

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Emgality (galkanezumab)

Utvärderad indikation

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

Förslag till beslut

Begränsning och villkor

Översikt

Produkten	
Varumärke	Emgality
Aktiv substans	Galkanezumab
ATC-kod	No2CD02
Beredningsform	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
Företag	Eli Lilly Sweden AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2020-10-11
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Migrän
Sjukdomens svårighetsgrad	Episodisk migrän: låg till medelhög Kronisk migrän: hög
Relevant jämförelsealternativ	Aimovig (erenumab) och Ajovy (fremanezumab)
Antal patienter i Sverige	Cirka 3 000 patienter aktuella för behandling med CGRP-hämmare (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[----- -----]
Terapiområdets omsättning per år	Ca 420 miljoner kronor (inkluderar medel vid migrän samt profylaktisk behandling för patienter som hämtat ut akut migränmedicin)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Emgality, injektionspenna	120 mg	1 st	3 980,15	4 106,00

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Mimmi Lövbom (hälsoekonom) och Åsa Levin (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.

Diarienummer: 1128/2020

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut **Begränsning och villkor**

Begränsningstext

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

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

Villkorstext

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

- Migrän karaktäriseras av en kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, illamående, kräkningar, ljus- och ljudkänslighet. Migrän delas in i episodisk och kronisk migrän utifrån antalet migrän- och huvudvärksdagar per månad.
- Läkemedlet Emgality, som innehåller den aktiva substansen galkanezumab, är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.
- Galkanezumab är en monoklonal antikropp som binder till kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP). CGRP är både en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och en kärilvidgande substans som är kopplad till patofysiologin av migrän. Genom att binda till CGRP, förhindrar galkanezumab CGRP att binda till CGRP-receptorn, vilket hämmar dess effekt.
- TLV bedömer att svårighetsgraden för patientgruppen med episodisk migrän är låg till medelhög och att svårighetsgraden för patientgruppen med kronisk migrän är hög.
- TLV bedömer att Aimovig (erenumab) och Ajoyv (fremanezumab) är de kliniskt relevanta jämförelsealternativen till Emgality vid behandling av patienter med migrän. Aimovig och Ajoyv är, liksom Emgality, subkutana CGRP-hämmare indicerade som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.
- Galkanezumab har i kliniska studier visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän.
- Utifrån resultaten från en Bucheranalys företaget kommit in med bedömer TLV att behandlingseffekten av Emgality och Aimovig är jämförbar vid behandling av patienter med kronisk och episodisk migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar. Företaget har inte kommit in med en jämförelse mot fremanezumab. TLV har tidigare utvärderat fremanezumab för samma patientgrupp och

bedömt jämförbar effekt mellan fremanezumab och erenumab. TLV bedömer det rimligt att på gruppnivå anta jämförbar effekt mellan Emgality, Ajovy och Aimovig.

- Eftersom det finns sidoöverenskommelser (vars återbäringsnivåer omfattas av sekretess) mellan regionerna och de företag som marknadsför Aimovig och Ajovy gör TLV en kostnadsjämförelse via företagets hälsoekonomiska modell samt ett gemensamt jämförelsealternativ. TLV:s kostnadsjämförelse görs enbart för patienter med kronisk migrän eftersom Aimovig och Ajovy subventioneras för denna patientgrupp.
- För Emgality uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 546 000 kronor. I TLV:s utredningar av Aimovig (dnr 2469/2019) och Ajovy (dnr 1362/2019) och med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelser uppgick motsvarande kostnader till cirka 557 000 kronor och cirka 505 000 kronor.
- För patienter med episodisk migrän uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka [-----] kronor.
- TLV bedömer att kostnaden för Emgality är rimlig i förhållande till den nytta behandlingen medför för patienter med kronisk migrän som tidigare misslyckats med minst två olika profylaktiska behandlingar.
- Sammantaget bedömer TLV att förutsättningarna i 15 § förmånslagen är uppfyllda för att Emaglity ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsning.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Migrän.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling och svårighetsgrad.....	2
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi	13
3.1	Kostnadsjämförelse mellan Engality, Aimovig och Ajovy	13
3.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	15
4	Resultat	16
4.1	TLV:s kostnadsjämförelse mellan Engality, Aimovig och Ajovy	16
4.2	Budgetpåverkan.....	17
4.3	Samlad bedömning av resultaten	18
5	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	18
5.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	18
5.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder	18
6	Regler och praxis.....	19
6.1	Den etiska plattformen	19
6.2	Författningstext m.m.	19
6.3	Praxis.....	19
7	Sammanvägning.....	20
8	Referenser.....	22
	Bilagor	24
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	24
	Bilaga 2 – Resultat i företagets hälsoekonomiska analyser.....	25

1 Bakgrund

Emgality (galkanezumab) är ett läkemedel som tillhör en klass profylaktiska läkemedel vid migrän, så kallade CGRP-hämmare. Emgality godkändes av den europeiska kommissionen i november 2018. Det finns tre godkända CGRP-hämmare i Sverige: Emgality, Aimovig (erenumab) och Ajovy (fremanezumab). Aimovig och Ajovy ingår i läkemedelsförmånerna med 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.

Rådet för nya terapier (NT-rådet) har i november 2019 publicerat en rekommendation om hur CGRP-hämmarna bör användas i vården [1].

2 Medicinskt underlag

2.1 Migrän

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad från Svenska Huvudvärkssällskapets behandlingsrekommendationer och från Vårdguidens information om migrän [2] [3].

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 pågå i 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 känselrubbingar som endast drabbar den ena kroppshalvan. Man kan också få talsvårigheter eller hörselstörningar innan huvudvärken kommer. Huvudvärken debuterar vanligtvis när auran upphört men kan också komma samtidigt. En och samma patient kan ha omväxlande migränanfall med och utan aura. En lätt ökad risk för hjärninfarkt föreligger hos yngre individer (under 50 år) med 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 istället används International Headache Society:s kriterier, ICHD¹, 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 version av ICHD, 3:e utgåva, vilken publicerades 2018) [4] 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.

¹ ICHD = International Classification of Headache Disorders

Företaget anger att prevalensen av migrän är 11,4 procent baserat på en europeisk studie [5]. Studien rapporterar också att migrän är dubbelt så vanligt hos kvinnor jämfört med män. För kronisk migrän ligger prevalensen globalt på 1,4 till 2,2 procent av befolkningen enligt en systematisk översikt [6]. Det genomsnittliga antalet migränattacker var 1,3 per månad för personer med migrän (n=423) som tillfrågats i en randomiserad studie baserad på den svenska befolkningen [7]. Attackerna varade i genomsnitt i 19 timmar. Drygt en fjärdedel av patienterna stod för två tredjedelar av det totala antalet attacker.

2.2 Läkemedlet

Emgality innehåller den aktiva substansen galkanezumab. Läkemedlet fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen den 14 november 2018.

2.2.1 Indikation

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

2.2.2 Verkningsmekanism

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

2.2.3 Dosering/administrering

Galkanezumab ska injiceras subkutant i buken, låret eller överarmens utsida, eller i glutealområdet. Efter övning kan patienten själv injicera galkanezumab om sjukvårdspersonal anser att det är lämpligt.

Rekommenderad dos är 120 mg galkanezumab injicerat subkutant en gång i månaden, med 240 mg som initial laddningsdos.

Behandlingsnyttan bör bedömas inom tre månader efter behandlingsstart. Utvärdering av behovet om fortsatt behandling ska fattas individuellt för varje patient. Regelbunden utvärdering av behovet av fortsatt behandling rekommenderas därefter.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Följande rekommendationer baseras på Svenska Huvudvärksförbundet's behandlingsrekommendationer från 2017 [2].

