-hämmare rekommenderas till patienter med kronisk migrän som har prövat minst två evidensbaserade profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att utvärdera behandlingseffekt. Svenska Huvudvärkssällskapet rekommenderar som minimum att betablockerare alternativt kandesartan plus topiramata skall ha provats, om det ej föreligger kontra-indikationer, innan CGRP-hämmare blir aktuella.

Behandlingen med CGRP-hämmare bör utvärderas regelbundet under de första tre månaderna. Vid uppföljning efter tre månader rekommenderas ställningstagande till fortsatt behandling eller utsättning beroende på behandlingseffekt. Doshöjning kan vara aktuellt vid partiell effekt, om ett sådant dosalternativ är godkänt. Om behandlingen är effektiv kan utsättningsförsök göras efter 12–15 månader via gradvis utglesning av behandlingsintervallet. Onabotulinumtoxin A kan vara ett behandlingsalternativ vid kronisk migrän om två eller fler förebyggande läkemedel har provats men inte har haft effekt eller inte tolererats. Studier saknas idag kring kombinationsbehandling med onabotulinumtoxin A och CGRP-hämmare varför detta inte rekommenderas.

Rådet för nya terapier (NT-rådet) har tidigare publicerat rekommendationer om hur CGRP-hämmarna bör användas i vården. Nationell samverkan för Aimovig, Ajovy och Emgality vid migrän har därefter avslutats och NT-rådets rekommendation har arkiverats 2023-01-20. Hanteringen av läkemedlen har lämnats över till de regionala läkemedelskommittéerna [8].

För att kunna följa effekten av behandlingen ska alla patienter som får CGRP-hämmare registreras i Neuroregistrets huvudvårksregister. Patienter som självregistrerar i PER (patientens egenregistrering) måste bli registrerade i Neuroregistret av vårdgivaren. Behandlingen ska sättas ut om den inte efter tre månader ger en kliniskt meningsfull effekt i samma nivå som minst 30 procent minskat antal migrändagar och/eller dagar med sjukfrånvaro på grund av migrän, minskad intensitet (minst 50 procent) eller mer lättkuperade anfall som inte hindrar planerad aktivitet, det vill säga ökad funktionsnivå. Om behandlingen är effektiv kan utsättningsförsök göras efter 12–15 månader via gradvis utglesning av behandlingsintervallet.

5 Jämförelsealternativ

Företaget hänvisar till TLV:s senaste omprövning av subvention för CGRP-hämmare (dnr: 1615/2022)[9], där TLV bedömde att CGRP-hämmarna inom läkemedelsförmånerna har jämförbar behandlingseffekt hos patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar. Baserat på indikation, verkningsmekanism, behandlingsrekommendationer och befintlig subventionsbegränsning för CGRP-hämmare, menar företaget att Aquipta är förväntat att användas på samma sätt som de godkända och subventionerade, subkutana CGRP-hämmarna Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezymab) och Emgality (galkanezumab). Det finns en fjärde CGRP-hämmare, Vyepti (eptinezumab) som ingår i förmånen och administreras som infusion. Företaget anser inte att det utgör ett relevant jämförelsealternativ med grund att det används för patienter med terapiresistenta vilket utgör en annan patientgrupp än den som Aquipta är tänkt att behandla.

TLV:s diskussion

Val av jämförelsealternativ bygger på det mest kostnadseffektiva av de i Sverige kliniskt relevanta behandlingalternativen. Det finns fyra CGRP-hämmare som tillhandahålls i Sverige idag, Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti.

Alla fyra CGRP-hämmare har liknande verkningsmekanism och blockerar, liksom Aquipta, CGRP-signaleringsvägen. Dessutom har alla fyra exakt samma indikation, nämligen migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Samtliga CGRP-hämmare ingår i läkemedelsförmånerna med samma begränsning och subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar, vilket är patientgruppen som aktuell förmånsansökan avser.

TLV har i år omprövat subventionen för samtliga CGRP-hämmare inom läkemedelsförmånerna (Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti). Den 15 juni 2023 beslöt TLV att sänka priserna på samtliga CGRP-hämmare motsvarande en kostnad per vunnit kvalitetsjusterat levnadsår om 750 000 kronor. TLV bedömde då att det inte föreligger signifikanta skillnader i effekt mellan dessa fyra CGRP-hämmare.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att relevanta jämförelsealternativ till Aquipta utgörs av gruppen CGRP-hämmare som tillhandahålls i dag inom läkemedelsförmånerna (Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti).

6 Relativ klinisk effekt och säkerhet

6.1 Kliniska studier

Det kliniska utvecklingsprogrammet för Aquipta består av en fas II/III dosrespons studie, pivotala effekt/säkerhetsstudier i både episodisk och kronisk population, samt en longitudinell

tolerabilitetsstudie. EMA bedömde att den kliniska redovisningen av data är omfattande och adekvat.

