

## Underlag för beslut om subvention - Omprövning Nämnden för läkemedelsförmåner

# CGRP-hämmare

### **Utvärderad indikation**

Migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad

Diarienummer: 1615/2022 (paraplyärende); 1618-1620/2022, 3771/2022 (underärenden)

Datum för nämndmöte: 2023-06-15

Punkt enligt föredragningslista: 8

## OMPRÖVNING CGRP-hämmare [Aimovig, Ajoyv, Emgality och Vyepti]

Produkt	Substans, ATC-kod	Nuvarande subvention	Företag	Total omsättning (AUP) 2022
Aimovig	erenumab, N02CD01	Begränsad*	Novartis Sverige AB	Cirka 246 miljoner kronor
Ajoyv	fremanezumab, N02CD03		Teva Sweden AB	
Emgality	galkanezumab, N02CD02		Eli Lilly Sweden AB	
Vyepti	eptinezumab, N02CD05		H. Lundbeck AB	

\*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.

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Tobias Karlberg (senior medicinsk utredare), Louise Lindström (hälsoekonom), Minna Klintz Syrén (jurist), Anders Viberg (senior analytiker), Marie Orre (analytiker), Daniel Högberg (samordnare), Emma Hernlund (analytiker), Ellen Wolff (samordnare)

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

Klinisk expert: Jesper Peterson, docent och överläkare Region Skåne. Experten har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av experternas ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 1615/2022 (paraplyärende); 1618/2022 (underärende)

Postadress: Box 225 20, 104 22 Stockholm  
Besöksadress: Fleminggatan 14, Stockholm  
Telefon: 08 568 420 50  
[www.tlv.se](http://www.tlv.se)

## TLV:s bedömning och sammanfattning

---

### **Förslag på beslut**

TLV ändrar tidigare fastställt inköpspris (AIP) och försäljningspris (AUP) avseende Aimovig 70/140 mg till att uppgå till 3 239,28 kronor respektive 3 350,32 kronor. TLV beslutar att Aimovig fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med nytt fastställt pris och sedan tidigare gällande förmånsbegränsning.

TLV ändrar tidigare fastställt inköpspris (AIP) och försäljningspris (AUP) avseende Ajovy 225 mg till att uppgå till 3 525,23 kronor respektive 3 641,98 kronor för förpackningen om 1 st och 10 666,36 kronor respektive 10 925,94 kronor för förpackningen om 3 st. TLV beslutar att Ajovy fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med nytt fastställt pris och sedan tidigare gällande förmånsbegränsning.

TLV ändrar tidigare fastställt inköpspris (AIP) och försäljningspris (AUP) avseende Emgality 120 mg till att uppgå till 3 439,25 kronor respektive 3 554,28 kronor. TLV beslutar att Emgality fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med nytt fastställt pris och sedan tidigare gällande förmånsbegränsning.

TLV ändrar tidigare fastställt inköpspris (AIP) och försäljningspris (AUP) avseende Vyepti 100 mg till att uppgå till 7 804,25 kronor respektive 8 006,59 kronor. TLV beslutar att Vyepti fortsatt ska ingå i läkemedelsförmånerna med nytt fastställt pris och sedan tidigare gällande förmånsbegränsning.

### **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.

### **Villkor**

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

- CGRP-hämmarna Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti är indicerade för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad. Läkemedlen 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
- TLV bedömer, i likhet med tidigare, att patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar har en hög svårighetsgrad.
- TLV bedömer, i likhet med tidigare, att relevant jämförelsealternativ utgörs av gruppen CGRP-hämmare som tillhandahålls i dag (Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti).
- 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. TLV har tidigare bedömt att effekten är jämförbar på gruppnivå för CGRP-hämmarna vid behandling av patienter med kronisk migrän som tidigare miss-

lyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar (dnr 2166/2022). TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning.