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.

Vad gäller farmakologisk behandling så är första steget akutbehandling vid migränanfallet. Dessa inkluderar receptfria smärtstillande medel så som acetylsalicylsyra, paracetamol och ibuprofen. Utöver dessa kan antiinflammatoriska smärtstillande som naproxen och diklofenak läggas till. Om inte dessa har effekt kan patienten prova triptaner.

Profylaktisk behandling rekommenderas till patienter som har frekventa anfall (mer än tre handikappande migränattacker per månad) eller om effekten av akutbehandlingen är otill-

räcklig. I första hand rekommenderas betablockerarna metoprolol och propranolol. Dessa kan enligt rekommendationerna sättas in och följas upp i primärvården. Övriga läkemedel bör förskrivas i samråd med neurolog. I andra hand kan man prova topiramat som även är indicerat för epilepsi, amitriptylin som även är indicerat mot depression, eller kandesartan, en angiotensin II-receptorantagonist som inte är indicerat för migrän utan har indikation för högt blodtryck. Även pizotifen som är en serotoninantagonist vilken kan förskrivas på licens nämns i rekommendationerna.

Dagens profylaktiska läkemedel mot migrän kan orsaka många och i vissa fall ganska svåra biverkningar; exempelvis kan betablockerare orsaka trötthet, minskad fysisk prestationsförmåga, gastrointestinala problem och depression. Dessa läkemedel är också i många fall kontraindicerade för flera olika tillstånd; exempelvis är både betablockerare och topiramat kontraindicerade vid depression, vilket är ett vanligt förekommande tillstånd hos patienter med svår migrän. Topiramat är dessutom teratogen, vilket betyder att det kan orsaka fosterskador och ska därför inte ges till kvinnor i fertil ålder som inte använder en mycket effektiv preventivmetod. En utvärdering av profylaxläkemedlens effekt var 3:e till 6:e månad rekommenderas. Effektiv profylaxbehandling bör reducera antalet migrändagar med minst 50 procent och göra anfallen mildare eller lättare att behandla med akutmedicin.

För patienter med kronisk migrän är även onabotulinumtoxin A indicerat. Patienter bör ha provat minst två men helst tre vanliga profylaktiska behandlingar innan onabotulinumtoxin A övervägs. Onabotulinumtoxin A ges i form av injektioner var 12:e-16:e vecka av vårdpersonal. Utvärdering av effekten ska göras efter två till tre behandlingsomgångar och vid inte övertygande minskning av huvudvärksfrekvens/-intensitet ska behandlingen avbrytas. Vid effekt bör behandlingen glesas ut och försök ska göras för att avsluta behandlingen.

I januari 2019 har Svenska Huvudvärksförbundet publicerat riktlinjer kring införandet av profylaktisk behandling med monoklonala antikroppar som blockerar CGRP-signaleringsvägen vid migrän [8]. CGRP-hämmare rekommenderas till patienter med kronisk migrän som har provat minst två evidensbaserade profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att utvärdera behandlingseffekt. Svenska Huvudvärksförbundet rekommenderar som minimum att betablockerare alternativt kandesartan plus topiramat skall ha provats, om det ej föreligger kontraindikationer, innan CGRP-hämmare blir aktuella. Behandlingen med CGRP-hämmare bör utvärderas regelbundet under de första tre månaderna. Vid uppföljning efter tre månader rekommenderas ställningstagande till fortsatt behandling eller utsättning beroende på behandlingseffekt. Doshöjning kan vara aktuellt vid partiell effekt, om ett sådant dosalternativ är godkänt. Enligt rekommendationerna bör CGRP-hämmare glesas ut till en och en halv månads intervall, därefter två månaders intervall för att slutligen sättas ut om patienten har blivit helt eller nästan helt huvudvärksfri efter 12 till 18 månader.

NT-rådet har publicerat en rekommendation om användning av CGRP hämmare (Aimovig och Ajovy) för patienter med kronisk migrän som misslyckats med behandling av minst två olika profylaktiska läkemedel [1]. Aimovig och Ajovy bedömdes i rekommendationen som medicinskt likvärdiga. Vidare ansåg rådets kliniska experter att dessa läkemedel kan vara av värde i de fall patienten har hög anfallsfrekvens och -intensitet som förhindrar planerade aktiviteter och påverkar arbetsförmågan när andra aktuella förebyggande behandlingar provats. I korthet är NT-rådets rekommendationer:

- att Aimovig och Ajovy kan användas vid kronisk migrän (≥ 15 huvudvärksdagar per månad varav ≥ 8 migrändagar) till patienter som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska behandlingar.
- att Aimovig och Ajovy förskrivas av neurolog alternativt av läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av svår migrän.

- att effekten (minskning i antal månatliga migrändagar) utvärderas efter 3 månader och att Aimovig och Ajovy sätts ut vid utebliven effekt eller om minskningen i antal månatliga migrändagar understiger 30 procent.
- att patienterna registreras och följs upp i Neuroregistret. Patienten ska rapportera in skattning av sina besvär via PER-funktionen (Patientens Egen Registrering).

Behandling med Aimovig och Ajovy kan öka risken för hjärt- och kärlhändelser, och därför ska behandling av patienter över 50 års ålder föregås av genomgång och åtgärder av kardiovaskulära riskfaktorer innan behandlingsstart.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att både Aimovig och Ajovy är subventionerade i Sverige och anser att dessa utgör de mest relevanta jämförelsealternativen till Emgality. Företaget anger vidare att på grund av att Aimovig och Ajovy är subventionerade genom konfidentiella prisavtal så är alternativet att använda bästa understödande behandling som jämförelsealternativ.

TLV:s diskussion

I januari 2019 har Svenska Huvudvärksförbundet publicerat riktlinjer kring införandet av profylaktisk behandling mot migrän med monoklonala antikroppar som blockerar CGRP-signaleringsvägen vid migrän [8]. I denna läkemedelsklass (CGRP-hämmare) tillhandahålls i Sverige idag, förutom Emgality även Aimovig och Ajovy. NT-rådet har publicerat rekommendationer för användning av Aimovig och Ajovy vid profylaktisk läkemedelsbehandling vid kronisk migrän [1].

Alla tre substanserna har liknande verkningsmekanism och blockerar CGRP-signaleringsvägen. Aimovig binder kompetitivt och med hög affinitet till CGRP-receptorn, på samma inbindningsställe som CGRP. Denna inbindning hämmar receptorns aktivering och därmed dess funktion. Ajovy och Emgality binder specifikt till själva CGRP och på det sättet förhindras CGRP att binda till och aktivera sin receptor.

Emgality, Aimovig och Ajovy har exakt samma indikation, nämligen migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Den rekommenderade dosen av Aimovig är 70 eller 140 mg var 4:e vecka. För Ajovy finns två möjliga doseringsregimer, 225 mg en gång i månaden eller 675 mg var tredje månad. För Emgality är den rekommenderade dosen 120 mg en gång i månaden, med 240 mg som initial laddningsdos. Alla tre läkemedlen injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Aimovig (erenumab) och Ajovy (fremanezumab) är de kliniskt relevanta jämförelsealternativen till Emgality vid behandling av patienter med migrän.

2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

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 [9]. 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) [10]. 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 [11].

TLV:s diskussion

Patienter med kronisk migrän har huvudvärk i minst 15 dagar per månad varav minst åtta med migrän. Det är rimligt att anta att detta leder till en stor påverkan på livskvaliteten, något som också stöds av 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 till sju dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar. Spridningen vad gäller påverkan på livskvalitet är därför väldigt stor inom denna grupp.