Den kliniska studien som är huvudfokus i denna utredning är fas III-studien PROGRESS, eftersom effekten av atogepant utvärderades i denna studie vid behandling av patienter med kronisk migrän (sammanfattad i tabell 1).

Tabell 1 Sammanfattning över aktuell klinisk studie av atogepant för kronisk migrän

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
PROGRESS[10]	Fas III, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenterstudie. 12 veckors behandlingstid Atogepant gavs 30 mg 2 gånger dagligen eller 60 mg 1 gång dagligen Primärt effektmått: förändring från baslinjen i genomsnittliga migrändagar per månad (MMD) under en 12 veckor behandlingsperiod.	Placebo	Patienter mellan 18–80 år med kronisk migrän - Placebo, n=259 - 30 mg 2 gånger dagligen, n= 257 - 60 mg 1 gång dagligen, n= 262	Behandling med atogepant visade en reduktion i genomsnittliga migrändagar per månad jämfört med placebo. Förändring från baslinjen i genomsnittliga MMD*: Atogepant 60mg en gång dagligen vs placebo: -1,8, KI 95% (-2,9 till -0,8, p= 0,0009). Atogepant 30mg två gånger dagligen vs placebo: -2,4, KI 95% (-3,5 till -1,3, p <0.0001)

*MMD: monthly migraine days (migrändagar per månad). Här tittar man på förändringen i migrändagar per månad från baslinjen.

Metod

Deltagare i PROGRESS hade minst ett års historik av kronisk migrän enligt ICHD-3, med migrän debut innan 50 års åldern. Patienterna hade rapporterat huvudvärks elektroniska dagbok i minst 20 dagar av en 28 dagars period. Patienterna randomiserades 1:1:1 till att behandlas med 30 mg två gånger dagligen, 60 mg dagligen eller placebo. Behandlingsperioden pågick i tolv veckor, och man följde upp vecka 16. Det primära effektmåttet var förändringen i det genomsnittliga värdet av migrändagar per månad över en behandlingsperiod på tolv veckor. Sekundära effektmått var bland annat förändring i genomsnittliga värdet av migränhuvudvärksdagar, akut medicinerings per månad under behandlingsperioden och ≥ 50 procent genomsnittlig reduktion i migrändagar per månad från baslinjen under tolv veckor.

Resultat

Totalt var 88 procent av deltagarna kvinnor och 12 procent män, med en medelålder på 42,1 år. Patienterna hade en bakgrund med 21,4 år av migrän och vid baslinjen var antalet migrändagar per månad i armen 60 mg dagligen, 19,2 migrändagar per månad, 30 mg två gånger dagligen 18,6 migrändagar per månad och placebo 18,9 migrändagar per månad. Av patienterna hade 38 procent haft otillräcklig respons av minst två profylaktiska behandlingar.

Det primära effektmåttet påvisade, med båda dosregimerna av atogepant, en statistiskt signifikant genomsnittlig reduktion av antalet migrändagar per månad under en tolv veckors behandlingsperiod jämfört med placebo (30 mg, två gånger dagligen: -2,4, CI -3,5 till -1,3; p <0,0001. 60 mg, en gång dagligen: -1,8, CI -2,9 till -0,8; p= 0,0009).

Vad gäller de sekundära effektmåtten påvisades under behandlingsperioden en statistiskt signifikant reduktion med minst 50 procent av genomsnittliga migrändagar per månad jämfört

med placebo. Detta uppnåddes av 43 procent av patienterna som fick 30 mg två gånger dagligen (oddskvot: 2,1, KI 1,5 till 3,1, $p=0,0003$) och av 41 procent av patienterna i gruppen som fick 60 mg en gång dagligen (oddskvot: 2,0, KI 1,4 till 3,0, $p=0,0009$). I placebogruppen uppnådde 26 procent av patienterna en reduktion med minst 50 procent respons av genomsnittliga migrändagar per månad.

Även antalet dagar per månad där akut medicinering användes var signifikant lägre med atogepant jämfört med placebo (30 mg, två gånger dagligen: -2,6, KI: -3,6 till -1,6, $p < 0,0001$. 60 mg, en gång dagligen: -2,1, KI: -3,1 till -1,1, $p=0,0009$).

Biverkningar

Biverkningar relaterade till behandlingen, som började, eller försämrades, med eller efter första dosen till dag 30 efter sista dosen rapporterades i studien PROGRESS av 56 procent av de patienter som fick 30 mg två gånger dagligen, av 63 procent av de som fick 60 mg en gång dagligen och av 49 procent av de som fick placebo. I denna studie var de vanligaste biverkningarna ($\geq 5\%$) förstoppning (atogepant 30 mg två gånger dagligen, 11%, och atogepant 60 mg dagligen, 10%) och illamående (atogepant 30 mg två gånger dagligen, 8% och atogepant 60 mg en gång dagligen, 10%). Som jämförelse rapporterades förstoppning av tre procent av patienterna i placebogruppen och illamående hos fyra procent. De flesta biverkningarna bedömdes vara milda. Den vanligaste orsaken som ledde till behandlingsavbrott var illamående (0,4%).

