TANDVÅRDS- OCH LÄKEMEDELSFÖRMÅNSVERKET

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan
Nämnden för läkemedelsförmåner

Vyepti (eptinezumab)

Utvärderad indikation

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

Företaget ansöker om en begränsad subvention till patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Diarienummer: 2166/2022
Datum för nämndmöte: 2022-11-17 till 2022-11-18
Punkt enligt föredragningslista: 7

Översikt

Produkten	
Varumärke	Vyepti
Aktiv substans	Eptinezumab
ATC-kod	N02CD05
Beredningsform	Koncentrat till infusionsvätska
Företag	H. Lundbeck AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2022-12-27
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Migrän
Relevant jämförelsealternativ	Ajovy (fremanezumab)
Antal patienter i Sverige	Cirka [----] patienter [----] (enligt företaget)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	Cirka [----------] kronor (AIP) år [----].
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 195 miljoner kronor AUP under år 2021. Inkluderar ATC-koderna: N02CD01, N02CD02, N02CD03.

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vyepti	100 mg/ml	1 ml	9 035,00	9 261,95

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom) och Minna Klintz Syréhn (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: 2166/2022

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

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

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

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

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

Klinikläkemedel och medicinteknik

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

TLV:s bedömning och sammanfattning

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

Begränsningstext
Subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än 3 månader varav minst 8 dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Subventioneras endast vid förskrivning av 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 Vyepti, som innehåller den aktiva substansen eptinezumab, är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.
- Eptinezumab är en monoklonal antikropp som binder kalcitoningenrelaterad peptid (CGRP). CGRP är både en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och en kärlvidgande substans som är kopplad till patofysiologin av migrän. Genom att binda till CGRP, förhindrar eptinezumab CGRP att binda till CGRP-receptorn, vilket hämmar dess effekt.
- Ansökt pris för Vyepti är 9 262 kronor (AUP) per förpackning om 100 mg.
- Tre CGRP-hämmare ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention till patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Dessa är Aimovig, Ajovy och Emgality som administreras som subkutana injektioner, till skillnad från Vyepti som administreras som en intravenös infusion. TLV bedömer att Ajovy är relevant jämförelsealternativ till Vyepti.
- Eptinezumab har i kliniska studier visats ha en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo hos patienter med kronisk och episodisk migrän.
- Utifrån en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys bedömer TLV det rimligt att på gruppnivå utgå från att effekten är jämförbar mellan Vyepti, Emgality, Ajovy och Aimovig.
- Enligt produktresumén är rekommenderad dos 100 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e vecka. En del patienter kan ha nytta av en dos på 300 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e vecka. TLV:s kliniska expert uppskattar att [--] till [--] procent av patienterna skulle erhålla en dos på 300 mg.
- TLV anser att uppskattningen om andelen som behandlas med den högre dosen av Vyepti är förknippat med mycket höga osäkerheter. Med anledning av detta bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario utan redovisar i stället olika scenarioanalyser där denna andel varieras.
- TLV:s scenarioanalyser visar att den totala behandlingskostnaden för Vyepti understiger kostnaden för Ajovy med mellan 16 kronor och 5 460 kronor över [---] år.

- Resultatet av TLV:s scenarioanalyser visar att antagandet om andelen patienter som behandlas med den högre dosen har stor påverkan på resultatet.
- 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 begränsning 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 neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

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 4

3 Hälsoekonomi 14

3.1 Kostnader och resursutnyttjande 14

4 Resultat 17

4.1 Företagets grundscenario 17
4.2 TLV:s grundscenario 18
4.3 Budgetpåverkan 19

5 Subvention och prisnivåer i andra länder 20

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder 20
5.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder 20

6 Regler och praxis 21

6.1 Den etiska plattformen 21
6.2 Författningstext m.m. 21
6.3 Praxis 21

7 Sammanvägning 23

8 Referenser 25

Bilagor 27

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. 27

1 Bakgrund

Vyepti (eptinezumab) är ett läkemedel som tillhör en klass av profylaktiska läkemedel vid migrän, så kallade CGRP-hämmare. Vyepti godkändes av den Europeiska kommissionen i januari 2022. Det finns tre godkända CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna: Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab) och Emgality (galkanezumab). Dessa 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. Föreliggande ansökan avser samma begränsade patientgrupp.

2 Medicinskt underlag

2.1 Migrän

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

Migrän är en neurovaskulär form av huvudvärk där diagnosen ställs baserat på ett flertal symptom. Vanligtvis är huvudvärken till en början halvsidig, pulserande och åtföljs av överkänslighet för dofter, ljus och ljud samt illamående och kräkningar. Huvudvärken försämras av fysisk aktivitet eller av huvudskakningar och det krävs ofta sängläge under attackerna. En migränattack kan 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 flimmer. En annan auraupplevelse är känselrubbningar som endast drabbar den ena kroppshalvan. Patienter kan också få talsvårigheter eller hörselstörningar innan huvudvärken kommer. Huvudvärken debuterar vanligtvis när auran upphört men kan också komma samtidigt. En och samma patient kan ha omväxlande migränanfall med och utan aura. En lätt ökad risk för hjärninfarkt föreligger hos yngre individer (under 50 år) med tillståndet migrän med frekvent aura.

Vissa patienter får förkänningar om att en migränattack är på gång några timmar eller upp till två dygn innan huvudvärken börjar. Dessa förkänningar är ofta diffusa och kan visa sig på olika sätt, till exempel genom trötthet, koncentrationssvårigheter, humörsvängningar, upprepade gäspningar, nackstelhet och sug efter viss mat. Efter migränattacken är det vanligt med efterkänningar i upp till två dygn, ofta i form av trötthet, kraftlöshet och koncentrationssvårigheter. Orsaken till migrän är inte helt känd, men forskning har visat att attacken startar i centrala nervsystemet i hjärnan och att en vidgning av blodkärl samt sensitisering av smärtreceptorer i kärlväggarna leder till den pulserande smärtan. Till viss del är sjukdomen ärftlig. De vanligaste igångsättande faktorerna är stress, hormonella faktorer, oregelbundna måltider, viss mat och dryck samt sömnbrist.

Det finns idag inga kliniska tester för att diagnosticera migrän, utan i stället används International Headache Society:s kriterier, 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 versionen av ICHD, 3:e utgåvan, vilken publicerades 2018) [3] som huvudvärk i minst 15 dagar per månad i mer än tre månader varav minst åtta dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk. Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad samt de som har migrän i mindre än åtta dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar.

Företaget anger att prevalensen av migrän är 14,4 procent baserat på en studie av Vos *et al.* från 2017 [4]. Studien rapporterar också att migrän är dubbelt så vanligt hos kvinnor än hos män. För kronisk migrän ligger prevalensen globalt på 1,4 till 2,2 procent av befolkningen enligt en systematisk översikt [5]. Det genomsnittliga antalet migränattacker var 1,3 per månad

för personer med migrän (n=423) som tillfrågats i en randomiserad studie baserad på den svenska befolkningen [6]. I studien varade attackerna i genomsnitt 19 timmar. Drygt en fjärdedel av patienterna stod för två tredjedelar av det totala antalet attacker.

2.2 Läkemedlet

Vyepti innehåller den aktiva substansen eptinezumab. Läkemedlet fick centralt godkännande av den Europeiska kommissionen den 24 januari 2022[1].

2.2.1 Indikation

Vyepti är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad.

2.2.2 Verkningsmekanism

Eptinezumab är en monoklonal antikropp som binder selektivt till den kalcitoningenrelaterade 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 eptinezumab båda CGRP-isoformerna (α- och β-CGRP) att binda till CGRP-receptorn, vilket hämmar dess effekt.

2.2.3 Dosering/administrering

Rekommenderad dos är 100 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e vecka. En del patienter kan ha nytta av en dos på 300 mg, administrerat genom intravenös infusion var 12:e vecka. Behovet av att trappa upp dosen ska bedömas inom 12 veckor efter påbörjad behandling. Vid dosbyte ska första dosen i den nya dosregimen ges vid nästa schemalagda dosdatum.