- TLV:s uppföljning visar att, i vilken utsträckning läkemedlen sätts ut vid partiell effekt, inte ser ut att motsvara TLV:s antaganden i de tidigare besluten om subvention. TLV konstaterar att de hälsoekonomiska antagandena om förväntad behandlingstid som låg till grund för TLV:s subventionsbeslut inte motsvarar läkemedlens behandlingstid i klinisk praxis. TLV finner således skäl att utreda om kostnaderna för användningen av Aimovig, Ajoyv, Emgality och Vyepti är rimliga i förhållande till nyttan. TLV har därför genomfört en omprövning av subventionen för Aimovig, Ajoyv, Emgality och Vyepti.
- Företagen har, inom ramen för omprövningen, inkommit med okontrollerade uppföljningsstudier (RWE) och anger att resultaten från dessa i högre utsträckning visar på vilken behandlingseffekt läkemedlen ger. I studierna erhöll patienter CGRP-hämmare på samma sätt som i klinisk vardag. Resultaten från dessa studier visar på en högre andel patienter som uppnår en minskning av minst 30 procent i antal migrändagar per månad från baslinjen.
- TLV bedömer det rimligt att i sina analyser utgå från resultat från randomiserade kliniska studier då RWE-studierna i det här fallet bedöms vara förknippade med osäkerheter på grund av snedvridning (bias). Detta kan inträffa om patienter överrapporterar migränfriadagar. En anledning att överrapportera migränfriadagar är för att få fortsätta på sin behandling då patienter som inte uppnår  $\geq 30$  procent minskning i migrändagar per månad (MMD) ska avbryta behandling. I företagets underlag utgår de hälsoekonomiska analyserna från en jämförelse med bästa understödjande vård. Denna effekt fångas inte i okontrollerade RWE-studier.
- De hälsoekonomiska underlag som företagen inkommit med skiljer sig på ett sådant sätt att TLV bedömer att det inte finns goda förutsättningar för att göra en rättvisande bedömning om respektive produkts kostnadseffektivitet. TLV bedömer därför att det är lämpligt att utvärdera produkterna i samma modell. TLV har därför tagit fram en egen modell inom ramen för omprövningen.
- I TLV:s grundscenario, som baseras på företagets ansökta pris, är kostnaden per vunnet QALY högre än vad TLV vanligtvis accepterar för läkemedel som behandlar ett tillstånd med hög svårighetsgrad.
- TLV har därför bedömt att samtliga produkter behöver prissänkas för att användningen ska anses vara kostnadseffektiv. Eftersom TLV:s analyser är förenklade och baseras på antaganden som bedöms vara mycket konservativa anser TLV att en kostnad per vunnet QALY om cirka 750 000 kronor är i nivå med vad TLV tidigare accepterat för hög svårighetsgrad, om än i högre spannet (dnr 2623/2022 Lupkynis). En kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår på 750 000 kronor uppnås genom en sänkning av priset (AIP) med 1,6 till 5,5 procent.
- Sammantaget bedömer TLV att vid prissänkning till angiven nivå är kostnaden för användningen rimlig utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter och att läkemedlen därmed uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få kvarstå inom läkemedelsförmånerna endast om subventionen förenas med de begränsningar och villkor som TLV tidigare har beslutat om.