Säkerhetsprofilen för atogepant utvärderades enligt produktresumén hos 2567 patienter med migrän under en tolv månaders period. De vanligaste biverkningarna som rapporterades var illamående (9%), förstoppning (8%) och trötthet/somnolens (5%). Biverkningarna bedömdes vara milda. Den enda biverkningen som rapporterades leda till behandlingsavbrott var illamående (0,4%).

TLV:s diskussion

Resultat från PROGRESS visar att båda dosregimerna är effektiva med signifikanta förbättringar över placebo i samtliga relevanta effektmått. Studiedesign och studielängd i PROGRESS efterliknar kliniska studier som utvärderat andra CGRP-hämmare vid kronisk migrän [11]. Patientpopulationen som inkluderades rekryterades från 16 olika länder motsvarande tre kontinenter. Patientpopulationen hade ett brett åldersintervall och majoriteten var kvinnor. Inkluderade patienter hade svårbehandlad migrän. Patienterna hade lidit av kronisk migrän i många år, hade i genomsnitt cirka 19 migrändagar per månad och ungefär en tredjedel av patienterna hade rapporterat otillräcklig respons av minst två olika profylaktiska behandlingar.

Den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) har bedömt att effekten av atogepant för profylaktisk behandling av migrän är tillräckligt demonstrerad i hela migränspektrumet. Då de vanligaste biverkningarna som orsakas av atogepant enligt EMA är lindriga eller måttliga i svårighetsgrad, konkluderade EMA att säkerhetsprofilen av atogepant är gynnsam. EMA har även bedömt företagets inkomna subgruppsanalys av patienter med behandlingssvikt av andra profylaktiska läkemedel i jämförelse med de som inte haft tidigare profylaktisk behandling. EMA bedömde att det inte råder signifikant skillnad mellan grupperna och att effekten av atogepant kvarstår oavsett tidigare profylaktisk behandlingssvikt. TLV bedömer utifrån vad som framkommer i EMA:s utredningsrapport att studien får anses vara representativ för den ansökta patientpopulationen även om det saknas specifika data från subgruppen som fallerat minst två andra profylaktiska behandlingar.

6.2 Övrigt underlag till stöd för skattning av relativ effekt eller viktiga kliniska parametrar i den hälsoekonomiska analysen

Företaget har inte inkommit med någon direkt jämförande klinisk studie där atogepant utvärderas i relation till de relevanta jämförelsealternativen Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab), Emgality (galkanezumab) och Vyepti (eptinezumab).

Företaget har i stället redovisat en nätverksmetaanalys (NMA) där atogepant jämförs med erenumab, fremanezumab och galkanezumab. Tabell 2 sammanfattar de kliniska studier som ingår i företagets NMA samt deras resultat. I NMA används studien PROGRESS för Aquipta (sammanfattad i tabell 1).

Tabell 2 Sammanfattning över aktuella kliniska studier för Aimovig, Ajovy och Emgality som inkluderats i företagets NMA

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall i respektive studie
Tepper, 2017 [12] (Aimovig)	Fas II, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenter, 12 veckors behandlingstid Erenumab 70mg eller 140 mg en gång per månad Primärt effektmått: genomsnittlig förändring i MMD från baslinjen till vecka 9–12	Placebo	Patienter mellan 18–65 år med kronisk migrän Placebo, n= 286 70 mg, n=191 140 mg, n= 190 Rapporterat behandlingssvikt ≥ 2 profylaktiska läkemedelsklasser	Erenumab administrering resulterade i en statistiskt signifikant relevant reduktion i MMD* jämfört med placebo. Erenumab 70 mg och 140 mg vs placebo: -2,5, 95%, KI (-3,5 till -1,4), p <0,0001).
HALO CM[13] (Ajovy)	Fas III, randomiserad dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenter, 12 veckors behandlingstid Fremanezumab 675mg som startdos och 225 mg en gång per månad (v4, v8) eller 675 mg en gång var tredje månad (gavs vid behandlingsstart och placebo v4, v8) Primärt effektmått: genomsnittlig förändring från baslinjen i MHD**	Placebo	Patienter mellan 18–70 år med kronisk migrän Placebo, n= 375 225mg, n= 379 675mg, n= 376 Ej rapporterat behandlingssvikt av minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar	Fremanezumab administrering resulterade i en statistiskt signifikant reduktion i MMD jämfört med placebo (<u>sekundärt effektmått</u>). 675 mg (var 3:e månad, engångsdos under behandlingstiden, placebo v4, v8): -1,7 +/- 0,4 675 mg första månad, 225mg v4, v8): -1,8 +/- 0,4 p<0,001 för alla effektmått jämfört med placebo.
Bigal [14] (Ajovy)	Fas IIb, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenter, 12 veckor Fremanezumab 225mg en gång per månad	Placebo	Patienter mellan 18–65 år med kronisk migrän Placebo, n= 89 225mg, n= 88	Fremanezumab administrering resulterade i en statistiskt signifikant reduktion i