Vyepti infunderas under cirka 30 minuter efter spädning av koncentratet. Behandlande hälso- och sjukvårdspersonal ska, enligt sedvanlig klinisk praxis, hålla patienten under observation eller övervaka patienten under och efter infusionen.

2.3 Behandling och svårighetsgrad

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Följande rekommendationer baseras på Svenska Huvudvärkssällskapets behandlingsrekommendationer från 2021 [1].

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, naproxen och ibuprofen. 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 otillräcklig. I första hand rekommenderas betablockerarna metoprolol och propranolol. I andra hand kan patienten 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. För patienter med kronisk migrän är även onabotulinumtoxin A indicerat. Patienter bör ha provat minst två men helst tre

[1] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vyepti

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 om övertygande minskning av huvudvärksfrekvens/-intensitet uteblir ska behandlingen avbrytas. Vid effekt bör behandlingen glesas ut och försök ska göras för att avsluta behandlingen.

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 och 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. Enligt varje läkemedels produktresumé doseras Aimovig var fjärde vecka, Ajovy en gång per månad eller för den högre styrkan var tredje månad och Emgality en gång per månad.

NT-rådet har publicerat rekommendationer om användning av CGRP-hämmare för patienter med kronisk migrän som misslyckats med behandling av minst två olika profylaktiska läkemedel [7]. I korthet är NT-rådets rekommendationer:

- att Aimovig, Ajovy och Emgality 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, Ajovy och Emgality förskrivs av neurolog alternativt av läkare verksam vid klinik specialiserad på behandling av svår migrän.
- att effekten (minskning i antal månatliga migrändagar) utvärderas efter tre månader och att läkemedlet 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).

2.3.2 Jämförelsealternativ

Företaget anger att samtliga tillgängliga CGRP-hämmare är relevanta behandlingsalternativ och med liknande kostnader. Företaget anger att Ajovy är relevant jämförelsealternativ till Vyepti.

TLV:s diskussion

De fyra CGRP-hämmarna Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti har liknande verkningsmekanism och blockerar CGRP-signaleringsvägen. Detta hämmar CGRP-receptorns aktivering och därmed dess funktion. Vyepti har samma indikation som Aimovig, Ajovy och Emgality, nämligen migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Aimovig, Ajovy och Emgality injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal. Vyepti administreras som en intravenös infusion av hälso- och sjukvårdspersonal på sjukhus.

Enligt behandlingsrekommendationer från Svenska Huvudvärkssällskapet och NT-rådet rekommenderas CGRP-hämmare till patienter med kronisk migrän som har prövat minst två profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsgrupper. Aimovig, Ajovy och Emgality subventioneras för patienter med kronisk migrän som misslyckats med minst två andra profylaktiska behandlingar mot migrän.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Ajovy är relevant jämförelsealternativ till Vyepti då detta läkemedel, av de CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna, är förknippat med lägst kostnader för behandling.

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Effekt och säkerhet för eptinezumab har utvärderats som profylaktisk behandling av migrän i två placebokontrollerade pivotala studier. PROMISE-1 genomfördes på vuxna patienter med episodisk migrän (n = 888) [8] och PROMISE-2 på vuxna patienter med kronisk migrän (n = 1 072) [9, 10]. Patienterna som deltog hade tidigare haft migrän (med eller utan aura) i minst tolv månader i enlighet med de diagnostiska kriterierna ICHD-2 eller ICHD-3 (International Classification of Headache Disorders). PREVAIL är en öppen uppföljningsstudie som utvärderat säkerhet med behandling av Vyepti hos vuxna patienter med kronisk migrän under två år [11]. DELIVER är en randomiserad placebokontrollerad fas III-studie som utvärderat effekt och säkerhet av behandling med eptinezumab för patienter med episodisk och kronisk migrän som misslyckats med minst två tidigare profylaktiska behandlingar [12].

Tabell 1 Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelse-alternativ	Studiepopulation	Utfall
PROMISE-1 (Ashina et al. 2020 [8]	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med episodisk migrän Eptinezumab 30 mg (n=223), 100 mg (n=221), 300 mg (n=222) och placebo (n=222)	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per månad (MMD) för eptinezumab jämfört med placebo efter 12 veckor (för 30 mg dosering endast numerisk skillnad).
PROMISE-2 (Lipton et *al.* 2020 [9], Silberstein et *al.* 2020 [10])	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med kronisk migrän Eptinezumab 100 mg (n=356), 300 mg (n=350) och placebo (n=366)	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per månad (MMD) för eptinezumab jämfört med placebo efter 12 veckor.
DELIVER (Ashina et *al.* 2022 [12])	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III studie	Placebo	Patienter med episodisk eller kronisk migrän som misslyckats med minst 2 olika profylaktiska läkemedel Eptinezumab 100 mg, 300 mg och placebo	Statistiskt signifikant minskning från baslinjen i antal dagar med migränhuvudvärk per månad (MMD) för eptinezumab jämfört med placebo efter 12 veckor.

Företaget har angett att ansökan avser patienter med kronisk migrän och har kommit in med kliniska data för denna patientgrupp.

Metod

Det primära effektmåttet i de kliniska studierna var genomsnittlig förändring från baslinjen i antal migränhuvudvärksdagar per månad (MMD).

En migränhuvudvärksdag definierades utifrån kriterier i ICHD-3. Följande tre kriterier behövde vara uppfyllda:

- En varaktighet på ≥4 timmar eller 30 minuter till 4 timmar då patienten upplevde migrän som lindrades av akut medicinering
- Minst två av följande: ensidig huvudvärk, pulserande huvudvärk, måttlig eller svår smärtintensitet och/eller huvudvärk som förvärrades av eller orsakade undvikande av rutinmässig fysisk aktivitet
- Minst en av följande: illamående, kräkningar, fotofobi och/eller fonofobi.

Patienterna hade möjlighet att vid behov använda läkemedel för att mildra anfallen. Användning av opioider eller barbiturater var tillåtet om patientens användning var på en stabil nivå mer än två månader innan screening och att den förblev stabil under studietiden. Kronisk migrän definierades i studierna som minst 15 huvudvärksdagar per månad (MHD) varav minst åtta migrändagar.

Viktiga sekundära effektmått var förändring från baslinjen jämfört med placebo i ≥50 procent och ≥75 procent migränsvarsfrekvens[2], andel patienter med migrän dagen efter dosering, förändring i HIT-6 poäng[3] och akut användning av migränmedicin.

[2] En ≥50 procent eller ≥75 procent migränsvar definierades som en patient som uppnådde ≥50 procent minskning eller ≥75 procent minskning av MMD från baslinjen, respektive.
[3] HIT-6 = 6 item headache impact test. Består av sex delar: smärta, social funktion, rollfunktion, vitalitet, kognitiv funktion och psykologiska besvär. En högre poäng indikerar en större inverkan av huvudvärk på respondentens dagliga liv.

PROMISE-2

PROMISE-2 [9,10] var en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie som inkluderade 1 072 vuxna patienter (18 – 65 år) med kronisk migrän. Patienterna hade minst tolv månaders migränhistorik med sjukdomsdebut före 50 års ålder. Studien utfördes på 128 olika kliniska centra i 13 olika länder i Europa, USA och Ryssland.

Exklusionskriterier i studien bestod bland annat i användning av botulinumtoxin inom fyra månader före screening och under screeningperioden; kliniskt signifikanta smärtsyndrom; okontrollerade eller obehandlade psykiatriska tillstånd; historia eller diagnos av komplicerad migrän, kronisk spänningshuvudvärk, hypnisk huvudvärk, klusterhuvudvärk, hemicrania continua[4], sporadisk och familjär hemiplegisk migrän; behandling med monoklonala antikroppar inom sex månader före screening; tidigare användning av CGRP-hämmare. Även patienter med aktiv, progressiv eller ostabil kardiovaskulär, neurologisk eller autoimmun sjukdom exkluderades. Patientkaraktäristika redovisas nedan i tabell 2.