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

Utöver livskvalitetssänkningen i anslutning till själva anfällen påverkas livskvaliteten av att patienter med frekventa anfall kan ha problem att klara arbete, studera och utföra hushållssysslor. Patienterna kan också drabbas av sociala problem i förhållande till familj och omgivning eftersom migränanfallen kan komma när som helst. Risken att drabbas av ett migränanfall vid olägliga tillfällen kan också göra att patienter undviker att göra saker i livet som de annars skulle göra, så som att resa, skaffa barn eller ta ett visst jobb. I en studie gjord i Sverige av Linde och Dahlof framkom att över hälften av patienterna ansåg att migrän påverkade arbetsförmågan, fritiden och familjelivet negativt [12]. Med frekvent migrän följer dessutom ofta nedstämdhet eller depression, samt sömnstörningar.

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden för kronisk migrän som hög och för episodisk migrän som låg till medelhög (dnr 1558/2018 och 1362/2019).

TLV:s bedömning: TLV bedömer att svårighetsgraden för kronisk migrän är hög. Svårighetsgraden för episodisk migrän bedöms vara låg till medelhög.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för galkanezumab studerades hos vuxna patienter (18-65 år) med migrän i fyra randomiserade, dubbelblindade och placebokontrollerade fas 3-studier. REGAIN [13] studerade effekten av galkanezumab hos patienter med kronisk migrän, EVOLVE-1 [14] och EVOLVE-2 [15], hos patienter med episodisk migrän och CONQUER-studien [16] hos patienter med episodisk migrän eller kronisk migrän som hade misslyckats med behandling med två till fyra olika profylaktiska läkemedel mot migrän under de senaste tio åren.

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
REGAIN (Detke et al. 2018 [13])	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med kronisk migrän. Galkanezumab 120 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=278) Galkanezumab 240 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=277) Placebo (n=558)	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per månad (MHD) för galkanezumab jämfört med placebo
CONQUER (Mulleners et al. 2019 [16])	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med kronisk och/eller episodisk migrän som misslyckats med behandling med 2 till 4 profylaktiska migränläkemedel.	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per

			Galkanezumab 120 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=232) Placebo (n=230)	månad (MHD) för galkanezumab jämfört med placebo
EVOLVE-1 (Stauffer et al. 2018 [14])	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med episodisk migrän. Galkanezumab 120 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=213) Galkanezumab 240 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=212) Placebo (n=433)	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per månad (MHD) för galkanezumab jämfört med placebo
EVOLVE-2 (Skljarevski et al. 2018 [15])	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med episodisk migrän. Galkanezumab 120 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=231) Galkanezumab 240 mg månadsvis, med en startdos på 240 mg (n=223) Placebo (n=461)	Statistisk signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per månad (MHD) för galkanezumab jämfört med placebo

Metod

Det primära effektmåttet genomsnittlig förändring från baslinjen i antal migränhuvudvärksdagar (MHD) per månad var det samma i de pivotala studierna REGAIN, CONQUER, EVOLVE-1 och EVOLVE-2. En migränhuvudvärksdag (MHD) definierades som huvudvärk som definierats av ICHD-3 som migrän eller trolig migrän i minst 30 min med symtom som definierats av ICHD-3 som migrän eller trolig migrän. Med skillnaden att ICHD-3 anger att huvudvärken ska pågå i minst 4 timmar för att definieras som migrän.

Huvudvärk klassades också som migrän om patienten antog det var migrän då anfallet började och där behandling med akut migränspecifik medicinerings gav hjälp. Patienterna hade möjlighet att vid behov använda läkemedel för att mildra anfällen, dock var användning av opioider eller barbiturater begränsade till högst tre dagar per månad. En huvudvärksdag definierades som en dag med huvudvärk som varade minst 30 min.

Kronisk migrän definierades i studierna som minst 15 huvudvärksdagar per månad varav minst åtta migrändagar.

Viktiga sekundära effektmått var minst 50, 75 eller 100 procent minskning av MHD från baslinjen jämfört med placebo och förändring från baslinjen av genomsnittligt antal dagar per månad med samtidig användning av akut migränmedicinerings. Förändring i poäng från ett patientskattat frågeformulär (MSQ²) var ett annat viktigt sekundärt effektmått.

REGAIN

REGAIN [13] var en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie som inkluderade 1 113 vuxna patienter med kronisk migrän.

Patienterna hade minst tre månaders migränhistorik med sjukdomsdebut före 50 års ålder och minst en huvudvärksfri dag per månad de senaste tre månaderna. Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinerings under studien och fick samtidigt stå på ett av de migränförebyggande läkemedlen topiramat eller propranolol (om dosen varit stabil i minst två månader innan studiestart och förblev oförändrad). Exklusionskriterier i studien innefattade

² MSQ = Migraine specific quality of life questionnaire.

bland annat ålder (över 65 år) och tidigare misslyckad behandling med fler än tre profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsklasser. Patienter med psykiatriska tillstånd, tidigare stroke eller beroendeproblematik under de senaste året exkluderades.

Studieupplägget i REGAIN bestod av en screeningperiod, en baslinjeperiod på en månad, en tre månader lång placebokontrollerad behandlingsfas, en nio månader lång öppen studie och en fyra månader lång uppföljningsperiod. Galkanezumab eller placebo administrerades månadsvis under behandlingsfasen, med en startdos på 240 mg för båda behandlingsarmarna.

Patienterna randomiserades 2:1:1 till en av tre grupper: placebo varje månad (n=558), galkanezumab en gång per månad (en startdos på 240 mg och 120 mg därefter, n=278) eller galkanezumab en gång per månad (en startdos på 240 mg och 240 mg därefter, n=277).

Resultat

Vid baslinjen var antal MHD per månad i genomsnitt 19,4 för alla patienter. Båda doseringarna visade en statistiskt signifikant minskning i antal MHD per månad jämfört med placebo (120 mg -4,8, 240 mg -4,6, placebo -2,7, $p < 0.001$). För hela behandlingsperioden på 3 månader visades en statistisk signifikant minskning i andel patienter med ≥ 50 procent och ≥ 75 procent minskning från baslinjen för båda doser av galkanezumab jämfört med placebo. Det var ingen skillnad mellan behandling med galkanezumab jämfört med placebo i andel patienter med 100 procent minskning från baslinjen. En statistisk signifikant skillnad mellan aktiva armar och placebo sågs för minskning i antal MHD per månad vid samtidig användning av akut migränmedicinering och för förändring i poäng från ett patientskattat frågeformulär (MSQ).

CONQUER

CONQUER [16] var en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie som inkluderade 462 vuxna patienter (18 - 75 år) med episodisk eller kronisk migrän som de senaste tio åren misslyckats med behandling av två till fyra olika profylaktiska migränbehandlingar.

Patienterna hade minst ett års migränhistorik med sjukdomsdebut före 50 års ålder och fyra eller fler migränhuvudvärksdagar per månad samt minst en huvudvärksfri dag per månad de senaste tre månaderna. Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinering under studien. Exklusionskriterier i studien innefattade bland annat ålder (över 75 år) och tidigare behandling med CGRP-hämmare.

Studieupplägget i CONQUER bestod av en screeningperiod, en baslinjeperiod på en månad, en tre månader lång placebokontrollerad behandlingsfas och en tre månader lång öppen studie. Galkanezumab eller placebo administrerades månadsvis under behandlingsfasen, med en startdos på 240 mg för den aktiva armen.