	Primärt effektmått: genomsnittlig förändring från baslinjen i antalet huvudvärkstimmar till vecka 9–12		Ej rapporterat behandlingssvikt av minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar	MMD jämfört med placebo (<u>sekundärt effektmått</u>): -1,72 (95% CI (-3,7 till -0,2), p=0,041)
REGAIN [15] (Emgality)	Fas III, randomiserad, dubbelblind, placebo-kontrollerad, multicenter. 12 veckor behandlingsperiod Galkanezumab 120mg, med 240mg laddningsdos eller 240mg Primärt effektmått: total förändring från baslinjen i MHD under hela behandlingsperioden	Placebo	Patienter mellan 18–65 år med kronisk migrän Placebo, n= 558 120mg (240 mg laddningsdos), n= 278 240mg, n= 277 Har rapporterat behandlingssvikt av ≥ 2 olika profylaktiska läkemedelsklasser	Galkanezumab administrering resulterade i båda doser i en statistiskt signifikant reduktion i MHD jämfört med placebo: Placebo: -2,7 120mg: -4,8 240mg: -4,6 P <0,001 för varje dos jämfört med placebo

*MMD: monthly migraine days (migrändagar per månad). Här tittar man på förändringen i migrändagar per månad från baslinjen. **MHD: monthly headache days (huvudvärksdagar per månad).

Metod

En systematisk litteraturöversikt genomfördes för att identifiera studier där klinisk effekt, säkerhet och tolerabilitet för befintliga och kommande farmakologiska behandlingar för kronisk migrän studerats. Analysen i NMA grundar sig i en Bayesian metod för att estimeras klinisk effekt, säkerhet och tolerabilitet för varje klinisk studie som uppmätt effekt av CGRP-hämmare, och jämföra dem med varandra. De studier som företaget inkluderat i sin NMA är sammanfattade i tabell 2.

För att mäta eventuell heterogenitet mellan studierna som ingår i NMA:n använde företaget en modell baserat på DIC (deviance information criterion). För att mäta den relativa effekten har två effektmodeller använts: fixed effect (FE) och random effect (RE). Enligt företaget föredras oftast RE i metaanalyser för att få ett bättre estimat på det verkliga värdet med hänsyn till heterogenitet. I företagens NMA används autokorrelation för att bestämma om studierna var korrelerade och representativa. Eftersom skillnaden mellan DIC värdet på FE och RE var mellan tre och fem ansågs de vara jämförbara och därmed använde företaget FE.

De effektmått som utvärderats i företagens NMA var bland annat genomsnittliga förändringen i MMD och reduktion i antalet akut medicinering för migrän (MUD) per månad.

Subgruppsanalyser genomfördes på ålder, kön, ras, BMI vid baslinje, baslinje för migrändagar per månad och huvudvärksdagar per månad.

Resultat

När den genomsnittliga förändringen i MMD jämfördes påvisades en signifikant skillnad mellan atogepant 60 mg jämfört med placebo, men ingen signifikant skillnad jämfört med övriga CGRP-hämmare (Figur 1). Nedan sammanfattas viktiga effektmått från företagens NMA:

Figur 1 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

När atogepant jämförs med andra CGRP-hämmare föreligger ingen signifikant skillnad i effekt att uppnå ≥ 50 procent reduktion i antalet migrändagar per månad (Figur 2).

Figur 2 sekretessbeläggs med stöd av 30 kap. 23 § offentlighet och sekretesslagen (2009:400)

Företagets NMA påvisar inte skillnad mellan behandlingar i andra effektmått som exempelvis huvudvärksdagar per månad, 30 procent respons i förändringen av migrändagar per månad och 50 procent respons i förändringen av migrändagar per månad.

Subgruppsanalyser påvisade ingen signifikant variation med avseende på BMI, ålder, kön, och ras hos deltagarna i studierna som ingår i NMA. Bigal, 2015 har begränsat antal deltagare i studien och visar lägre antal huvudvärksdagar och migrändagar vid baslinjen.

TLV:s diskussion

Förutsättningarna för att kunna genomföra en NMA är att det föreligger likheter i studier som exempelvis randomisering, blindning, studielängd eller design, samt att analysen inkluderar ett flertal studier.

Samtliga studier som är inkluderade i NMA är randomiserade, dubbelblinda och placebokontrollerade som genomförts mellan flera behandlingscenter. Patientpopulationen i samtliga studier är begränsad till patienter med kronisk migrän i åldrarna 18–65 år i Tepper, Bigal och REGAIN studierna, 18–80 år i studien PROGRESS och 18–70 år i studien HALO CM. Samtliga

studier inkluderar en majoritet av kvinnor (mer än 80%). Behandlingsperioden var tolv veckor för samtliga studier.