Studieupplägget i PROMISE-2 bestod av en screeningperiod, en baslinjeperiod på fyra veckor, en 12 veckor lång behandlingsfas och en 20 veckor lång uppföljningsfas. Efter 12 veckor utvärderades det primära effektmåttet genomsnittlig förändring från baslinjen i antal migränhuvudvärksdagar per månad (MMD). Patienter randomiserades 1:1:1 till en av tre grupper och administrerades antingen med eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg eller placebo som intravenös infusion var tolfte vecka. Patienter som slutförde hela studien erhöll två administreringar.

Tabell 2 Patientkaraktäristika för PROMISE-2 (standardavvikelse inom parentes)

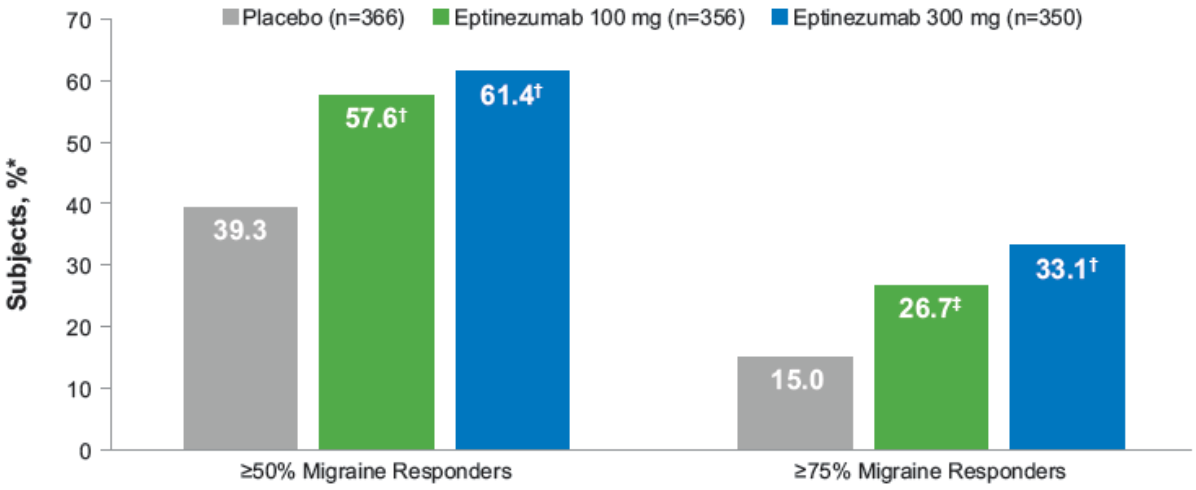
	Placebo (n=366)	**Eptinezumab 100 mg (n=356)**	**Eptinezumab 300 mg (n=350)**
Genomsnittsålder, år	39,6 (11,3)	41,0 (11,7)	41,0 (10,4)
Andel kvinnor	89%	86%	90%
Tid sedan migrändiagnos, år	17,0	18,3	19,0
≥1 profylaktisk läkemedelsbehandling	44,5%	45,2%	44,3%
Antal migrändagar per månad (MMD)	16,2 (4,6)	16,1 (4,6)	16,1 (4,8)
Antal huvudvärksdagar per månad	20,6 (3,0)	20,4 (3,1)	20,4 (3,2)

Resultat

Vid baslinjen var antal MMD i genomsnitt 16,1 för alla patienter. Båda doseringarna visade en statistiskt signifikant minskning efter 12 veckor i antal MMD jämfört med placebo (100 mg -7,7 dagar, 300 mg -8,2 dagar, placebo -5,6 dagar, p <0,0001). Skillnaden i minskning av MMD mellan doserna var inte statistiskt signifikant.

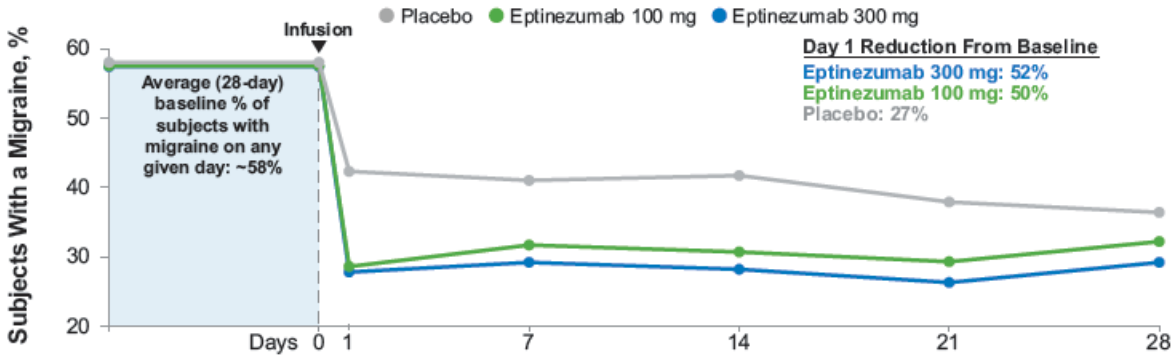
De sekundära effektmåtten förändring från baslinjen jämfört med placebo i ≥50 procent och ≥75 procent migränsvarsfrekvens var statistiskt signifikanta för båda doseringarna (se figur 1 nedan). En numerisk skillnad sågs mellan de olika doseringarna (ej statistiskt signifikant).

[4] Hemicrania continua = Sällsynt form av kontinuerlig huvudvärk som är strikt ensidig och utbreder sig kring ögat eller tinningen.



Figur 1. Migränsvarsfrekvens efter vecka 1–12.

För utfallsmåttet andel patienter med migrän en dag efter dosering sågs en minskning med 50–52 procent för behandlingsarmarna jämfört med 27 procent minskning för placebo (se figur 2 nedan).



Figur 2. Andel patienter med migrän

DELIVER

DELIVER [12] är en randomiserad, dubbelblindad fas III-studie som inkluderade 892 vuxna patienter (18 – 75 år) med episodisk eller kronisk migrän som tidigare sviktat på behandling med mellan två till fyra olika profylaktiska läkemedel mot migrän. 550 patienter (62%) hade sviktat på två olika profylax, 277 patienter (31%) på tre profylax och 60 patienter (7%) på fyra profylax. Patienterna hade minst tolv månaders migränhistorik med sjukdomsdebut före 50 års ålder. Studien utfördes på olika kliniska centra i Europa, USA och Ryssland. Studien ingår inte i marknadsgodkännandet till EMA.

Exklusionskriterier i studien var liknande de som beskrivits för PROMISE-2 studien ovan.

Studieupplägget i DELIVER bestod av en screeningperiod, en 24 veckor lång placebokontrollerad behandlingsfas och en 48 veckor lång uppföljningsfas. Efter 12 veckor utvärderades det primära effektmåttet genomsnittlig förändring från baslinjen i antal migränhuvudvärksdagar per månad (MMD).

Patienter randomiserades 1:1:1 till en av tre grupper och administrerades antingen med eptinezumab 100 mg, eptinezumab 300 mg eller placebo som intravenös infusion var tolfte vecka. Efter den 24 veckor långa behandlingsfasen övergick patienter i placebogruppen till läkemedelsbehandling med eptinezumab.

Resultat

Båda doseringarna visade en statistiskt signifikant minskning efter 12 veckor i antal MMD jämfört med placebo (100 mg -4,8 dagar, 300 mg -5,3 dagar, placebo -2,1 dagar, p < 0,0001). Skillnaderna mellan doserna var inte statistiskt signifikant.

Det sekundära effektmåttet förändring från baslinjen jämfört med placebo med ≥50 procent migränsvarsfrekvens var statistiskt signifikanta för båda doseringarna (100 mg 42,1%, 300 mg 49,5%, placebo 13,1%).