Patienterna randomiserades 1:1 till antingen galkanezumab en gång per månad (en startdos på 240 mg och 120 mg därefter, n=232) eller placebo varje månad (n=230). Efter tre månader fick alla patienter behandling med galkanezumab i en tre månader lång öppen studie, patienter som tidigare behandlats med placebo fick en startdos på 240 mg galkanezumab.

Resultat

Vid baslinjen var antal MHD per månad i genomsnitt 13,2 för alla patienter (9,3 för patienter med episodisk migrän och 18,7 för patienter med kronisk migrän). En statistiskt signifikant minskning i antal MHD per månad visades för alla patienter (galkanezumab -4,1, placebo -1,0, $p < 0.001$), patienter med episodisk migrän (galkanezumab -2,9, placebo -0,3, $p < 0.001$) och patienter med kronisk migrän (galkanezumab -5,9, placebo -2,2, $p < 0.001$) som behandlades med galkanezumab jämfört med placebo.

För hela behandlingsperioden på 3 månader visades en statistisk signifikant minskning i andel patienter med ≥ 50 procent och ≥ 75 procent minskning från baslinjen för galkanezumab jämfört med placebo för patienter med episodisk migrän och kroniska migrän. Det var ingen skillnad mellan behandling med galkanezumab jämfört med placebo i andel patienter med 100 procent minskning från baslinjen. En statistisk signifikant skillnad mellan galkanezumab och placebo sågs för minskning i antal MHD per månad vid samtidig användning av akut migränmedicinering och för förändring i poäng från ett patientskattat frågeformulär (MSQ).

EVOLVE-1 och EVOLVE-2

EVOLVE-1 [14] och EVOLVE-2 [15] var randomiserade, dubbelblindade fas III-studier som studerade effekten av galkanezumab jämfört med placebo hos patienter med episodisk migrän. EVOLVE-1 utfördes på kliniker i Nordamerika och EVOLVE-2 utfördes på kliniker i USA, Europa, Sydamerika och Asien.

Båda studierna har identiska studieupplägg som bestod av en screeningperiod, en baslinjeperiod på en månad, en sex månader lång placebokontrollerad behandlingsfas och en fyra månader lång öppen studie. Galkanezumab eller placebo administrerades månadsvis under behandlingsfasen, med en startdos på 240 mg för den aktiva armen.

Patienterna hade minst ett års migränhistorik med sjukdomsdebut före 50 års ålder och 4 till 14 migränhuvudvärksdagar per månad samt minst två migränhuvudvärksdagar under screeningperioden. Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinering under studien. Exklusionskriterier i studierna innefattade bland annat ålder (över 65 år), tidigare misslyckande med tre eller fler olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar och tidigare behandling med CGRP-hämmare.

Patienterna randomiserades 2:1:1 till en av tre grupper: placebo varje månad (n=433, EVOLVE-1; n=461, EVOLVE-2), galkanezumab en gång per månad (en startdos på 240 mg och 120 mg därefter, n=213, EVOLVE-1; n=231, EVOLVE-2) eller galkanezumab en gång per månad (en startdos på 240 mg och 240 mg därefter, n=212, EVOLVE-1; n=223, EVOLVE-2).

Det primära effektmåttet bestod i att utvärdera om åtminstone en av de två olika doseringarna var överlägset placebo i genomsnittlig förändringen av MHD från baslinjen under behandlingsperioden på sex månader.

Resultat

Vid baslinjen var antal MHD per månad i genomsnitt 9,1 för alla patienter i båda studierna. Båda doseringarna visade en statistiskt signifikant minskning i antal MHD per månad jämfört med placebo, för EVOLVE-1 (120 mg -4,7, 240 mg -4,6, placebo -2,8, $p < 0.001$) och EVOLVE-2 (120 mg -4,3, 240 mg -4,2, placebo -2,3, $p < 0.001$).

För hela behandlingsperioden på sex månader visades en statistisk signifikant minskning i andel patienter med ≥ 50 procent, ≥ 75 procent och 100 procent minskning från baslinjen för båda doser av galkanezumab jämfört med placebo. En statistisk signifikant skillnad mellan aktiva armar och placebo sågs för minskning i antal MHD per månad vid samtidig användning av akut migränmedicinering och för förändring i poäng från ett patientskattat frågeformulär (MSQ).

Biverkningar

Rapporterade biverkningar som beskrivits i produktresumén vid de två doseringarna (120 mg/240 mg galkanezumab), utifrån de kliniska studierna var smärta vid injektionsstället (10,1 %/11,6 %), reaktioner vid injektionsstället (9,9 %/14,5 %), yrsel (0,7 %/1,2 %), förstoppning (1,0 %/1,5 %), klåda (0,7 %/1,2 %) och urtikaria (0,3 %/0,1 %). De flesta reaktionerna var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Färre än 2,5 procent av patienterna i dessa studier avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

Långtidseffekt

Nedanstående sammanfattning är hämtad från produktresumén. ”Behandlingseffekten kvarstod i upp till 1 år i en öppen studie i vilken patienter med antingen episodisk eller kronisk migrän (med ett genomsnitt vid baslinjen på 10,6 MHD i månaden) fick galkanezumab 120 mg/månaden (med en startdos på 240 mg) eller galkanezumab 240 mg/månad [17]. 77,8 procent av patienterna genomförde hela behandlingsperioden. Total genomsnittlig minskning från baslinjen av antalet MHD per månad utslaget på hela behandlingsfasen var 5,6 dagar i 120 mg-gruppen och 6,5 dagar i 240 mg-gruppen. Över 72 procent av patienterna som genomförde hela studien rapporterade en 50-procentig minskning av MHD efter 12 månader. Enligt sammanslagna data från EVOLVE-1 och EVOLVE-2 kvarstod en ≥ 50 -procentig respons från månad 1 till månad 6 hos patienterna som behandlades med galkanezumab, jämfört med hos 8 procent av patienterna som fick placebo ($p < 0,001$).”

TLV:s diskussion

Studieupplägg och val av effektmått i REGAIN, CONQUER, EVOLVE-1 och EVOLVE-2-studierna anses av TLV vara relevanta för bedömning av galkanezumabs kliniska effekt och relevans.

Då vissa patienter exkluderades från de kliniska studierna är generaliserbarheten av resultaten för hela patientpopulationen av den sökta indikationen begränsad. Patienter äldre än 75 år och patienter med hög risk för kardiovaskulära händelser uteslöts från de fyra centrala studierna. Migränpatienter löper högre risk för ischemiska kardiovaskulära händelser och har en ökad samsjuklighet av kardiovaskulära sjukdomar jämfört med befolkningen i övrigt [18].

Galkanezumab är avsett för profylax vid migrän och förväntas därför användas som en kontinuerlig behandling i månader eller till och med år. I galkanezumabs kliniska utvecklingsprogram ingick en långtidsstudie där patienter behandlades under en period på upp till 1 år [17]. Denna långtidsstudie inkluderade dock inte en placebokontroll, vilket till viss del begränsar giltigheten av bedömningar av behandlingseffekten i denna studie.

Behandling med galkanezumab, med båda de studerade doseringarna, har i kliniska studier visats signifikant minska antalet månatliga migränhuvudvärksdagar (primärt effektmått) hos patienter med kronisk eller episodisk migrän. Effekten observerades redan en vecka efter den första dosen. Galkanezumabs effekt på att minska frekvensen och bördan av migränssymtom bedöms av TLV, i enlighet med EMA, som kliniskt relevant. Ingen effektskillnad föreligger mellan de olika doseringsregimerna som utvärderats i de kliniska studierna.