En migränhuvudvärksdag definierades i samtliga studier utifrån kriterier i ICHD-3. Kronisk migrän definierades i samtliga studier som att man upplever huvudvärk i 15 dagar eller mer per månad, varav minst åtta dagar per månad har en migränkaraktär (i enlighet med ICHD-3). Det var även ett av kriterierna för inklusion i alla studier. Patienterna hade i samtliga studier möjlighet att vid behov använda akut medicinering för att mildra anfallen. Det primära effektmåttet skiljde sig studierna emellan (sammanfattat i tabell 1 och 2). Sammantaget utvärderar studierna effekten genom att mäta förändringen i antalet migrändagar/migräntimmar/migränhuvudvärksdagar per månad jämfört med baslinjen. Antalet migrändagar per månad i baslinjen hos patienterna i studierna varierade mellan 16,0 och 19,4 dagar. Studiernas val av effektmått som prioriterats som primärt effektmått utfall kan bidra till viss heterogenitet. Företagets analys av heterogenitet visade att det inte föreligger stor heterogenitet bland studierna. I företagets NMA genomförs dessutom subgruppsanalyser som säkerställer att det inte råder signifikanta skillnader mellan deltagarna i de olika studierna.

Analysen inkluderar inte subgruppsanalyser på patienter som tidigare misslyckats med profylaktisk behandling. Företaget anger att liknande resultat förväntas hos dessa patienter eftersom det inte finns anledning att tro att behandlingseffekten i denna subpopulation skulle skilja sig mellan de nu tillgängliga CGRP-hämmarna och atogepant. Baserat på EMA:s bedömning antar TLV att den observerade relativa effekten mellan atogepant jämfört med erenumab, fremanezumab och galkanezumab hos patienter med kronisk migrän även gäller för patienter som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller har tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Vidare, i företagets NMA påvisades inga signifikanta skillnader när man undersökte förändringen i genomsnittliga migrändagar per månad, användning av akut medicinering under behandlingsperioden samt en ≥ 50 procent reduktion i migrändagar per månad mellan atogepant jämfört med erenumab, fremanezumab och galkanezumab.

TLV:s bedömning: TLV anser att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier. TLV bedömer dock att studierna i företagets indirekta jämförelse är tillräckligt väl matchade med avseende på både studieupplägg och patientkaraktäristika. Utifrån befintligt underlag bedömer TLV att effekten av atogepant vid behandling av kronisk migrän är jämförbar med behandlingseffekten av CGRP-hämmarna erenumab, fremanezumab och galkanezumab med avseende på studerade kliniska utfallsmått. TLV bedömer att osäkerheten i det av företaget ingivna underlaget är medelhög då resultaten är baserade på en indirekt jämförelse.

Företaget har inte redovisat något underlag som visar effekten av atogepant i relation till eptinezumab. TLV har tidigare bedömt att det inte föreligger signifikanta skillnader i effekt mellan samtliga CGRP-hämmare inom läkemedelsförmånerna (erenumab, fremanezumab, galkanezumab och eptinezumab, dnr 1615/2022). Sammantaget bedömer TLV det rimligt att utgå från att effekten är jämförbar mellan atogepant och samtliga CGRP-hämmare inom läkemedelsförmånerna vid behandling av patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller har tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

7 Hälsöekonomi

7.1 Beskrivning av hälsoekonomisk analys

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse mellan Aquipta och de subkutana CGRP-hämmarna Aimovig, Ajovy och Emgality för vuxna patienter med kronisk migrän. I analysen jämförs kostnader förknippade med respektive behandling under en treårsperiod. Kostnader har diskonterats med tre procent årligen.

TLV:s bedömning: Mot bakgrund av att Aquipta bedöms ha jämförbar effekt med samtliga CGRP-hämmare som är avsedda för profylaktisk behandling av patienter med kronisk migrän, bedömer TLV att det är rimligt att utgå från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen.

TLV bedömer även att en jämförelse mot Aimovig, Ajovy och Emgality är rimlig. Detta eftersom TLV bedömde inom ramen för en omprövning av CGRP-hämmarna (dnr 1615/2022) att samtliga produkter behövde prissänkas för att kostnaden för användningen skulle anses vara rimlig enligt 15 § i förmånslagen. I omprövningen bedömde TLV att samtliga CGRP-hämmare inom förmånen har jämförbar effekt och kostnad, vilket innebär att en jämförelse mot vilken som helst av dessa mot Aquipta är relevant.

7.1.1 Kostnader för läkemedlet

Aquipta

Aquipta tillhandahålls i förpackningar om 28 tabletter á 10 mg respektive 60 mg till ett pris om 3 400 kronor (AUP) per förpackning, oavsett styrka. Enligt produktresumén rekommenderas en tablett á 60 mg en gång dagligen. En lägre dos kan dock tas om patienter har svåra njurproblem, om patienter står på dialys, eller om patienter tar andra läkemedel samtidigt.