# Innehållsförteckning

---

<b>1</b>	<b>Motivering till omprövning .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Medicinskt underlag.....</b>	<b>2</b>
2.1	Migrän.....	2
2.2	Läkemedlen.....	2
2.3	Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
<b>3</b>	<b>TLV:s uppföljning.....</b>	<b>11</b>
3.1	TLV:s beslut .....	11
3.2	Uppföljning av subventionsbegränsning.....	11
<b>4</b>	<b>Hälsoekonomi .....</b>	<b>16</b>
	TLV:s hälsoekonomiska modell .....	16
4.1	Effektmått .....	17
4.2	Kostnader och resursutnyttjande.....	19
<b>5</b>	<b>Resultat .....</b>	<b>23</b>
5.1	TLV:s grundscenarier .....	23
<b>6</b>	<b>Sammanvägning.....</b>	<b>28</b>
<b>7</b>	<b>Referenser.....</b>	<b>30</b>
	<b>Bilagor .....</b>	<b>31</b>
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. ....	31
	Bilaga 2 – Förpackningar som omfattas av aktuell omprövning.....	32
	Bilaga 3 – Beräkning av tid på behandling .....	33
	Bilaga 4 – Företagsspecik del Aimovig.....	35
	Bilaga 5 – Företagsspecik del Ajovy .....	36
	Bilaga 6 – Företagsspecik del Emgality .....	37
	Bilaga 7 – Företagsspecik del Vyepti .....	38

# 1 Motivering till omprövning

---

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) fattar beslut om vilka läkemedel och förbrukningsartiklar som ska ingå i läkemedelsförmånerna. TLV har också i uppdrag att ompröva tidigare fattade beslut och utvärderar kontinuerligt det befintliga sortimentet<sup>1</sup>. Det framgår av 10 § Lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen) att TLV har rätt att initiera en omprövning av ett enskilt läkemedel eller en grupp av läkemedel som TLV bedömer inte har en kostnadseffektiv eller ändamålsenlig användning inom högkostnads-skyddet.

Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti subventioneras för profylaktisk behandling av migrän. Subventionen är begränsad till 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). Läkemedlen subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän.

I samband med de tidigare utredningarna uppmärksammade TLV osäkerheter gällande i vilken utsträckning läkemedlen sätts ut vid en partiell effekt (dnr 1558/2018, 1362/2019, 1128/2020 och 2166/2022). TLV noterade att om utsättning efter sex månader inte efterlevs skulle det kunna innebära att kostnaden troligtvis inte är rimlig i förhållande till den nytta som behandlingen ger samt innebära en stor budgetpåverkan.

Med de data på uthämtning av CGRP-hämmare som TLV hämtat från Socialstyrelsens läkemedelsregister förefaller det som att patienter kvarstår på sin behandling betydligt längre än den sex månaders utvärderingsperiod som TLV antog i sitt grundscenario. Först vid ungefär 24 månader ser vi en liknande utsättning som den vi förväntade oss efter sex månader.

Sammanfattningsvis visar TLV:s uppföljning att i vilken utsträckning läkemedlen sätts ut vid partiell effekt inte ser ut att motsvara TLV:s antaganden i besluten. TLV konstaterar att de hälsoekonomiska antagandena om förväntad behandlingstid som låg till grund för TLV:s subventionsbeslut inte motsvarar läkemedlens behandlingstid i klinisk praxis. TLV finner således skäl att utreda om kostnaderna för användningen av Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti är rimliga i förhållande till nyttan. Vyepti ingår inte i analysen eftersom läkemedlet under denna tid inte har använts. Av denna anledning kan vi bara göra antaganden kring hur användningen av Vyepti ser ut i den svenska sjukvården. TLV anser det rimligt att anta att Vyepti används på samma sätt som övriga CGRP-hämmare mot bakgrund av att jämförbar effekt föreligger.

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

---

<sup>1</sup> <http://www.tlv.se/lakemedel/omprovning-av-lakemedel/>

## 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 känselrubbingar som endast drabbar den ena kroppshalvan. Man kan också få talsvårigheter eller hörselstörningar innan huvudvärken kommer. Huvudvärken debuterar vanligtvis när auran upphört men kan också komma samtidigt. En och samma patient kan ha omväxlande migränanfall med och utan aura. En lätt ökad risk för hjärninfarkt föreligger vid tillståndet migrän med frekvent aura hos yngre individer (under 50 år).