Medelvärdet av minskningen av antal dagar med migrän i studierna är blygsam, medan andelen patienter med minst 50 procent minskning av dessa dagar är relativt stor (28 till 62 procent). Det betyder att en stor andel av patienterna har en obetydlig effekt, eller ingen effekt alls av behandlingen. Därför är det viktigt att patienter som sätts in på galkanezumab följs upp och att behandlingen avbryts efter tre månader om ingen tydlig minskning av antalet migrändagar setts.

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

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Emgality (galkanezumab) och kliniskt relevanta jämförelsealternativ har företaget kommit in med en indirekt jämförelse som studerar indirekta relativa skillnader i effekt mellan galkanezumab och erenumab vid [-----].

Metod

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta studier till den indirekta analysen. Företagets beskrivning av litteraturgenomgången följer PRISMA-rekommendationerna för rapportering av systematiska litteraturgenomgångar och metaanalyser [19]. Jämförelserna har gjorts i enlighet med Bucher metoden [20] med en gemensam placeboarm.

Studiedata med nedan beskrivna effektmått användes i den indirekta jämförelsen:

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

För galkanezumab ingick studierna [-----]. För erenumab ingick studierna [-----]. De ingående studierna för erenumab beskrivs kortfattat i nedanstående tabell. Patienter har [-----].

Tabell 2 Sammanfattning över kliniska studier för erenumab som ingår i den indirekta jämförelsen

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studie-population	Utfall
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

[-----]. [-----]. I erenumab studierna [-----]. Företaget [-----]. Vidare anges att [-----]. Baserat på detta [-----].

[-----]

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

Resultat

Den indirekta jämförelsen visar att förändring från baslinjen [-----]
-----]
-----] se tabell 3 nedan.

För patienter [-----]
-----]
-----] se tabell 4 nedan.

Tabell 3 Summering av resultat från de indirekta jämförelserna [-----]

Jämförelse	Förändring från baslinjen [-----] -----]	Förändring från baslinjen [-----] -----] -----]
Galkanezumab 120 mg vs erenumab 70 mg	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
Galkanezumab 120 mg vs erenumab 140 mg	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

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

Tabell 4 Summering av resultat från de indirekta jämförelserna [-----]

Jämförelse	Förändring från baslinjen [-----] -----]	Förändring från baslinjen [-----] -----] -----]
Galkanezumab 120 mg vs erenumab 70 mg	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]
Galkanezumab 120 mg vs erenumab 140 mg	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[-----]

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

Känslighetsanalyser har gjorts för att uppskatta robustheten av resultaten i den indirekta jämförelsen. Bland annat för att det [-----]
-----]
-----].

[-----]
-----]. [-----]
-----].

TLV:s diskussion

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

TLV bedömer att det finns skillnader i de ingående studierna i Bucheranalysen, vilket också påverkar resultaten. Bucheranalysen visar att [-----] mellan behandling med galkanezumab och erenumab. De ingående studierna var tillräckligt lika avseende studieupplägg och patientkarakteristika för att utföra en indirekt jämförelse med Buchermetoden. Sammantaget tyder den indirekta jämförelsen av effekt- och säkerhetsdata för galkanezumab och erenumab jämfört med placebo, att [-----] observerats.

Med det underlag TLV tagit del av bedömer TLV att jämförbar effekt föreligger mellan behandling med galkanezumab (120 mg månadsvis) och behandling med erenumab (70 mg eller 140 mg var 4:e vecka) vid behandling av patienter med episodisk eller kronisk migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar. Denna bedömning är behäftad med osäkerhet. Det kan vara så att behandlingseffekten av galkanezumab är något bättre eller något sämre jämfört med erenumab men det mest troliga, utifrån det underlaget TLV tagit del av, är att de är jämförbara.

Företaget har inte kommit in med en jämförelse mot fremanezumab. TLV har tidigare utvärderat fremanezumab för samma patientgrupp och bedömt jämförbar effekt mellan fremanezumab och erenumab. TLV bedömer det rimligt att på gruppnivå anta jämförbar effekt mellan CGRP-hämmarna galkanezumab, fremanezumab och erenumab.

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

TLV har tidigare bedömt jämförbar effekt mellan fremanezumab och erenumab för samma patientgrupp (dnr 1362/2019).

TLV bedömer sammantaget jämförbar effekt mellan galkanezumab och de övriga två CGRP-hämmarna, fremanezumab och erenumab.

3 Hälsoekonomi

Enligt TLV:s bedömning är Aimovig och Ajovy de relevanta jämförelsealternativen till Emgality och effekten mellan dessa bedöms av TLV som jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar.

I samband med subventionsansökan för Aimovig (dnr 1558/2018) och Ajovy (dnr 1362/2019) tecknades sidoöverenskommelser mellan regionerna och företagen som marknadsför respektive läkemedel. Återbäringsnivåerna i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess, varför informationen inte kan tillföras detta ärende. TLV kan därför inte genomföra en jämförelse där behandlingskostnaderna av Emgality jämförs med den faktiska behandlingskostnaderna³ för Aimovig och Ajovy. TLV kan däremot göra en kostnadsjämförelse via resultaten i företagens hälsoekonomiska modeller, genom att använda ett gemensamt jämförelsealternativ. På så sätt kan TLV göra en bedömning som tar hänsyn till de sidoöverenskommelser som tillfördes ärendet för Aimovig och ärendet för Ajovy.

TLV har tidigare tillämpat detta tillvägagångssätt i utredningen av Verzenios (dnr 503/2019), Braftovi och Mektovi (dnr 2740/2018 och 2739/2018) samt Kiszali (dnr 1781/2017) och Ajovy (1362/2019).

3.1 Kostnadsjämförelse mellan Emgality, Aimovig och Ajovy

Företaget har kommit in med hälsoekonomiska analyser för patienter med kronisk migrän, episodisk migrän och en subgrupp av patienter med episodisk migrän (8-14 migrändagar per månad). Företaget framhåller emellertid att Emgality endast är kostnadseffektivt för patienter med kronisk migrän och föreslår därför en begränsning till denna patientgrupp. Resultatet av företagets analyser redovisas i bilaga 2.

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

TLV har utvärderat Aimovig och Ajovy för vuxna patienter med migrän som misslyckats med två eller fler profylaktiska behandlingar (dnr 1558/2018 samt dnr 2469/2019 och dnr 1362/2019). Med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelserna bedömde TLV att kostnaden för Aimovig och Ajovy var rimlig i förhållande till nyttan vid behandling av vuxna patienter med kronisk migrän som misslyckats med två eller fler profylaktiska behandlingar. Eftersom effekten av Emgality, Aimovig och Ajovy bedöms jämförbar kan TLV, baserat på resultatet i kostnadsjämförelsen, bedöma om kostnaden för Emgality är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger.

