

Datum  
2023-06-15Vår beteckning  
1618/2022Eli Lilly Sweden AB  
Box 721  
169 27 Solna**SAKEN**

Omprövning av beslut inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, TLV, beslutar att priset för nedanstående läkemedel från och med 2023-07-01 ska ändras till i tabellen angivna priser. TLV fastställer det alternativa försäljningspriset till samma belopp som AIP. TLV beslutar att nedanstående läkemedel ska fortsätta att ingå i läkemedelsförmånerna med förändrat pris och med oförändrad förmånsbegränsning.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Emgality	Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna	120 mg	1 st	468840	3 439,25	3 554,28

**Begränsningar**

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 neurologklunik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

**Villkor**

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

1618/2022

## BAKGRUND

TLV har i uppdrag att följa upp och utvärdera de beslut om subvention som myndigheten fattar i syfte att säkerställa att användningen av de läkemedel som ingår i läkemedelsförmånerna är ändamålsenlig och att kostnaden för användning är rimlig.

TLV har i sin uppföljning använt anonymiserade individdata över expedieringar av CGRP-hämmare från Socialstyrelsen. En sammanställning av dessa data visar bland annat antal patienter på behandling, andel som testat två eller flera andra profylaktiska läkemedel innan insättning och behandlingstid. Uppföljningen visar att en stor andel av patienterna har expedierats minst två olika profylaktiska läkemedel innan insättning av en CGRP-hämmare.

Den totala behandlingstiden med CGRP-hämmare är längre än vad som antogs vid subventionstillfället. Detta beror både på att patienter använder flera produkter och att behandlingstiden med varje enskilt läkemedel är längre jämfört med vad som antogs i subventionsbeslutet för Emgality (dnr 1128/2020).

TLV:s uppföljning indikerar att cirka 86 procent av patienterna står kvar på behandling vid sex månader. Detta innebär i så fall en betydligt längre behandlingstid än vad TLV antog i sina beslut om subvention för samtliga CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna, där samtliga patienter med uteblivet behandlingssvar antogs ha avslutat behandlingen efter sex månader. Parametern förväntad behandlingstid bedömdes av TLV som särskilt viktig och hade en avgörande påverkan på kostnaden för vunnit kvalitetsjusterat levnadsår. TLV konstaterar därför att antagandet om förväntad behandlingstid som låg till grund för de hälsoekonomiska analyserna samt TLV:s tidigare beslut inte motsvarar behandlingstiden i klinisk praxis. TLV finner således skäl att utreda om kostnaderna för användningen av CGRP-hämmarna (Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti) är rimliga i förhållande till nyttan.

TLV har därför beslutat att ompröva subventionen av Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti.

## UTREDNING I ÄRENDET

Migrän karaktäriseras av kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, överkänslighet för dofter, ljus och ljud samt illamående och kräkningar. Det krävs ofta sängläge under attackerna. Migrän delas in i episodisk och kronisk migrän utifrån antalet migrän- och huvudvärksdagar 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.

Emgality innehåller den aktiva substansen galkanezumab och är en så kallad CGRP-hämmare, en monoklonal antikropp som blockerar signaleringsvägen för CGRP. Emgality fick centralt godkännande av Europeiska kommissionen i november 2018.

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.

1618/2022

Läkemedlet var generellt väl tolererat i de kliniska studierna. De vanligaste biverkningarna var lokala reaktioner på injektionsstället av lindrig eller måttlig svårighetsgrad.

Emgality är indicerat som migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Emgality injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal.

Det finns tre subkutana CGRP-hämmare som ingår i förmånerna och tillhandahålls i Sverige idag, Aimovig, Ajovy och Emgality. Svenska huvudvärksällskapet och Sveriges regioner i samverkan under NPO Nervsystemets sjukdomar har publicerat rekommendationer för användning av dessa CGRP-hämmare vid profylaktisk läkemedelsbehandling vid kronisk migrän. Rekommendationerna anger att patienter med kronisk migrän som har provat minst två andra förebyggande behandlingar i adekvata doser och under rimlig tid (cirka tre månader) och inte tolererat dem eller haft otillräcklig effekt av dem kan behandlas med en CGRP-hämmare. Vyepti är en fjärde CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna. Till skillnad från de subkutana CGRP-hämmarna administreras Vyepti som en infusion.