Aimovig

Aimovig tillhandahålls i förpackningar om 1 styck förfylld injektionspenna á 70 mg respektive 140 mg till ett pris om 3 350 kronor (AUP) per förpackning. Enligt produktresumén är en dos var fjärde vecka rekommenderat oavsett styrka, vilket motsvarar att en dos tas var 28:e dag. En del patienter kan ha nytta av den högre dosen om 140 mg, men detta påverkar inte beräkningarna av läkemedelskostnader eftersom båda styrkor har samma pris.

Ajovy

Ajovy tillhandahålls i förpackningar om 1 styck förfylld injektionspenna/förfylld spruta á 225 mg till ett pris om 3 641 kronor (AUP) samt förpackningar om 3 stycken injektionssprutor/penner á 225 mg till ett pris om 10 926 kronor (AUP). Enligt produktresumén tas en dos per månad alternativt tre doser var tredje månad, vilket motsvarar att en dos tas var 30:e dag.

Emgality

Emgality tillhandahålls i förpackningar om 1 styck förfylld injektionspenna á 120 mg till ett pris om 3 554 kronor per förpackning. Enligt produktresumén ska en initial laddningsdos om 240 mg tas och därefter fortsätter dosering en gång per månad, vilket motsvarar var 30:e dag.

7.1.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Eftersom Aquipta administreras i tablettform antas inga administreringskostnader förknippas med behandlingen.

För jämförelsealternativen som administreras med subkutan injektion antas ett inledande utbildningstillfälle ges av sjukvårdspersonal, därefter antas samtliga patienter administrerar läkemedlet själva. Företaget har konstaterat att detta anses vara ett konservativt antagande

eftersom det kan finnas en andel patienter som behöver administreringsstöd vid varje administreringstillfälle efter ett inledande utbildningstillfälle. I sitt underlag hänvisar företaget till två expertutlåtanden samt antaganden som tillämpades i NICE utredning av Ajovy².

Kostnaden för utbildningstillfället av subkutan injektion antas vara 1 885 kronor. Kostnaden är hämtad ur prislistan för Södra sjukvårdsregionen från 2023 och motsvarar kostnaden för vårdkontakter inom öppenvården för neurologi. Samma kostnad tillämpades även i TLV:s omprövning av CGRP-hämmarna, se ärende med dnr 1615/2022.

TLV:s diskussion

I TLV:s omprövning av CGRP-hämmarna bedömde TLV att det är rimligt att anta att samtliga patienter administrerar själva efter ett inledande utbildningstillfälle med de subkutana CGRP-hämmarna. Ett sådant antagande bedömdes vara förknippat med lägre osäkerheter än att göra en skattning av vilken andel som är mest sannolik. TLV finner inte anledning att frångå tidigare bedömningar och har därför utvärderat Aquipta med samma antaganden som i omprövningen av CGRP-hämmarna. Samtliga patienter antas därför få instruktion och stöd vid det första administreringstillfället för de subkutana CGRP-hämmarna men därefter kunna administrera läkemedlet själva. TLV undersöker även påverkan av detta antagande i känslighetsanalyser genom att inkludera en andel patienter som behöver stöd vid varje administreringstillfälle efter ett inledande utbildningstillfälle.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att samtliga antaganden avseende i vilken utsträckning en andel patienter eventuellt behöver administreringsstöd vid varje administreringstillfälle med de subkutana CGRP-hämmarna är förknippade med osäkerheter. I TLV:s kostnadsjämförelse antas därför samtliga patienter få instruktion och stöd vid det första administreringstillfället men därefter kunna administrera läkemedlet själva. TLV bedömer att detta antagande är förknippat med lägre osäkerheter än att göra en skattning av vilken andel som är mest sannolik. Bedömningen är även i linje med TLV:s bedömningar i omprövningen av CGRP-hämmarna (dnr 1615/2022).

² NICE utvärdering med referensnummer TA764.

8 Resultat av hälsoekonomisk analys

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskosten för Aquipta är densamma eller lägre än behandlingskosten för jämförelsealternativen Ajovy, Aimovig och Emgality. De viktigaste antagandena i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i avsnitt 8.1.1, resultaten i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i avsnitt 8.1.2 och resultaten i TLV:s känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 8.1.3.

8.1 TLV:s grundscenario

8.1.1 Viktiga antaganden i TLV:s grundscenario

Följande antaganden har tillämpats i TLV:s kostnadsjämförelse:

- För subkutan injektion antas samtliga patienter få ett inledande utbildningstillfälle av vårdpersonal vid det första administreringstillfället.
- För subkutan injektion antas samtliga patienter administrera läkemedlet på egen hand efter det första administreringstillfället.
- För den subkutana CGRP-hämmaren Aimovig tas en dos var 28:e dag.
- För de subkutana CGRP-hämmarna Ajovy och Emgality tas en dos var 30:e dag.
- För Aquipta tas en tablett peroralt en gång dagligen.
- Kostnader har diskonterats med tre procent årligen och en tidshorisont på tre år har tillämpats.