Företaget har redovisat en subgruppsanalys över patienter med kronisk migrän. I analysen uppgår andelen som uppnår minst 30 procents minskning i MMD efter 12 veckor till [---] procent för 100 mg doseringen och [---] procent för 300 mg. Efter 24 veckor hade andelen patienter som [----------] (se figur 3 nedan).

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

Figur 3. Andel patienter med kronisk migrän som sviktat på mellan två till fyra olika profylaktiska läkemedel som uppnår minst 30 procents minskning i MMD vid 12 och 24 veckor i DELIVER-studien

Biverkningar

De vanligaste biverkningarna som beskrivits i produktresumén utifrån de kliniska studierna var nasofaryngit[5] och överkänslighet. De flesta överkänslighetsreaktionerna uppkom under infusionen och var inte allvarliga. Biverkningar i relation till infusionsstället uppkom sporadiskt och i liknande omfattning hos patienterna som behandlats med eptinezumab som hos de med placebo (<2 procent), utan något uppenbart samband med dosen. Färre än 2,5 procent av patienterna i dessa studier avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

PREVAIL var en enarmad, öppen fas III-studie som primärt utvärderade långsiktig säkerhet hos vuxna patienter med kronisk migrän (n=128) som behandlades med 300 mg eptinezumab i upp till två år. Studien gjordes i USA mellan 2016 och 2019 och inkluderade även patientrapporterade utfallsmått, såsom MIDAS[6] i form av ett frågeformulär. Utifrån poäng klassificerades patienter i svår, måttlig, mild eller liten till ingen svårighet (disability). Andel patienter i den svåraste kategorin var vid baslinjen var 84 procent, denna andel minskade till 27 procent efter 12 veckor och 21 procent efter 104 veckor.

I PREVAIL-studien, utvecklade 18 procent (23/128) av patienterna antikroppar mot eptinezumab, medan förekomsten av neutraliserande antikroppar var 7 procent (9/128). I de kliniska studierna visade sig dalvärdet på eptinezumab-koncentrationen i plasma vara lägre hos

[5] Inflammation i näsa och svalg
[6] MIDAS = Migraine Disability Assessment

de patienter som utvecklade antikroppar mot eptinezumab. Det fanns inga evidens för att utvecklingen av antikroppar mot eptinezumab påverkade effekten och säkerheten i de kliniska studierna.

EMA:s diskussion

Studieupplägg och val av effektmått i studierna ansågs av EMA vara relevanta för bedömning av eptinezumabs kliniska effekt och relevans.

Eptinezumab är avsett för profylax vid migrän och förväntas därför användas som en kontinuerlig behandling i månader eller till och med år. I det kliniska utvecklingsprogrammet ingick en långtidsstudie PREVAIL där patienter behandlades under en period på upp till två år [11]. Denna långtidsstudie inkluderade dock inte en placebokontroll, vilket till viss del begränsar giltigheten av bedömningar av behandlingseffekten i denna studie.

Behandling med eptinezumab, med de båda studerade doseringarna, har i de pivotala kliniska studierna visats signifikant minska antalet månatliga migränhuvudvärksdagar, MMD (primärt effektmått) hos patienter med kronisk migrän. Effekten observerades redan en dag efter den första dosen. För patienter med kronisk migrän som sviktat på behandling med två till fyra olika profylaktiska läkemedel mot migrän sågs även här en statistiskt signifikant skillnad i det primära effektmåttet minskning av MMD jämfört med placebo efter 12 veckors behandling. Eptinezumabs effekt på att minska frekvensen och bördan av migränsymtom bedömdes av 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 jämfört med placebo är blygsam, medan andelen patienter med minst 75 procent migränsvarsfrekvens är relativt stor jämfört med placebo (27 till 33 procent för eptinezumab jämfört med 15 procent för placebo). Det betyder att ungefär en tredjedel av patienterna har en tydlig effekt. EMA anger att effekten för dessa patienter är kliniskt relevant. Det återstår en stor andel av patienterna som har en mindre effekt, eller ingen effekt alls av behandlingen. EMA anger att det därför är viktigt att patienter som sätts in på eptinezumab följs upp och att behandlingen avbryts efter tre månader om ingen tydlig minskning av antalet migrändagar uppnås.

TLV:s diskussion

Dosen på 300 mg ser i vissa studier ut att ha en numeriskt bättre effekt än 100 mg dosen. EMA skriver i sitt utredningsprotokoll att båda doseringarna visade sig vara effektiva vid behandling av episodisk och kronisk migrän men att för patienter med episodisk migrän verkar effekten av 100 mg vara mindre robust än effekten av 300 mg. Antalet överkänslighetsreaktioner var anmärkningsvärt högre i 300 mg-gruppen jämfört med 100 mg-gruppen (1,4 procent mot 0,2 procent). Det saknas studier där dosen titrerats upp från 100 mg till 300 mg för att se om effekten ökar. I nuläget finns enbart förpackningar om 100 mg tillgängliga. I EMA:s utredningsprotokoll landade man i en rekommenderad startdos på 100 mg, med möjlighet att öka till 300 mg för patienter med partiellt behandlingssvar efter minst 12 veckors behandling.

Företaget anser att den förväntade användningen av 300 mg kommer att vara extremt låg, om inte obefintlig. Enligt företaget finns i dagsläget ingen information om vilka patienter som kan ha större nytta av den högre doseringen. Företagets experter har även uppgett att användningen av den högre doseringen troligen kommer vara begränsad med tanke på kostnader och att ingen ytterligare effekt observerats. I avsaknad av data kring 300 mg användningen, har företaget kommit in med en uppskattning baserad på en analys utifrån data från DELIVER-studien. Företagets antaganden presenteras i den hälsoekonomiska delen.

TLV:s kliniska expert anger att det är sannolikt att Vyepti särskilt kan komma till användning hos patienter som är terapirefraktära på nuvarande subventionerade läkemedel. Experten anger vidare att det inte är osannolikt att man hos just denna grupp skulle komma i ett läge

med fortsatt otillräcklig effekt och därför vilja testa den högre doseringen om 300 mg. Om det visar sig att den högre doseringen inte tillför något borde det leda till att man sedan helt upphör med behandling eller låter patienten stå kvar på 100 mg.

TLV ser en osäkerhet i hur den faktiska användningen av den högre doseringen om 300 mg kommer se ut och kan inte utesluta en faktisk användning inom svensk vård.

TLV:s bedömning: TLV bedömer, i enlighet med EMA, att eptinezumab har en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo hos patienter med kronisk migrän avseende det primära effektmåttet minskning i MMD och sekundära effektmått som migränsvarsfrekvens. Eptinezumab var generellt väl tolererat i de kliniska studierna.

TLV bedömer, utifrån subgruppsanalysen från DELIVER studien, att en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt jämfört med placebo visats för patienter med kronisk migrän som misslyckats på minst två andra profylaktiska behandlingar avseende effektmåttet andel patienter som uppnår minst 30 procents minskning i MMD.

TLV bedömer det rimligt att anta att det kommer att finnas en andel patienter som kommer att använda den högre doseringen om 300 mg, men att det är osäkert hur stor den andelen kommer att vara.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Då det saknas direkt jämförande studier mellan Vyepti (eptinezumab) och de CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna, har företaget kommit in med en indirekt jämförelse som studerar indirekta relativa skillnader i effekt mellan eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galkanezumab och onabutolinumtoxin A vid kronisk migrän [13].

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 [14]. Totalt sex studier identifierades för att sedan ingå i en indirekt jämförelse i form av en nätverksmetaanalys (se tabell 3 och figur 4 nedan).