Det finns inga direkt jämförande kliniska studier mellan CGRP-hämmarna. TLV har tillfört en rapport från SBU där myndigheten sammanfattar och kommenterar en systematisk översikt som utvärderat den förebyggande effekten av CGRP-hämmarna vid episodisk eller kronisk migrän. Enligt SBU föreligger inte signifikanta skillnader i effekt mellan CGRP-hämmare på gruppnivå.

Företagen har getts möjlighet att skicka in uppdaterade underlag för sina hälsoekonomiska analyser. I TLV:s efterfrågan om komplettering uppmanades företagen att anpassa analysen till att inkludera patienter som kvarstår på behandling utan att en minskning om minst 30 procent av antal månatliga migrändagar uppnåtts. Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför kostnader och effekt för Emgality i jämförelse med bästa understödjande vård.

TLV har inom ramen för omprövningen tagit fram en hälsoekonomisk modell som utvärderar kostnader och effekter vid användning av respektive CGRP-hämmare, jämfört med bästa understödjande vård.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

Av 15 § lagen (2002:160) läkemedelsförmåner m.m. (nedan, förmånslagen), framgår att 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.

I förarbetena till förmånslagen 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

1618/2022

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. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

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

Enligt 13 § förmånslagen får en fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris, förutom på eget initiativ av Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, tas upp av myndigheten på begäran av den som marknadsför läkemedlet eller varan, en region eller den som enligt föreskrifter som har meddelats med stöd av 8 § andra stycket har ansökt om att läkemedlet ska ingå i förmånerna. Den som begär ändringen har även rätt till överläggningar med myndigheten. Om överläggningar inte begärs, eller om överläggningarna inte leder till en överenskommelse, kan myndigheten fastställa det nya inköpspriset eller försäljningspriset på grundval av tillgänglig utredning.

Av 27 § förmånslagen framgår att TLV:s beslut gäller omedelbart om inte annat beslutas.

### **TLV gör följande bedömning**

TLV bedömer, i likhet med tidigare, att patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar har en hög svårighetsgrad (dnr 1558/2018, 1362/2019, 1128/2020).

Alla fyra CGRP-hämmarna har exakt samma indikation, nämligen migränprofylax hos vuxna som har minst fyra migrändagar per månad. Samtliga hämmare ingår i läkemedelsförmånerna med samma förmånsbegränsning och subventioneras endast för patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar. Med stöd av behandlingsrekommendationer och i likhet med tidigare bedömning, bedömer TLV att relevanta jämförelsealternativ utgörs av gruppen CGRP-hämmare som tillhandahålls i dag (Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti). I denna omprövning utreder TLV om CGRP-hämmarna fortfarande har en rimlig kostnad mot bästa understödande vård. I analysen jämförs respektive CGRP-hämmare mot detta gemensamma jämförelsealternativ.

TLV har tidigare bedömt att CGRP-hämmarna har en kliniskt relevant och statistiskt säkerställd effekt hos patienter med kronisk migrän. TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning. CGRP-hämmarna är generellt väl tolererade med få biverkningar.

TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning än i tidigare beslut om att effekten är jämförbar vid behandling av patienter med kronisk migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar, dnr 2166/2022.

1618/2022

TLV bedömer det rimligt att utgå från resultat från randomiserade kliniska studier vid bedömning om relativ effekt då de okontrollerade uppföljningsstudier (RWE) som företaget hänvisar till i det här fallet bedöms vara förknippade med osäkerheter på grund av snedvridning (bias). Detta kan inträffa om patienter överrapporterar migrärfria dagar. En anledning att överrapportera migrärfria dagar är för att få fortsätta på sin behandling då patienter som inte uppnår minst 30 procent minskning i antal migrändagar per månad ska avbryta behandling. TLV:s kliniska expert kan bekräfta att CGRP-hämmare inte alltid sätts ut trots otillräcklig effekt enligt behandlingsriktlinjerna. I företagets underlag utgår de hälsoekonomiska analyserna från en jämförelse med bästa understödjande vård. Denna effekt fångas inte i okontrollerade RWE-studier.