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

Det finns idag inga kliniska tester för att diagnosticera migrän, utan istället används International Headache Society:s kriterier, ICHD, för att bedöma vilken typ av huvudvärk en patient lider av baserat på symptom. Migrän delas in i episodisk migrän och kronisk migrän. Kronisk migrän definieras enligt ICHD-3<sup>2</sup> (den senaste versionen av ICHD) som huvudvärk i minst 15 dagar per månad i mer än tre månader varav minst åtta dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk. 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.

### 2.2 Läkemedlen

Det finns fyra godkända CGRP-hämmare i Sverige: Aimovig (erenumab), Ajovy (fremanezumab), Emgality (galkanezumab) och Vyepti (eptinezumab). Samtliga 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.

#### 2.2.1 Indikation

Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti är indicerade för migränprofylax hos vuxna som har minst 4 migrändagar per månad.

---

<sup>2</sup> ICHD-3, The International Classification of Headache Disorders 3rd edition, 2018.

## 2.2.2 Verkningsmekanism

Erenumab är en human monoklonal antikropp som binder till samma yta på receptorn för kalcitoninrelaterad peptid (CGRP) som CGRP-peptiden och hämmar därmed dess funktion. Fremanezumab, galkanezumab och eptinezumab är monoklonala antikroppar som binder selektivt till CGRP-peptiden och förhindrar CGRP-peptiden att binda till receptorn och på så sätt hämmar dess funktion.

CGRP är både en neuropeptid som modulerar smärtsignaler och en kärlvidgande substans som är kopplad till sjukdomsmekanismerna vid migrän. Det har visat sig att CGRP-nivåerna ökar signifikant under en migränattack för att sedan återgå till normala nivåer när huvudvärken lättar.

## 2.2.3 Dosering/administrering

Aimovig, Ajovy och Emgality injiceras subkutant av patienten själv efter anvisning om subkutan självinjektionsteknik av hälso- och sjukvårdspersonal. Behandling ska initieras av läkare med erfarenhet av diagnostisering och behandling av migrän. Vyepti administreras genom intravenös infusion.

- För Aimovig är den rekommenderade dosen 70 mg var fjärde vecka. En del patienter kan ha nytta av en dos på 140 mg var fjärde vecka.
- För Ajovy finns två doseringsregimer, antingen 225 mg per månad eller 675 mg var tredje månad.
- För Emgality är den rekommenderade dosen 120 mg en gång i månaden, med 240 mg som initial laddningsdos.
- För Vyepti är den rekommenderade dosen 100 mg var 12:e vecka. En del patienter kan ha nytta av en dos på 300 mg var 12:e vecka. Vyepti infunderas under cirka 30 minuter efter spädning av koncentratet. Behandlande hälso- och sjukvårdspersonal ska hålla patienten under observation eller övervaka patienten under och efter infusionen.

## 2.3 Aktuella behandlingsrekommendationer, jämförelsealternativ och svårighetsgrad

### 2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Rådet för nya terapier (NT-rådet) har i februari 2021 publicerat uppdaterade rekommendationer om hur CGRP-hämmarna bör användas i vården. Nationell samverkan för Aimovig, Ajovy och Emgality vid migrän har avslutats och NT-rådets rekommendation har arkiverats 2023-01-20. Hanteringen av läkemedlen har lämnats över till de regionala läkemedelskommittéerna [3].

Följande sammanfattning baseras på Svenska Huvudvärksförbundet's behandlingsrekommendationer från 2019 och nyligen publicerade riktlinjer för behandling av migrän av Sveriges regioner i samverkan under NPO Nervsystemets sjukdomar [1] [4].

CGRP-hämmare rekommenderas till patienter med kronisk migrän som har provat minst två evidensbaserade profylaktiska behandlingar mot migrän ur olika läkemedelsgrupper i tillräcklig dos och tid för att utvärdera behandlingseffekt. Svenska Huvudvärksförbundet rekommenderar som minimum att betablockerare alternativt kandesartan plus topiramid 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. Om behandlingen är effektiv kan utsättningsförsök göras efter 12–15 månader via gradvis utglesning av behandlingsintervallet.