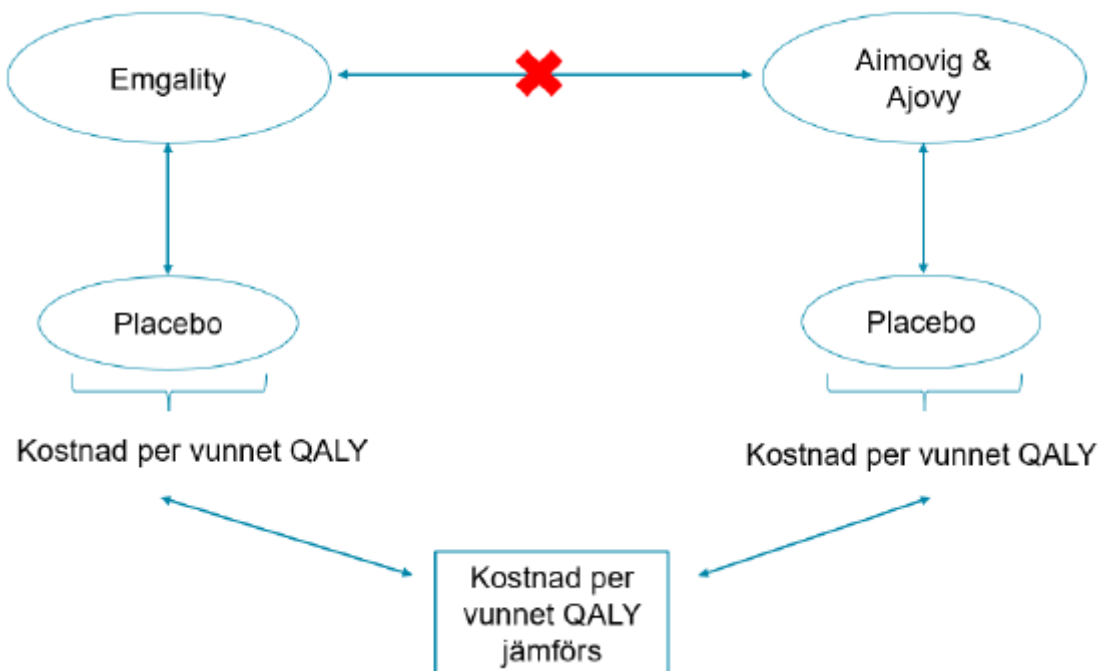
3.1.1 Jämförelse av kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mot det gemensamma jämförelsealternativet

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

³ Med behandlingskostnad avses läkemedelskostnad och administreringskostnad

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

Figur 1 TLV:S jämförelse mallan Emgality, Amovig och Ajovy genom det gemensamma jämförelsealternativet placebo



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

3.1.2 TLV:s justeringar i den hälsoekonomiska modellen

[-----

 -----]

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

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

I TLV:s hälsoekonomiska analys av Emgality justeras ett antal antagande för att behandlingsvinsten av Emgality ska vara jämförbar med behandlingsvinsten i TLV:s utredningar av Aimovig och Ajovy. Syftet med TLV:s justeringar är att jämförelsen huvudsakligen ska bygga på skillnader i behandlingkostnader mellan Emgality, Aimovig och Ajovy. En viktig justering TLV gör i företagets hälsoekonomiska modell är antagandet om att inga patienter sätts ut från behandling med Emgality under de första sex månaderna, se avsnitt 4.1.2 för diskussion.

I utredningen av Aimovig (dnr 1558/2019) uppskattades en behandlingsvinst om 0,21 kvalitetsjusterade levnadsår när Aimovig jämfördes mot placebo. Behandlingsvinsten för Ajovy (dnr 1362/2019) uppskattades till 0,20 kvalitetsjusterade levnadsår i jämförelse mot placebo.

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

3.2 Kostnader och resursutnyttjande

Emgality (galkanezumab) är en injektionsvätska i förfylld injektionspenna som injiceras subkutant av patienten själv. Rekommenderad dos är 120 mg galkanezumab injicerat subkutant en gång i månaden, med 240 mg som initial laddningsdos.

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

Tabell 2 Läkemedelskostnad (AUP) för samtliga behandlingsalternativ

Läkemedel	Beredningsform	Doseringsregim	Kostnad per förpackning (AUP)	Källa
Emgality	Injektionsvätska i förfylld injektionspenna	120 mg	4 106,00 kr	Företagets ansökta pris
Ajoyv	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	225 mg	4 148,69 kr	TLV:s prisdata-bas
	Injektionsvätska, lösning i förfylld spruta	675 mg*	12 446,23 kr	TLV:s prisdata-bas
Aimovig	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	70 mg	4 568,57 kr	TLV:s prisdata-bas
	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	140 mg	4 568,57 kr	TLV:s prisdata-bas

* För den högre styrkan sker dosering var tredje månad.

Till ansökt AUP är läkemedelskostnaden per förpackning för Emgality lägre än motsvarande kostnad för Aimovig och Ajoyv. Patienter som behandlas med Emgality och Ajoyv ska enligt respektive läkemedels produktresumé ta tolv injektioner per år medan patienter som behandlas med Aimovig ska ta 13 injektioner per år (en dos var 4:e vecka). Detta innebär att den totala årliga läkemedelskostnaden för Emgality är 49 272 kronor medan motsvarande kostnad för Ajoyv och Aimovig är 49 784,28 respektive 59 391 kronor.

4 Resultat

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Emgality är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av vuxna patienter med kronisk migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar.

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

4.1 TLV:s kostnadsjämförelse mellan Emgality, Aimovig och Ajovy

I TLV:s omprövning av Aimovig (dnr 2469/2019) och utvärdering av Ajovy (dnr 1362/2019) uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 557 000 respektive 505 000 kronor. Dessa bedömningar tog hänsyn till de sidoöverenskommelser som finns mellan regionerna och företagen som marknadsför läkemedlen.

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

4.1.1 Resultat i TLV:s kostnadsjämförelse

I tabell 3 nedan presenteras resultatet i TLV:s analys för Emgality. I tabell 4 presenteras sedan en jämförelse av TLV:s hälsoekonomiska resultat av Emgality, Aimovig och Ajovy.

Tabell 3 Resultat i TLV:s analys av Emgality jämfört med placebo för patienter med kronisk migrän som misslyckats med två till fyra profylaktiska behandlingar

	Emgality	Placebo	Differens
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Migrändagar (5 år)	[----]	[----]	[----]
QALYs (diskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet QALY			546 058,26 kr

Tabell 4 Jämförelse av hälsoekonomiska resultat

	Emgality vs placebo	Aimovig vs placebo (med sidoöverenskommelse)	Ajovy vs placebo (med sidoöverenskommelse)
QALY-vinst	0,20	0,21	0,20
Kostnad per vunnet QALY	546 000 kr	557 000 kr	505 000 kr

4.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

Användning av Emgality vid episodisk migrän

I tabell 5 nedan redovisas kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår för patienter med episodisk migrän. Svårighetsgraden för patienter med episodisk migrän har tidigare av TLV bedömts som låg till medelhög (dnr 1558/2018) och (dnr 1362/2019).

Tabell 5 Resultat i TLV:s känslighetsanalys av Emgality jämfört med placebo för patienter med episodisk migrän som sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar

	Typ av migrän		QALY-vinst	Kostnad /QALY
TLV:s grundscenario	Kronisk migrän		0,20	546 000 kr
	Episodisk migrän	4 – <15 huvudvärksdagar	[----]	[-----] kr
		8 - <15 huvudvärksdagar	[----]	[-----] kr

TLV:s diskussion

TLV har begärt in känslighetsanalyser för hur kostnadseffektiviteten varierar om den föreslagna begränsningen inte efterlevs och en andel patienter med episodisk migrän behandlas med Emgality. Företaget har emellertid inte kommit in med detta.

Enligt produktresumén ska effekten av Emgality utvärderas inom tre månader efter inledd behandling. De patienter som inte uppnått klinisk effekt (30 procent reduktion i antal migrändagar från baslinjen) ska därefter sättas ut från behandlingen. TLV bedömer att det inte är troligt att patienter sätts ut efter tre månader. TLV har därför justerat för detta antagande och bedömer att utsättning först kommer ske tidigast efter sex månader. TLV har begärt in känslighetsanalyser för hur kostnadseffektiviteten varierar om patienter som inte uppnått klinisk effekt fortsätter behandlingen efter dessa sex månader. Om utsättning efter sex månader inte efterlevs kan det innebära en stor budgetpåverkan. Företaget har inte kommit in med några sådana kompletteringar.