I TLV:s efterfrågan om komplettering uppmanades företagen att anpassa analysen till att inkludera patienter som kvarstår på behandling utan att en minskning om minst 30 procent av antal månatliga migrändagar uppnåtts. De underlag som företagen inkommit med skiljer sig på ett sådant sätt i modelleringen från varandra att TLV bedömer att det inte finns goda förutsättningar för att göra en rättvisande bedömning om respektive läkemedels kostnadseffektivitet. TLV bedömer därför att det är lämpligt att utvärdera läkemedlen i samma modell, vilken TLV har tagit fram för ändamålet.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY högre än vad TLV vanligtvis accepterar för läkemedel som behandlar ett tillstånd med hög svårighetsgrad. Detta beror främst på att TLV hanterar osäkerheten kring andelen patienter som står kvar på behandling trots att antal migrändagar inte minskat med minst 30 procent, genom att anta att ingen nytta med behandlingen fås för dessa patienter. Detta är ett mycket konservativt antagande som har en stor påverkan på resultatet. Samtidigt gör TLV andra antaganden i analysen som inte är konservativa, där de mest betydelsefulla innebär att patienter med behandlingssvar har tio migrändagar färre än de som inte uppnår tillräckligt behandlingssvar samt att behandlingseffekten antas avta snabbare vid placeboeffekt än effekt av CGRP-hämmare. Likaså antar TLV att inga patienter som administrerar den subkutana injektionen behöver hjälp av vårdpersonal, vilket minskar behandlingskostnaderna för dessa läkemedel.

Företaget har den 22 maj 2023 till TLV inkommit med en prisändringsansökan. TLV har i enlighet med företagets ansökan fastställt priset för Emgality, se dnr 1624/2023, som innebär att priset för Emgality sänks. Prissänkningen innebär att kostnaden per vunnet QALY i TLV:s grundscenario uppgår till cirka 800 000 kronor.

TLV bedömer inom ramen för omprövningen att samtliga produkter behöver prissänkas ytterligare för att kostnaden för användningen ska anses vara rimlig enligt 15 § förmånslagen.

Eftersom det enbart är läkemedelskostnader som skiljer sig mellan analyserna genomförs känslighetsanalyser på scenariot som visar genomsnittet av CGRP-hämmarna. Känslighetsanalyserna visar att resultatet är relativt robust, även om parametrarna som används i modellen är förknippade med osäkerheter. Den största osäkerheten som ingår i analysen är i vilken utsträckning patienter som inte uppnår behandlingssvar men kvarstår på behandling får en behandlingsnytta. I TLV:s grundscenario antas ingen sådan effekt, däremot har TLV undersökt påverkan på resultatet i känslighetsanalyser. Dessa analyser visar att kostnaden per vunnet QALY minskar vid inkludering av nytta för patienter som uppnår viss behandlingseffekt, men som inte uppnår 30 procent minskning av antal migrändagar per månad.

1618/2022

TLV anser att en kostnad per vunnet QALY om cirka 750 000 kronor är i nivå med vad TLV tidigare accepterat för behandling av tillstånd med hög svårighetsgrad, om än i högre spannet (dnr 2623/2022 Lupkynis). Detta ställningstagande baseras även på en sammanvägd bedömning av de känslighetsanalyser som TLV tagit fram och anser vara relevanta. En kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på cirka 750 000 kronor uppnås genom en sänkning av priset på Emgality med 5,5 procent.

Sammantaget bedömer TLV att kostnaden för användning av Emgality endast är rimlig enligt 15 § förmånslagen om priset sänks. TLV finner därför att priset på Emgality med stöd av 13 § förmånslagen ska sänkas till det som anges i tabellen på sidan 1.

Emgality ska fortsätta att ingå i förmånerna till förändrat pris och med de förmånsbegränsningar och villkor som TLV tidigare har beslutat om.

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), Förbundsordföranden Elisabeth Wallenius, Docenten Gerd Lärvars, Överläkaren Inge Eriksson, Överläkaren Margareta Berglund Rödén, Läkemedelschefen Maria Landgren, Professorn Sofia Kälvemark Sporrang och Professorn Mats Bergman. Ärendet har föredragits av den tillförordnade samordnaren Tobias Karlberg. I den slutliga handläggningen har även hälsoekonomen Louise Lindström och seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Tobias Karlberg

## HUR MAN ÖVERKLAGAR

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men måste skickas till TLV. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. TLV skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten för prövning om inte TLV själv ändrar beslutet på det sätt som begärts.