Tabell 3 Sammanfattning över kliniska studier som ingår i den indirekta jämförelsen

Studie	Studiedesign	Studie-population
PROMISE-2 [9,10]	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Eptinezumab 100 mg (n=356) Eptinezumab 300 mg (n=350) Placebo (n=366)
Tepper et al 2017 [15]	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Erenumab 70 mg (n=191) Erenumab 140 mg (n=190) Placebo (n=286)
HALO CM [16]	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Fremanezumab 225/675 mg (n=375) Fremanezumab 675 mg (n=376) Placebo (n=375)
REGAIN [17]	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Galkanezumab 120 mg (n=278) Galkanezumab 240 mg (n=277) Placebo (n=558)
PREEMPT-1 [18]	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Onabotulinumtoxin A 155U-195U (n=341) Placebo (n=338)
PREEMPT-2 [19]	Randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad fas III studie	Onabotulinumtoxin A 155U-195U (n=347) Placebo (n=358)

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

Figur 4. Nätverksdiagram för NMA i jämförelserna med behandling vid kronisk migrän

Medelåldern varierade mellan 39,6 till 44,1 år och andelen män varierade mellan 10,3 procent och 18,4 procent. Den genomsnittliga tiden sedan diagnos var likartad i studierna (17,0 till 22,2 år), liksom genomsnittliga baslinjevärden för MMD (16,0 till 19,6) och MHD (12,8 till 21,5). Två studier (HALO CM och REGAIN) inkluderade patienter på nuvarande profylaktisk migränbehandling (mellan 13,3 och 22,4 procent), medan andra studier inte rapporterade eller inkluderade sådana patienter.

I studierna användes elektroniska dagböcker ifyllda av patienter för att registrera MMD. Det primära effektmåttet för tre studier var förändring i MMD, efter 12 veckor i två studier (PROMISE-2 och REGAIN) och under veckorna 9–12 i en studie (Tepper 2017). Det primära effektmåttet för de andra tre studierna var förändring i MHD. Dessa tre studier rapporterade förändring i MMD som sekundära effektmått, för vecka 1–12 i en studie (HALO CM) och för veckor 20–24 för två studier (PREEMPT 1 och PREEMPT 2). Behandlingsavbrott rapporterades i alla sex studierna: tre studier efter 24 veckor (PROMISE-2, PREEMPT 1 och PREEMPT 2) och tre efter 12 veckor (Tepper 2017, HALO CM och REGAIN).

Resultat

Det största placebosvaret sågs i PROMISE-2, PREEMPT-1 och PREEMPT-2. Företaget anger att detta möjligen beror på administreringssätt och att detta stöds av studier som har visat att administreringssätt som är mer invasiva är associerade med högre placebosvar [20]. Skillnaderna i placebosvaret representerar en begränsning av NMA eftersom de sannolikt påverkar uppskattningar av effekten av eptinezumab jämfört med andra aktiva behandlingar.

För MMD fanns data för vecka 1 – 12 tillgängliga. Random effects användes och anpassades till dessa data. Alla behandlingar resulterade i en minskning av MMD jämfört med placebo (se figur 5 nedan).

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

Figur 5. Forest plot som visar förändring i MMD vecka 1-12

Resultat från NMA över behandlingsavbrott ses nedan i figur 6.

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

Figur 6. Forest plot som visar behandlingsavbrott

Den indirekta jämförelsen inkluderar inte 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 eptinezumab. Dock anger företaget att skillnaden i minskning av MMD mellan aktiv behandling och placebo förväntas bli större på grund av ökad svårighetsgrad av sjukdomen med ökat antal behandlingsmisslyckanden. DELIVER visar en liknande minskning i MMD jämfört med placebo efter 12 veckor som i PROMISE-2.

TLV:s diskussion

Eftersom direkt jämförande studier saknas baseras TLV:s bedömning på den nätverksmetaanalys företaget inkommit med, där den relativa effekten av eptinezumab, erenumab, fremanezumab och galkanezumab vid behandling av patienter med kronisk migrän jämförs. Generellt sett anser TLV att indirekta jämförelser har ett lägre bevisvärde än direkt jämförande studier eftersom de är förenade med större osäkerheter. De ingående studierna var till-

räckligt lika avseende studieupplägg och patientkaraktäristika för att utföra en nätverksmetaanalys. Analysen visar att minskningen i antal migrändagar per månad (MMD)och frekvensen av behandlingsavbrott är liknande vid behandling med de olika CGRP-hämmarna. Sammantaget tyder den indirekta jämförelsen av effektdata på att inga signifikanta skillnader i studerade effektmått observerats.

Med det underlag TLV tagit del av bedömer TLV att det är rimligt att anta att behandlingseffekten och frekvensen av behandlingsavbrott är jämförbar mellan behandling med eptinezumamb och behandling med fremanezumab vid behandling av 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.

TLV:s bedömning: TLV bedömer det rimligt att utgå från att effekten är jämförbar mellan eptinezumab och det relevanta jämförelsealternativet fremanezumab avseende minskning i antal migränhuvudvärksdagar per månad (MMD).

3 Hälsoekonomi

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys baserat på en kostnadsjämförelse mellan Vyepti och Ajovy för vuxna patienter med kronisk migrän. I analysen jämförs kostnader förknippade med respektive behandlingsalternativ under en [----------]. TLV anser att uppskattningen om andelen som behandlas med den högre dosen av Vyepti är förknippat med mycket höga osäkerheter. Med anledning av detta bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario utan redovisar i stället olika scenarioanalyser där denna andel varieras.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Dosering/administrering

Vyepti ges som infusion en gång var 12:e vecka och den rekommenderade doseringen per tillfälle är 100 mg. Enligt produktresumén har en del patienter nytta av en högre dos på 300 mg var 12:e vecka. Det finns ingen särskild förpackning för Vyepti 300 mg, vilket leder till att den högre dosen innebär ett tre gånger högre pris än den lägre dosen om 100 mg. Ajovy ges som subkutan injektion antingen 225 mg en gång per månad eller 675 mg var tredje månad.

Företaget antar att [--] procent av patienterna som behandlas med Ajovy och [--] procent av patienterna som behandlas med Vyepti avslutar behandlingen efter tre månader, där det senare baseras på data från studien DELIVER.

Doseskalering

Enligt dosrekommendationen i produktresumén för Ajovy kan en del patienter ha nytta av att eskalera dosen från 100 mg till 300 mg, det finns däremot inga data som stödjer hur stor andel av patienterna som kan blir aktuella för doseskalering. TLV:s kliniska expert har skattat andelen patienter som kan komma att testa 300 mg till mellan [--] och [--] procent, men uppger att denna skattning är mycket osäker. Baserat på data från studien DELIVER, samt skattningen från TLV:s kliniska expert, har företaget gjort antaganden om hur många patienter som i slutändan behandlas med 300 mg (se Figur 7).

Ur Figur 7 utläses att av de [----------].

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

Figur 7. Företagets antaganden om andelen patienter som doseskalerar till Vyepti 300 mg

3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Vyepti tillhandahålls i förpackningar om en flaska på 100 mg som kostar 9 262 kronor (AUP). Ajovy tillhandahålls som en förfylld spruta om 225 mg och finns i förpackningar om en eller tre sprutor där priset per spruta är 3 995,69 kronor (AUP). Kostnaden för läkemedlen presenteras i Tabell 4.

Tabell 4 Läkemedelskostnader för Vyepti och jämförelsealternativet Ajovy

Produkt	Förpackning	AIP per förpackning	AUP per förpackning	AUP per st
Vyepti	100 mg 1 st	9 035,00 kr	9 261,95 kr	9 261,95 kr
Ajovy	225 mg 1 st	3 872,00 kr	3 995,69 kr	3 995,69 kr
Ajovy	225 mg 3 st	11 706,69 kr	11 987,07 kr	3 995,69 kr

3.1.3 Administreringskostnad

Företaget antar att Vyepti kommer att administreras [----------]. Företaget anser även att Vyepti är ett läkemedel med kort infusionstid och har en gynnsam biverkningsprofil. Enligt produktresumén ska Vyepti infunderas under cirka [----------]. Ajovy som administreras som subkutana injektioner hanteras oftast av patienten själv. Företaget antar dock att [--] procent av patienterna har behov av stöd vid administreringen av en sjuksköterska. Detta antagande baseras på företagets anlitade expert. Kostnaden för ett besök hos sjuksköterska [----------] estimerar företaget till [----] kronor per tillfälle, vilket hämtades från en prislista från Region Stockholm. Företaget antar även att [----------] patienter som inleder behandling med Ajovy genomför ett inledande utbildningstillfälle, vilket medför en engångskostnad på [----] kronor per patient. [----------]. Kostnadsposter som inkluderas i företagets uppskattning av administreringskostnaden presenteras i Tabell 5.