4.2 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar antal patienter aktuella för behandling med Emgality till cirka [----] stycken år 2020, [----] stycken år 2021 och [----] stycken år 2022. Företaget har angett att de förväntas ta andelar från befintlig marknad och räknar med en omsättning om [-----] kronor vid fullskalig försäljning. Företaget baserar detta på en genomsnittlig behandlingstid på sex månader.

TLV:s diskussion

Det är utifrån tillgängliga data svårt att uppskatta andelen av den totala patientpopulationen med migrän som har kronisk migrän. Det finns däremot lokala prevalensdata som uppskattar att 100 000 till 200 000 patienter i Sverige har kronisk migrän [6] [25]. Med utdrag från läkemedelsregistret uppskattade TLV i utredningen av Aimovig (dnr 1558/2018) och Ajovy (dnr 1362/2019) att cirka 50 000 migränpatienter provat minst två profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Det är osäkert hur många av patienterna med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar. Patientgruppen med kronisk migrän understiger den för episodisk migrän vilket skulle kunna betyda att en mindre andel av de som hämtat ut profylaktisk behandling har kronisk migrän. Behovet av att prova profylaktisk behandling hos patienter med kronisk migrän är troligen stort.

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

Tabell 6 Prognostiserad fullskalig försäljning till ansökt AUP

Antal patienter	Fullskalig årlig försäljning
50	2 463 600 kr
100	4 927 200 kr
200	9 854 400 kr
400	19 708 800 kr
600	29 563 200 kr

1 000	49 272 000 kr
2 000	98 544 000 kr
3 000	147 816 000 kr
5 000	246 360 000 kr
10 000	492 720 000 kr
15 000	739 080 000 kr

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

4.3 Samlad bedömning av resultaten

Till ansökt AUP bedömer TLV att kostnaden för Emgality är rimlig i förhållande till nyttan läkemedlet ger vid behandling av vuxna patienter med kronisk migrän som misslyckats med två till fyra profylaktiska behandlingar. För patienter med episodisk migrän bedömer TLV att kostnaden inte är rimligt i förhållande till nyttan läkemedlet ger.

Enligt TLV:s bedömning är Aimovig och Ajovy det relevanta jämförelsealternativet. För både Aimovig och Ajovy (dnr 1558/2018 och 1362/2019) finns en sidoöverenskommelse mellan regionerna och företagen som marknadsför respektive läkemedel. Innehållet i sidoöverenskommelserna omfattas av sekretess. TLV gör därför en kostnadsjämförelse genom att jämföra kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår mot ett gemensamt jämförelsealternativ. Eftersom effekten mellan Emgality, Aimovig och Ajovy bedöms vara jämförbar för den aktuella patientgruppen kommer skillnaden i kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår huvudsakligen bero på skillnader i kostnader för dessa läkemedel. TLV:s kostnadsjämförelse görs enbart för patienter med kronisk migrän eftersom Aimovig subventioneras för denna patientgrupp.

Till ansökt AUP uppskattar TLV kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 546 000 kronor och behandlingsvinsten till 0,20 när Emgality jämförs mot det gemensamma jämförelsealternativet placebo. TLV bedömer vidare kostnaden för behandling med Emgality är rimlig i förhållande till motsvarande kostnad för Aimovig och Ajovy.

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Emgality har i Norge utvärderats för subvention av profylaktisk behandling till patienter med kronisk migrän. Effekt och biverkningsprofil bedömdes som jämförbara i en indirekt jämförelse mot Aimovig. Läkemedlet subventioneras för patienter med kronisk migrän som misslyckats med minst tre olika profylaktiska migränläkemedel.

5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

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

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

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 7 Emqalitys priser från 2 juli 2020

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

6 Regler och praxis

6.1 Den etiska plattformen

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

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

6.2 Författningstext m.m.

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

6.3 Praxis

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

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

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

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

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

I TLV:s tidigare bedömning av kombinationen Mekinist + Tafinlar jämfört med Tafinlar (dnr 3948/2015) uppskattades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till mellan 760 000 – 960 000 kronor. Denna bedömning tog hänsyn till den sidoöverenskommelse som tillförts det ärendet.

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

7 Sammanvägning

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

Patienter med migrän har ofta kraftigt sänkt livskvalitet vid själva migränanfallet och även i faserna före och efter anfallet. Dessutom förekommer samsjuklighet som depression och sömnstörningar. Kronisk migrän definieras som huvudvärk i minst 15 dagar per månad varav minst åtta är migrän och detta har en stor påverkan på livskvaliteten. Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad och spridningen vad gäller påverkan på livskvalitet är därför väldigt stor inom den gruppen.

TLV bedömer att svårighetsgraden för patientgruppen med episodisk migrän är låg till medelhög och att svårighetsgraden för patientgruppen med kronisk migrän är hög.

Galkanezumab (Emgality) har i kliniska studier visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän. Läkemedlet var generellt väl tolererat i de kliniska studierna. De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner på injektionsstället av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

TLV bedömer att Aimovig (erenumab) och Ajovy (fremanezumab) är de relevanta jämförelsealternativen till Emgality. Aimovig och Ajovy är, liksom Emgality, subkutana CGRP-hämmare indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Aimovig och Ajovy ingår i läkemedelsförmånerna med begränsning.

Det finns inga direkt jämförande kliniska studier mellan galkanezumab (Emgality) och jämförelsealternativen. TLV:s bedömning baseras därför på den Bucheranalys företaget kommit in med. Utifrån resultaten av den analysen bedömer TLV att behandlingseffekten av Emgality och Aimovig är jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare misslyckats med två till fyra profylaktiska läkemedelsbehandlingar. TLV har tidigare bedömt jämförbar effekt mellan fremanezumab (Ajovy) och erenumab (Aimovig). TLV bedömer därför sammantaget att det är rimligt att på gruppnivå anta jämförbar effekt mellan galkanezumab (Emgality), erenumab (Aimovig) och fremanezumab (Ajovy).

Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelserna för Aimovig och Ajovy omfattas av sekretess kan TLV inte genomföra en direkt kostnadsjämförelse där de faktiska kostnaderna för Aimovig och Ajovy används. TLV gör därför istället en kostnadsjämförelse genom att använda det gemensamma jämförelsealternativet, bästa understödande behandling.

Eftersom effekten av Emgality, Aimovig och Ajovy bedöms jämförbar kan TLV, baserat på resultatet i kostnadsjämförelsen, bedöma om kostnaden för Emgality är rimlig i förhållande till nyttan behandlingen med läkemedlet ger.

I TLV:s utvärdering av Aimovig uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Aimovig, till 557 000 kr (dnr 1558/2018 samt dnr 2469/2019). I TLV:s utvärdering av Ajovy uppskattades kostnaden per kvalitetsjusterat levnadsår, med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen som finns mellan regionerna och företaget som marknadsför Ajovy, till 505 000 kr (dnr 1362/2019). Kostnaden bedömdes som rimlig i förhållande till nyttan vid behandling av vuxna patienter med kronisk migrän som misslyckats med minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

För Emgality uppgår kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår till cirka 546 000 kronor och i genomsnitt vinner patienten 0,20 kvalitetsjusterade levnadsår. Denna kostnad är i nivå med motsvarande kostnader för Aimovig och Ajovy. För patienter med episodisk migrän bedömer TLV dock att kostnaden inte är rimlig i förhållande till den nytta behandling med Emgality ger. Emgality ska därför begränsas till patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. För den aktuella patientgruppen anser TLV att subvention av Emgality kan bidra med sortimentsbredd på området.