Onabotulinumtoxin A kan vara ett behandlingsalternativ vid kronisk migrän om två eller fler förebyggande läkemedel har provats men inte har haft effekt eller inte tolererats. Studier saknas idag kring kombinationsbehandling med onabotulinumtoxin A och CGRP-hämmare varför detta inte rekommenderas.

NT-rådet har publicerat en rekommendation om användning av CGRP-hämmare för patienter med kronisk migrän som misslyckats med behandling av minst två olika profylaktiska läkemedel [3]. NT-rådet har därefter meddelat att nationell samverkan för Aimovig, Ajovy och Emgality vid migrän är avslutad och NT-rådets rekommendation har arkiverats 2023-01-20. Hanteringen av läkemedlen har lämnats över till de regionala läkemedelskommittéerna.

För att kunna följa effekten av behandlingen ska alla patienter som får CGRP-hämmare registreras i Neuroregistrets huvudvärksregister. Patienter som självregistrerar i PER (patientens egenregistrering) måste bli registrerade i Neuroregistret av vårdgivaren.

Behandlingen ska sättas ut om den inte efter tre månader ger en kliniskt meningsfull effekt i samma nivå som minst 30 procent minskat antal migrändagar och/eller dagar med sjukfrånvaro på grund av migrän, minskad intensitet (minst 50 procent) eller mer lättkuperade anfall som inte hindrar planerad aktivitet, det vill säga ökad funktionsnivå.

Om behandlingen är effektiv kan utsättningsförsök göras efter 12–15 månader via gradvis utglesning av behandlingsintervallet.

## 2.3.2 Jämförelsealternativ

### TLV:s diskussion

Det finns tre subkutana CGRP-hämmare som tillhandahålls i Sverige idag, Aimovig, Ajovy och Emgality. Svenska huvudvärksförbundet, NT-rådet och Sveriges regioner i samverkan under NPO Nervsystemets sjukdomar har publicerat rekommendationer för användning av dessa CGRP-hämmare vid profylaktisk läkemedelsbehandling vid kronisk migrän [1, 3, 4]. Vyepti är en fjärde CGRP-hämmare som ingår i läkemedelsförmånerna. Till skillnad från de subkutana CGRP-hämmarna administreras Vyepti som en infusion.

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

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 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.

**TLV:s bedömning:** Med stöd av behandlingsrekommendationer och i likhet med tidigare bedömning, bedömer TLV att relevanta jämförelsealternativ utgörs av gruppen CGRP-hämmare som tillhandahålls i dag inom läkemedelsförmånerna (Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti).

### 2.3.3 Svårighetsgrad för tillståndet

#### TLV:s diskussion

Patienter med kronisk migrän har huvudvärk i minst 15 dagar per månad varav minst åtta med migrän. Det är rimligt att anta att detta leder till en stor påverkan på livskvaliteten, något som också stöds av studier på livskvalitet [5].

Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad samt de som har migrän mellan en till sju dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar. Spridningen vad gäller påverkan på livskvalitet är därför väldigt stor inom denna grupp.

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

Utöver livskvalitetssänkningen i anslutning till själva anfällen påverkas livskvaliteten av att patienter med frekventa anfall kan ha problem att klara arbete, studera och utföra hushållssysslor. Patienterna kan också drabbas av sociala problem i förhållande till familj och omgivning eftersom migränanfallen kan komma när som helst. Risken att drabbas av ett migränanfall vid olämpliga tillfällen kan också göra att patienter undviker att göra saker i livet som de annars skulle göra, så som att resa, skaffa barn eller ta ett visst jobb. I en studie gjord i Sverige av Linde och Dahlöf framkom att över hälften av patienterna ansåg att migrän påverkade arbetsförmågan, fritiden och familjelivet negativt [6]. Med frekvent migrän följer dessutom ofta nedstämdhet eller depression, samt sömnstörningar.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer, i likhet med tidigare, att patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar har en hög svårighetsgrad.