Tabell 5 Administreringskostnader

Parameter	
Kostnad för läkemedelstillförsel [----------]	[----] kr
Kostnad för egenvårdsutbildning vid subkutan administrering, enbart första tillfället	[----] kr
Andel patienter som har behov av stöd vid subkutan administrering	[--]%

TLV:s diskussion

[----------] anser TLV att det är lämpligt att tillämpa en tidshorisont på [--] år för att omfatta relevanta kostnader.

Företaget antar att [--] procent av patienter på Vyepti avslutar behandling efter tre månader, med hänvisning till data från den kliniska studien DELIVER. I den tidigare studien PROMISE-2 uppnådde [--] procent av patienterna kriterierna för behandlingssvar efter tre månader, vilket innebär att motsvarande [--] procent av patienterna avslutar behandling. TLV anser att antagandet om andel som avslutar behandling är osäkert men att det är rimligt att basera antagandet på vad som observerats i den senaste kliniska studien DELIVER, vilken dessutom speglar den aktuella patientpopulationen bättre än PROMISE-2. Mot bakgrund av att det föreligger jämförbar effekt mellan Vyepti och Ajovy, anser TLV att det är rimligt att anta samma behandlingsavbrottsfrekvens för båda behandlingar. I TLV:s scenarioanalyser tillämpas därför antagandet att [--] procent av patienterna avslutar behandling efter tre månader för både Vyepti och Ajovy.

TLV:s kliniska expert anger att det är sannolikt att Vyepti kan komma till användning särskilt hos patienter som är terapirefraktära i förhållande till de CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna. Experten uppskattar att en mycket osäker skattning ger att cirka [--]–[--] procent av patienterna skulle erhålla en dos på 100 mg, det vill säga att [--]–[--] procent av patienterna kan komma att behandlas med den högre dosen om 300 mg. TLV anser att det är rimligt att anta att [----------], men vidhåller att det är förknippat med osäkerhet. TLV anser även att företagets antagande [----------]. Sammantaget är antagandet om andelen patienter som doseskalerar mycket osäkert och TLV redovisar därför inget grundscenario utan presenterar i stället scenarioanalyser inom spannet [--]–[--] procent.

TLV anser att kostnadsparametrarna för en subkutan- och intravenös administrering som tillämpas är rimliga. TLV instämmer i att [----------]. TLV anser att företagets antagande om att [--] procent av patienterna som behandlas med Ajovy behöver hjälp med administreringen är behäftat med viss osäkerhet. Det saknas i dagsläget underlag som tydligt kan visa att denna uppskattning är korrekt.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att det är rimligt att andelen patienter som avslutar behandling efter tre månader baseras på den kliniska studien DELIVER. Däremot bedömer TLV, mot bakgrund av att det föreligger jämförbar effekt mellan Vyepti och Ajovy, att det är rimligt att anta samma behandlingsavbrottsfrekvens för båda behandlingsalternativen.

TLV bedömer att företagets antaganden om andelen patienter som doseskalerar är förknippat med mycket höga osäkerheter men att det, i brist på kliniska evidens, är rimligt att tillämpa dessa antaganden i scenarioanalyser. TLV redovisar därför inget grundscenario.

TLV bedömer att företagets antaganden vad gäller administreringskostnader förknippade med läkemedelsanvändningen är rimliga.

4 Resultat

Mot bakgrund av att effekten bedöms vara jämförbar mellan Vyepti och Ajovy har företaget inkommit med en kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska bedömningen. Företagets resultat visas i avsnitt 4.1.2 och innebär att behandling med Vyepti är kostnadsbesparande om 8 227 kronor över [--] år, jämfört med Ajovy. Resultatet av TLV:s scenarioanalyser redovisas i avsnitt 4.2.2 och visar att inom det angivna spannet är behandling med Vyepti kostnadsbesparande om mellan 16 och 5 460 kronor över [--] år, jämfört med Ajovy. TLV:s känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 4.2.3 och visar att resultatet i analyserna är robust.

4.1 Företagets grundscenario

4.1.1 Antaganden i företagets grundscenario

- [--] procent av patienterna som inte svarar på behandling med Vyepti 100 mg testar den högre dosen (300 mg).
- [----------]
- [--] procent av patienterna på Vyepti och 30 procent av patienterna på Ajovy avslutar behandling efter tre månader.
- [---------] patienter på Ajovy påbörjar behandlingen med ett inledande utbildningstillfälle, [----------].
- [---------] patienter som erhåller Vyepti och [--] procent som erhåller Ajovy får stöd av [----------].
- Ett besök för läkemedelstillförsel på [----------] antas kosta [----] kronor, för både subkutan och intravenös administrering.
- Kostnaderna diskonteras med tre procent per år.

4.1.2 Företagets resultat

Företagets kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Vyepti är lägre än för Ajovy. Användandet av Vyepti medför dock högre administreringskostnader. Företagets resultat visar att den totala behandlingskostnaden för Vyepti över [--] år understiger kostnaden för Ajovy med 8 227 kronor. Resultatet i företagets kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 6.

Tabell 6 Resultat i företagets grundscenario

	Vyepti	Ajovy	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administrationskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Total behandlingskostnad	**[-----] kr**	**[-----] kr**	**- 8 227 kr**

4.2 TLV:s grundscenario

Mot bakgrund av att TLV bedömer det rimligt att utgå från att effekten är jämförbar mellan Vyepti och Ajovy utgår TLV från företagets kostnadsjämförelse som grund för den hälsoekonomiska analysen.

Med anledning av att antagandet om andel patienter som eventuellt kommer att behandlas med Vyepti 300 mg är förknippat med mycket höga osäkerheter bedömer TLV att det inte är lämpligt att redovisa ett grundscenario. I stället redovisas scenarioanalyser, vilka presenteras i avsnitt 4.2.2.

4.2.1 Justeringar i TLV:s scenario

TLV har gjort följande antaganden i analyserna som skiljer sig åt från företagets:

- Andel patienter som avslutar behandling efter tre månader baseras på den kliniska studien DELIVER för Vyepti och antas därmed vara [--] procent. Mot bakgrund av att det föreligger jämförbar effekt antas samma avbrottsfrekvens för Ajovy.
- Andel patienter som testar behandling med den högre dosen (300 mg) varieras mellan [--]–[--] procent.

4.2.2 TLV:s resultat

TLV:s resultat visar att den totala behandlingskostnaden för Vyepti understiger kostnaden för Ajovy med mellan 16 kronor och 5 460 kronor över [--] år, baserat på antaganden om mellan [--]–[--] procents användning av den högre dosen. Resultatet visar att den uppskattade administreringskostnaden för Vyepti är högre än för Ajovy samtidigt som läkemedelskostnaden ökar ju högre andel av patienterna som behandlas med den högre dosen av Vyepti. Sammanfattningsvis visar de två analyserna att antagandet om andelen patienter som behandlas med den högre dosen av Vyepti har stor påverkan på det slutgiltiga resultatet.

Resultatet i TLV:s kostnadsjämförelse redovisas i Tabell 7 och Tabell 8.

Tabell 7 Resultat i TLV:s scenarioanalys baserat på [--] procents användning av 300 mg

	Vyepti	Ajovy	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administrationskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Total behandlingskostnad	**[-----] kr**	**[-----] kr**	**-5 460 kr**

Tabell 8 Resultat i TLV:s scenarioanalys baserat på [--] procents användning av 300 mg.