Enligt TLV:s begränsning ska Emgality endast subventioneras vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologisklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. TLV bedömer att denna begränsning säkerställer att behandlingen ges till de patienter som har störst behov och minskar risken att begränsningen till patienter med kronisk migrän inte efterlevs.

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

8 Referenser

- [1] Regionernas samverkansmodell för läkemedel. (2019, 2020-06-18). *Aimovig (erenumab) och Ajovy (fremanezumab) – migränprofylax vid kronisk migrän. NT-rådets yttrande till regionerna 2019-11-25*. Available: <https://janusinfo.se/download/18.55e905d916e8eb758a16416b/1574675677740/Ajovy-och-Aimovig-191125.pdf>
- [2] Svenska huvudvärkssällskapet. (2017, 2020-06-18). *Behandlingsrekommendationer 2017-10-09*. Available: http://www.huvudvarkssallskapet.se/diagnostik_behandling.php
- [3] 1177 vårdguiden. (2020, 2020-06-18). *Migrän*. Available: <https://www.1177.se/Stockholm/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/smarta-och-huvudvark/migran/>
- [4] International headache society. (2018, 2020-06-18). *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*. Available: <https://ichd-3.org/1-migraine/>
- [5] Y. W. Woldemanuel & 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," *J Neurol Sci*, vol. 372, pp. 307-315, 2017.
- [6] J. L. Natoli, A. Manack, B. Dean, Q. Butler, C. C. Turkel, et al., "Global prevalence of chronic migraine: a systematic review," *Cephalgia*, vol. 30, pp. 599-609, 2010.
- [7] M. Linde & C. Dahlöf., "Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs--A nation-wide population-based survey in Sweden," *Cephalgia*, vol. 24, pp. 455-465, 2004.
- [8] Svenska huvudvärkssällskapet. (2019, 2020-06-18). *Rekommendationer från Svenska huvudvärkssällskapet kring införande av CGRP-monoklonala antikroppsbehandlingar*. Available: http://www.huvudvarkssallskapet.se/upload/fil_42.pdf
- [9] World health organization. (2015, 2020-06-18). *Health statistics and information systems*. Available: https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates/en/index1.html
- [10] Global burden of disease study 2013 collaborators, "Global, Regional, and National Incidence, Prevalence, and Years Lived With Disability for 301 Acute and Chronic Diseases and Injuries in 188 Countries, 1990-2013: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study 2013," *Lancet*, vol. 386, pp. 743-800, 2015.
- [11] C. Lucas, P. Pozo-Rosich, D. P. B. Watson, C. Gaul, E. Ramsden, et al., "A real-world analysis of the burden of migraine in patients with prior treatment failure: Evidence from the BECOME study,"
- [12] M. Linde, C. Dahlöf., "Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs: a nation-wide population-based survey in Sweden," *Cephalgia*, vol. 24, pp. 455-465, 2004.
- [13] H. C. Detke, P. J. Goadsby, S. Wang, D. I. Friedman, K. J. Selzler, et al., "Galcanzumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study," *Neurology*, vol. 91, pp. 2211-2221, 2018.
- [14] V. L. Stauffer, D. W. Dodick, Q. Zhang, J. N. Carter, J. Ailani, R. Conley, "Evaluation of galcanzumab for the prevention of episodic migraine: The EVOLVE-1 randomized clinical trial," *JAMA Neurology*, vol. 75, pp. 1080-1088, 2018.
- [15] V. Skljarevski, M. Matharu, B. A. Millen, M. H. Ossipov, B.-K. Kim, J. Y. Yang, "Efficacy and safety of galcanzumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial," *Cephalgia*, vol. 38, pp. 1442-1454, 2018.
- [16] W. M. Mulleners, B.-K. Kim, M. J. A. Láinez, M. Lantéri-Minet, S. K. Aurora, R. M. Nichols, et al., "A phase 3 placebo-controlled study of galcanzumab in patients with treatment-resistant migraine: Results from the 3-month double-blind treatment phase of the CONQUER study," presenterad vid 24th World Congress of Neurology (WCN); Dubai, Förenade Arabemiraten; October 27 – 31, 2019.
- [17] A. Camporeale, D. Kudrow, R. Sides, S. Wang, A. van Dycke, et al., "A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanzumab in patients with migraine," *BMC Neurology*, vol. 18, pp. 188, 2018.

- [18] European Medicines Agency. CHMP assessment report Emgality, EMEA/H/C/004648/0000 (EPAR), 2018.
- [19] L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke, D. Gherzi, A. Liberati, M. Petticrew, et al., "Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation," *BMJ*, vol. 349, pp. g7647, 2015.
- [20] H. C. Bucher, G. H. Guyatt, L. E. Griffith, and S. D. Walter, "The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials," *J Clin Epidemiol*, vol. 50, pp. 683-91, Jun 1997.
- [21] [-----

-----]
- [22] [-----

-----]
- [23] [-----

-----]
- [24] S. Evers, J. Afra, A. Frese, P. J. Goadsby, M. Linde, A. May, et al., "EFNS guideline on the drug treatment of migraine – Revised report of an EFNS task force," *Eur J Neurol*, vol. 16, pp. 968-981, 2009.
- [25] C. Dahlöf, M. Linde, "One-year prevalence of migraine in Sweden: A population-based study in adults," *Cephalgia*, vol. 21, pp. 664-671, 2001.

Bilagor

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

8 § första stycket

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

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

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

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

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

Bilaga 2 – Resultat i företagets hälsoekonomiska analyser

Företaget har i sitt grundscenario uppskattat kostnadseffektiviteten för behandling med Emgality jämfört mot placebo för vuxna patienter med kronisk migrän som misslyckats med minst två profylaktiska behandlingar. Företaget redovisar även scenarioanalyser där en eller en grupp av parametrar ersätts med ett annat sannolikt värde i syfte att undersöka effekterna av ett nytt scenario. Företaget menar att denna typ av analys kan användas för att bedöma både osäkerhet i parametrarna och strukturella osäkerheter.

Företagets grundscenario

Antaganden i företagets grundscenario

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

Resultat i företagets grundscenario

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

Tabell 8. Resultat i företagets grundscenario

	Emgality	Placebo	Differens
Läkemedelskostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Övriga kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Totala kostnader	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Migrändagar (5 år)	[----]	[----]	[----]
QALYs (diskonterade)	[----]	[----]	[----]
Kostnad per vunnet QALY			[-----] kr

Resultat i företagets scenarioanalys

Företaget har i sin scenarioanalys utgått från de antaganden som gjordes i grundscenario men varierat ett antal parametrar i syfte att studera effekten på ICER. Det scenario med störst inverkan på resultatet erhöles enligt företaget när poolade nyttovikter användes.

Tabell 9. Resultat i företagets scenarioanalys

Scenario	Scenario Details	ICER
Discount rates (costs, benefits)	[-----]	[-----] kr
Discount rates (costs, benefits)	[-----]	[-----] kr
Time horizon	[-----]	[-----] kr
Time horizon	[-----]	[-----] kr
Clinical outcomes		
Mean Migraine Headache Days improvement for comparison in BSC	[-----]	[-----] kr
Time of treatment waning after discontinuation, Galcanezumab Distribution around Migraine Headache Days	[-----]	[-----] kr
BSC responder stopping rule	[-----]	[-----] kr
Utilities		
Utilities by treatment	[-----]	[-----] kr
Pooled utilities	[-----]	[-----] kr
Resource use	[-----]	[-----] kr
Perspective	[-----]	[-----] kr