8.1.2 Resultat i TLV:s grundscenario

Resultaten från TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i tabell 3 nedan. Resultaten visar att behandlingskosten för Aquipta är densamma eller lägre än behandlingskosten för jämförelsealternativen Ajovy, Aimovig och Emgality. Resultaten visar skillnad i genomsnittlig behandlingsskostnad per år diskonterat över en tidshorisont på tre år.

Tabell 3 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

	Pris per enhet (AUP)	Doser per år (år 1)	Doser per år (år 2+)	Genomsnittlig behandlingsskostnad per år	Skillnad jämfört mot Aquipta
Aquipta	121,42 kr	365,25	365,25	43 071 kr	
Aimovig	3 350,32 kr	12,00	12,00	43 071 kr	0 kr
Ajovy	3 641,98 kr	13,04	13,04	43 072 kr	-1 kr
Emgality	3 554,29 kr	13,00	12,00	43 234 kr	-163 kr

8.1.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har även tagit fram ett flertal känslighetsanalyser för att undersöka hur olika antaganden påverkar resultaten. Resultaten från känslighetsanalyserna presenteras i tabell 4 nedan. Den parameter som har störst påverkan på resultaten är andelen patienter som antas få administreringsstöd vid varje administreringstillfälle efter ett inledande utbildningstillfälle.

Tabell 4 TLV:s känslighetsanalyser

Känslighetsanalyser		Skillnad i genomsnittliga behandlingskostnader per år jämfört mot Aquipta		
		Aimovig	Ajovy	Emgality
<i>Grundscenario</i>		0 kr	-1 kr	-163 kr
Andel patienter som behöver administreringsstöd efter ett inledande utbildningstillfälle (0%)	1%	-239 kr	-220 kr	-389 kr
	2,5%	-597 kr	-550 kr	-728 kr
	5%	-1 194 kr	-1 099 kr	-1 293 kr
	10%	-2 388 kr	-2 197 kr	-2 423 kr
Kostnad för inledande utbildningstillfälle (1 885 kr)	+10%	-63 kr	-63 kr	-226 kr
	-10%	62 kr	62 kr	101 kr
Andel patienter som får ett inledande utbildningstillfälle (100%)	50%	314 kr	314 kr	151 kr
Diskontering (3%)	0%	18 kr	18 kr	-114 kr
	5%	-12 kr	-12 kr	-194 kr

8.1.4 Osäkerhet i resultaten

Osäkerhet kring	Bedömning av osäkerhet	Kommentar
1. Den hälsoekonomiska analysens återspeglning av förväntad användning i klinisk praxis	Låg	Mot bakgrund av att Aquipta bedöms ha jämförbar effekt med samtliga CGRP-hämmare som ingår i förmånen och är avsedda för behandling av patienter med kronisk migrän, utgår TLV från en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. TLV bedömer att relevanta kostnader har inkluderats i kostnadsjämförelsen.
2. Antaganden/faktorer med stor påverkan på resultat		
i) Andel patienter som behöver administreringsstöd efter ett inledande utbildningstillfälle	Låg	TLV bedömer att antaganden avseende i vilken utsträckning en andel patienter behöver administreringsstöd vid varje administreringstillfälle med de subkutana CGRP-hämmarna förknippas med osäkerheter. I TLV:s omprövning av CGRP-hämmarna (dnr 1615/2022) bedömde TLV att det är rimligt att anta att samtliga patienter administrerar själva efter ett inledande utbildningstillfälle. TLV finner inte anledning att frångå bedömningen. Genom att anta att samtliga patienter administrerar själva efter det inledande utbildningstillfälle anser TLV att osäkerheten i resultaten blir lägre.
3. Precision i kostnadsskillnaden: samlad bedömning av 1. och 2.	Låg	Osäkerheten kring precision i den estimerade kostnadsskillnaden bedöms vara låg. TLV anser att få parametrar förknippas med osäkerheter i analysen och bedömer därför att osäkerheterna i resultaten är låga.

8.2 Samlad bedömning av resultaten

TLV:s kostnadsjämförelse visar att behandlingskostnaden för Aquipta är densamma eller lägre än behandlingskostnaden för jämförelsealternativen Ajovy, Aimovig och Emgality. Resultaten visar skillnad i genomsnittlig behandlingskostnad per år diskonterat över en tidshorisont på tre år.