	Vyepti	Ajovy	Skillnad (ökning/minskning)
Läkemedelskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Administrationskostnad	[-----] kr	[-----] kr	[-----] kr
Total behandlingskostnad	**[-----] kr**	**[-----] kr**	**-16 kr**

4.2.3 TLV:s känslighetsanalyser

TLV har utfört känslighetsanalyser som varierar andelen patienter som använder den högre dosen om 300 mg, såväl som variationer av andra parametrar för respektive scenarioanalys ([--] respektive [--] procents användning av 300 mg). Känslighetsanalyserna visar att resultatet är robust i både den nedre och övre delen av spannet. Antagandet om andelen som avslutar

behandlingen vid tre månader har en stor påverkan på resultatet även om det inte ändrar utfallet att Vyepti är kostnadsbesparande jämfört med Ajovy. Däremot har administreringskostnaden stor bäring på resultatet eftersom vid antagandet att [--] patienter på Ajovy får hjälp av sjukvården med administrering överstiger kostnaderna för Vyepti kostnaderna för Ajovy i det övre spannet. Resultatet från TLV:s känslighetsanalyser redovisas i Tabell 9.

Tabell 9 Resultat från TLV:s känslighetsanalyser

Parameter	**Skillnad i behandlingskostnad (scenarioanalys [---])**	**Skillnad i behandlingskostnad (scenarioanalys [---])**
Grundscenario	**-5 460 kr**	**-16 kr**
Andelen ([--]%) patienter som avslutar behandling efter tre månader	[-----] kr	[-----] kr
Andelen ([--]%) patienter som avslutar behandling efter tre månader	[-----] kr	[-----] kr
Andelen ([--]%) patienter som behöver stöd vid subkutan injektion	[-----] kr	[-----] kr
Andelen ([--]%) patienter som behöver stöd vid subkutan injektion	[-----] kr	[-----] kr
Andelen ([--]%) patienter som använder den högre dosen med 300 mg	[-----] kr	
Andelen ([--]%) patienter som använder den högre dosen med 300 mg	[-----] kr	

4.3 Budgetpåverkan

Företaget uppskattar att det i dag finns cirka [----] patienter med kronisk migrän i Sverige som är aktuella för behandling med någon typ av CGRP-hämmare. Vid marknadsintroduktion uppskattar företaget att cirka [--] procent av dessa patienter skulle påbörja behandling med Vyepti. Företaget utgår sedan från att andelen patienter som använder Vyepti skulle öka till upp till [--] procent vilket motsvarar ett prognostiserat försäljningsvärde på cirka [----------] kronor per år.

Tabell 10 Företagets förväntade försäljning

	[--]	**[--]**	**[--]**	**[--]**
Patienter som behandlas med CGRP	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förväntad andel patienter på Vyepti	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Förväntad försäljning	**[-----]**	**[-----]**	**[-----]**	**[-----]**

5 Subvention och prisnivåer i andra länder

5.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

Brittiska NICE (National Institute for Health and Care Excellence) har en pågående utredning om Vyepti. Förväntat publiceringsdatum är i maj 2023.

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, försäljningsvolymer och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

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

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 11 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Tabellen har belagts med sekretess med stöd 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

Aimovig (dnr 1558/2018 med beaktande av omprövningen dnr 2469/2019)

Aimovig ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention enligt följande. 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.

TLV beslutade den 13 december 2018 att Aimovig (erenumab) ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention från den 1 januari 2019. Aimovig är en subkutan CGRP-hämmare indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. TLV:s hälsoekonomiska beräkningar visade att kostnaden i förhållande till nyttan endast är rimlig för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Patienter med migrän har en sänkt livskvalitet vid och runt själva migränattacken. Frekvent migrän leder också till en generell livskvalitetssänkning eftersom sjukdomen kan ha påverkan på många delar av livet. TLV bedömde att svårighetsgraden för patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller inte har tolererat minst två olika profylaktiska behandlingar vara hög. TLV bedömde att bästa stödjande behandling var det relevanta jämförelsealternativet för patienter som inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. TLV bedömde att kostnaden för användning av Aimovig var rimlig i förhållandet till nyttan som behandlingen ger för den begränsade patientgruppen med kronisk migrän som efter optimerad läkemedelsbehandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen som hade träffats mellan företaget och dåvarande landstingen.

TLV beslutade även efter omprövning den 26 september 2019 att Aimovig skulle kvarstå i läkemedelsförmånerna med samma subventionsbegränsning.

Ajovy (dnr 1362/2019 med beaktande av omprövningen dnr 2963/2019)

Ajovy ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention enligt följande. 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.

TLV beslutade den 1 november 2019 att Ajovy (fremanezumab) ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Ajovy är en subkutan CGRP-hämmare indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Aimovig (erenumab) bedömdes utgöra relevant jämförelsealternativ till Ajovy. TLV bedömde att behandlingseffekten av Ajovy och Aimovig är jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. TLV bedömde att kostnaden för användning av Ajovy var rimlig i förhållandet till nyttan som behandlingen ger för den begränsade patientgruppen med kronisk migrän som efter optimerad läkemedelsbehandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar med beaktande av innehållet i sidoöverenskommelsen som hade träffats mellan företaget och dåvarande landstingen.

TLV beslutade vid omprövning den 22 november 2019 att Ajovy skulle erhålla samma subventionsbegränsning som Aimovig.

Emgality (dnr 1128/2020)

Emgality ingår i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention enligt följande. 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.

TLV beslutade den 27 augusti 2020 att Emgality (fremanezumab) ska ingå i läkemedelsförmånerna med begränsad subvention. Emgality är en subkutan CGRP-hämmare indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. TLV bedömde att svårighetsgraden för patientgruppen med kronisk migrän är hög. TLV bedömde att Aimovig (erenumab) och Ajovy (fremanezumab) var de relevanta jämförelsealternativen till Emgality. Det fanns inga direkt jämförande kliniska studier mellan galkanezumab (Emgality) och jämförelsealternativen. TLV bedömde att behandlingseffekten av Emgality och Aimovig var jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare misslyckats med två till fyra profylaktiska läkemedelsbehandlingar. TLV bedömde sammantaget att det var rimligt att på gruppnivå anta jämförbar effekt mellan galkanezumab (Emgality), erenumab (Aimovig) och fremanezumab (Ajovy). Eftersom återbäringsnivån i sidoöverenskommelserna för Aimovig och Ajovy omfattades av sekretess kunde TLV inte genomföra en direkt kostnadsjämförelse. TLV gjorde därför en kostnadsjämförelse genom att använda det gemensamma jämförelsealternativet, bästa understödjande behandling. TLV fann att kostnaden för Emgality liksom för Aimovig och Ajovy, endast var rimlig i förhållande till effekten för patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

7 Sammanvägning

Vyepti, vilket innehåller den aktiva substansen eptinezumab, är indicerat som migränprofylax hos vuxna patienter som har minst fyra migrändagar per månad. Företaget ansöker om en begränsad subvention till patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Eptinezumab (Vyepti) 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 överkänslighetsreaktioner och inflammationer i näsa och svalg.

TLV bedömer att CGRP-hämmarna Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab) och Emgality (galkanezumab) är kliniskt relevanta behandlingsalternativ till Vyepti. CGRP-hämmarna är indicerade som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad och ingår i läkemedelsförmånerna med begränsning till patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. TLV har tidigare bedömt det rimligt att på gruppnivå anta jämförbar effekt mellan Aimovig, Ajovy och Emgality. Till skillnad från Vyepti, som ges som en intravenös infusion, administreras dessa läkemedel subkutant. TLV bedömer att Ajovy är relevant jämförelsealternativ till Vyepti då detta läkemedel av de CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna är förknippat med lägst kostnader för behandling.