Den största osäkerheten i analysen är kopplad till andelen patienter som antas behöva administreringsstöd vid varje administreringstillfälle efter ett inledande utbildningstillfälle med de subkutana CGRP-hämmarna. I TLV:s kostnadsjämförelse antas samtliga patienter få instrukt-

ion och stöd vid det första administreringstillfället men därefter kunna administrera läkemedlet själva. TLV bedömer att detta antagande är förknippat med lägre osäkerheter än att göra en skattning av vilken andel som är mest sannolik.

För att undersöka hur osäkerheter påverkar resultaten har TLV även tagit fram ett flertal känslighetsanalyser. Resultaten visar att behandlingskostnaderna för Aquipta underskrider behandlingskostnaderna för jämförelsealternativen i majoriteten av analyserna. Sammanfattningsvis innebär detta att resultaten bedöms vara relativt robusta mot justeringar i parametrar som anses vara osäkra.

Under tidigare utredningar av CGRP-hämmarna Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti identifierade TLV en risk för att även patienter som inte har kronisk migrän kan komma att förskrivas CGRP-hämmare, vilket skulle innebära att kostnaden för användning inte skulle vara rimlig. Denna osäkerhet kvarstår och gäller även Aquipta eftersom Aquipta har utretts av TLV för samma patientgrupp som resterande CGRP-hämmare. För att minska denna risk bedömer TLV att subventionen bör begränsas till förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklirik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. Vidare framgår av riktlinjerna för behandling av migrän att kunskap om och erfarenhet av behandling med CGRP-hämmare bör finnas på vårdenheten där CGRP-hämmare skrivs ut.

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. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor:

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 neurolog eller läkare verksam vid neurologklirik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

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] NPO. "Nervsystemets sjukdomar - Insatsområde migrän." Nationellt stöd för kunskapsstyrning hälso-och sjukvård. <https://www.nationelltklinisktkunskapsstod.se/globalassets/nkk/media/dokument/kunskapsstod/vardriktlinjer/riktlinje-for-migran.pdf> (accessed).
- [2] Vårdguiden. "Migrän." <https://www.1177.se/Stockholm/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/huvudvark-och-migran/migran/> (accessed 2023).
- [3] Huvudvärkssällskapet. "Migrän." Svenska Huvudvärkssällskapet. <https://huvudvarkssallskapet.se/migran/#> (accessed 2023).
- [4] IHS. "Chronic migraine." International Headache Society. <https://ichd-3.org/1-migraine/1-3-chronic-migraine/> (accessed 2023).
- [5] F. Hjalte, Olofsson, S., Persson, U., "Sjukdomsbördan vid migrän i Sveirge - en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet," Institutet för Hälso- och Sjukvårdsekonomi, 2018. [Online]. Available: https://ihe.se/app/uploads/2018/11/IHE-Rapport-2018_4.pdf
- [6] 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.
- [7] (2019). *Migränvård*. [Online] Available: https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/skriftlig-fraga/migranvard_h711219/
- [8] Janusinfo. "Arkiverade rekommendationer." Regionernas samverkansmodell för läkemedel. <https://janusinfo.se/ntradet/samverkanlakemedelstartside/lakemedelordnatinforande/arkiveraderekommendationer.4.5aca7268188422488c124fdb.html> (accessed).
- [9] TLV, "CGRP-hämmarna kvarstår i högkostnadsskyddet till sänkt pris med oförändrad subventionsbegränsning," 2023. [Online]. Available: <https://www.tlv.se/lakemedelsforetag/omprovning-av-lakemedel/arkiv-avslutade-omprovningar-lakemedel/2023-06-19-cgrp-hammarna-kvarstar-i-hogkostnadsskyddet-till-sankt-pris-med-oforandrad-subventionsbegransning.html?query=cgrp>.
- [10] P. Pozo-Rosich *et al.*, "Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial," (in eng), *Lancet*, vol. 402, no. 10404, pp. 775-785, Sep 2 2023, doi: 10.1016/s0140-6736(23)01049-8.
- [11] SBU, "SBU - Effekt av förebyggande behandling med CGRP-hämmare vid migrän," Statens beredning för medicinsk och social utvärdering, 2020. [Online]. Available: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/effekt-av-cgrp-hammare-vid-migran/>
- [12] S. Tepper *et al.*, "Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 16, no. 6, pp. 425-434, Jun 2017, doi: 10.1016/s1474-4422(17)30083-2.
- [13] S. D. Silberstein *et al.*, "Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine," (in eng), *N Engl J Med*, vol. 377, no. 22, pp. 2113-2122, Nov 30 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1709038.
- [14] M. E. Bigal *et al.*, "Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study," (in eng), *Lancet Neurol*, vol. 14, no. 11, pp. 1091-100, Nov 2015, doi: 10.1016/s1474-4422(15)00245-8.
- [15] H. C. Detke, P. J. Goadsby, S. Wang, D. I. Friedman, K. J. Selzler, and S. K. Aurora, "Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study," (in eng), *Neurology*, vol. 91, no. 24, pp. e2211-e2221, Dec 11 2018, doi: 10.1212/wnl.0000000000006640.

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 (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.