I avsaknad av direkt jämförande kliniska studier baseras TLV:s bedömning på den nätverksmetaanalys företaget kommit in med. Utifrån resultaten av den analysen bedömer TLV att det är rimligt att utgå från att behandlingseffekten av Vyepti och de tre CGRP-hämmarna Aimovig, Ajovy och Emgality är jämförbar vid behandling av patienter med kronisk migrän. TLV bedömer sammantaget att det är rimligt att utgå från jämförbar effekt mellan eptinezumab (Vyepti) och det relevanta jämförelsealternativet fremanezumab (Ajovy).

För att visa att kostnaderna för behandling med Vyepti är rimliga har företaget kommit in med en kostnadsjämförelse, där jämförelsealternativet utgörs av Ajovy. Förutom läkemedelskostnader inkluderar företaget även administrationskostnader i sin analys. Ansökt pris för Vyepti är 9 262 kronor (AUP).

Resultaten från företagets grundscenario visar att behandlingskostnaden för Vyepti underskrider behandlingskostnaden för Ajovy med 8 227 kronor över en tidshorisont på [--] år.

TLV bedömer att det är rimligt att andelen patienter som avslutar behandling efter tre månader baseras på den kliniska studien DELIVER. Däremot bedömer TLV, mot bakgrund av att det föreligger jämförbar effekt mellan Vyepti och Ajovy, att det är rimligt att anta samma behandlingsavbrottsfrekvens för båda behandlingar, till skillnad från företaget som antar en något lägre avbrottsfrekvens för Ajovy.

TLV anser att det är troligt att en viss andel patienter kommer att behandlas med den högre doseringen då detta framhävs som ett alternativ i produktresumén. Detta stöds även av TLV:s kliniska expert som uppskattar att mellan [--] och [--] procent av patienterna skulle kunna komma att behandlas med den högre dosen. TLV anser att uppskattningen av denna andel är förknippad med mycket höga osäkerheter.

Baserat på data från studien DELIVER, samt skattningen från TLV:s kliniska expert, har företaget gjort antaganden om hur många patienter som i slutändan behandlas med Vyepti 300 mg. TLV bedömer att företagets antaganden om andelen patienter som doseskalerar är förknippat med mycket höga osäkerheter men att det, i brist på kliniska evidens, är rimligt att tillämpa dessa antaganden i scenarioanalyser. TLV redovisar därför inget grundscenario.

TLV:s scenarioanalyser visar att den totala behandlingskostnaden för Vyepti understiger kostnaden för Ajovy med mellan 16 kronor och 5 460 kronor över [--] år. Det undre spannet motsvarar en användning på [--] procent av den högre dosen av Vyepti medan det övre spannet motsvarar en användning på [--] procent.

Resultatet av TLV:s scenarioanalyser visar att antagandet om andelen patienter som behandlas med den högre dosen har stor påverkan på resultatet. I varje scenario understiger kostnaden för behandling med Vyepti kostnaden för behandling med Ajovy. TLV:s känslighetsanalyser visar att de flesta enskilda parametrar inte har en avgörande effekt på resultatet.

Företaget har ansökt om begränsad subvention och har endast kommit in med hälsoekonomiskt underlag för patienter med kronisk migrän. TLV har inte utrett kostnaden för behandling av episodisk migrän. Vyepti ska därför, liksom Aimovig, Ajovy och Emgality, begränsas till patienter med kronisk migrän som inte haft effekt av eller tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar.

Enligt TLV:s begränsning ska Vyepti, precis som Aimovig, Ajovy och Emgality, endast subventioneras vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik 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 kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånsslagen. 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 neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

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

8 Referenser

[1] Regionernas samverkansmodell för läkemedel. (2021, 2022-04-28). *Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab) och Emgality (galkanezumab) – migränprofylax vid kronisk migrän. NT-rådets yttrande till regionerna 2021-01-18*. Available: https://janusinfo.se/download/18.759da6c1177103a284aa8a1/1610969342895/Emgality-Aimovig-Ajovy-210118.pdf

[2] Svenska huvudvärkssällskapet. (2021, 2022-04-28). *Behandlingsrekommendationer 2021-02-02*. Available: https://huvudvarkssallskapet.se/migran/

[3] 1177 vårdguiden. (2020, 2022-04-28). *Migrän*. Available: https://www.1177.se/Stockholm/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/smarta-och-huvudvark/migran/

[4] International headache society. (2018, 2022-04-28). *The International Classification of Headache Disorders 3rd edition*. Available: https://ichd-3.org/1-migraine/

[5] T. Vos, A. A. Abajobir, K. H. Abate, C. Abbafati, K. M. Abbas, F. Abd-Allah *et al.*, "Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016," *Lancet*, vol. 390, pp. 1211-1259, 2017.

[6] 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.

[7] C. Dahlöf, M. Linde, "One-year prevalence of migraine in Sweden: A population-based study in adults," Cephalalgia, vol. 21, pp. 664-671, 2001.

[8] M. Ashina, J. Saper, R. Cady, B. A. Schaeffler, D. M. Biondi, J. Hirman, *et al.*, "Eptinezumab in episodic migraine: A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PROMISE-I)," *Cephalalgia*, vol. 40, pp. 241-254, 2020.

[9] R. B. Lipton, P. J. Goadsby, J. Smith, B. A. Schaeffler, D. M. Biondi, J. Hirman, *et al.*, "Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine," *Neurology*, vol. 94, pp. 1365-1377, 2020.

[10] S. Silberstein, M. Diamond, N. A. Hindiyeh, D. M. Biondi, R. Cady, J. Hirman, *et al.*, "Eptinezumab for the prevention of chronic migraine: efficacy and safety through 24 weeks of treatment in the phase 3 PROMISE-2 (Prevention of migraine via intravenous ALD403 safety and efficacy-2) study," *J Headache Pain*, vol. 21, pp. 120, 2020.

[11] D. Kudrow, R. K. Cady, B. Allan, S. M. Pederson, J. Hirman, L. R. Mehta, *et al.*, "Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2 year, open-label, phase 3 trial," *BMC Neurol*, vol 21, pp. 126, 2021.

[12] M. Ashina, M. Lanteri-Minet, P. Pozo-Rosich, A. Ettrup, C. L. Christoffersen, M. K. Josiassen, *et al.*, "Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial," *Lancet*, vol. 21, pp. 597-607, 2022.

[13] Vyepti (eptinezumab) for episodic and chronic migraine: structured literature review and network meta-analyses. Data on file.

[14] L. Shamseer, D. Moher, M. Clarke, D. Ghersi, 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.

[15] S. Tepper, M. Ashina, U. Reuter, J. L. Brandes, D. Doležil *et al.*, "Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial," *Lancet Neurol*, vol. 16, pp. 425-434, 2017.

[16] S. D. Silberstein, D. W. Dodick, M. E. Bigal, P. P. Yeung, P. J. Goadsby, T. Blankenbiller, *et al.*, "Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine," *N Engl J Med*, vol. 377, pp. 2113-2122, 2017.

[17] H. C. Detke, P. J. Goadsby, S. Wang, D. I. Friedman, K. J. Selzler, *et al.*, "Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study," *Neurology*, vol. 91, pp. 2211-2221, 2018.

[18] S. K. Aurora, D. W. Dodick, C. C. Turkel, R. E. DeGryse, S. D. Silberstein, R. B. Lipton, *et al.*, "OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial," *Cephalalgia*, vol 30, pp. 793-803, 2010.
[19] H. C. Diener, D. W. Dodick, S. K. Aurora, C. C. Turkel, R. E. DeGryse, R. B. Lipton, *et al.*, "OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial," *Cephalalgia*, vol. 30, pp. 804-814, 2010.
[20] K. Evans, H. Romero, E. L. Spierings, N. Katz, "The relation between the placebo response, observed treatment effect, and failure to meet primary endpoint: A systematic review of clinical trials of preventative pharmacological migraine treatments," *Cephalalgia*, vol. 41, pp. 247-255, 2021.

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.