## 2.4 Klinisk effekt och säkerhet

Företagen har i sina underlag hänvisat dels till de kliniska studier som varit en del av underlagen i samband med tidigare subventionsbeslut och dels till uppföljningsstudier som utvärderat användningen i klinisk praxis (RWE).

### 2.4.1 Kliniska studier

I studierna har 50 procents minskning av antalet migrändagar varit ett mått som tolkas som att läkemedlet har effekt. TLV har tidigare bedömt det som rimligt att för patienter som har migrän med hög frekvens, vilket är fallet vid kronisk migrän, är en mindre procentuell minskning i antalet migrändagar än 50 procent kliniskt relevant. Enligt behandlingsriktlinjer ska behandlingen sättas ut efter tre månader om den inte ger en kliniskt meningsfull effekt i minskat antal migrändagar om minst 30 procent. TLV använder därför responsnivån på 30 procent minskning i antal migrändagar för när utsättning sker. Resultaten från effektmåttet andel patienter som når minst 30 procent minskning i antal migrändagar redovisas separat för varje företag i bilaga 4 då dessa inte är publicerade.

**Tabell 1 Sammanfattning över randomiserade placebokontrollerade kliniska studier**

Läkemedel	Studie	Population	Studiedesign	Utfall
Aimovig	Studie 295, fas 2, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter [7]	Kronisk migrän Erenumab 70 mg (n=191) Erenumab 140 mg (n=190) Placebo (n=286)	Subgruppsanalys, patienter som sviktat på ≥2 profylaktiska behandlingar (n=327)	Hos subgruppen var skillnaden i minskning av MMD mellan erenumab 70 mg och placebo -2,7 dagar (95 % KI: -4,2; -1,2) och mellan erenumab 140 mg och placebo -4,3 dagar (95 % KI: -5,8; -2,8).
Ajovy	FOCUS, fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter [8]	Patienter som sviktat på 2 till 4 profylaktiska behandlingar. Kronisk migrän (n=509) Episodisk migrän (n=329)	Subgruppsanalys, patienter med kronisk migrän 225 mg (n=173), 675 mg (n=169), placebo (n=167)	Hos subgruppen var minskning av MMD -4,5 dagar (225 mg), -3,9 dagar (675 mg), -0,7 dagar placebo
Emgality	CONQUER, fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter [9]	Patienter som sviktat på 2 till 4 behandlingar. Kronisk migrän (n=193) Episodisk migrän (n=269)	Subgruppsanalys, patienter med kronisk migrän 120 mg (n=95), placebo (n=98)	Hos subgruppen var minskning av MMD -6,0 dagar (120 mg), -2,2 dagar placebo
Vyepti	DELIVER, fas 3, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, multicenter [10]	Patienter som sviktat på 2 till 4 behandlingar. Kronisk migrän (n=405) Episodisk migrän (n=484)	Subgruppsanalys, patienter med kronisk migrän 100 mg (n=137), 300 mg (n=134)	Minskning av MMD -4,8 dagar (100 mg), -5,3 dagar (300 mg), -2,1 dagar placebo

### **Erenumab (Aimovig)**

Studie 295 avseende patienter med kronisk migrän (med eller utan aura) bestod av en screeningperiod, en baslinjefas på fyra veckor och en 12 veckor lång dubbelblind behandlingsfas. Erenumab eller placebo injicerades subkutant var fjärde vecka under den dubbelblinda behandlingsfasen. Patienterna fyllde under studiens gång i en elektronisk huvudvärksdagbok. I studien inkluderades patienter som under de tre månaderna innan screeningfasen haft mer än 15 huvudvärksdagar per månad varav åtta av dessa varit migrändagar. Under baslinjefasen behövde patienterna uppvisa minst 80 procent följsamhet till användandet av huvudvärksdagboken. Patienter med kontinuerlig huvudvärk och patienter som inte svarat terapeutiskt på behandling med mer än tre olika profylaktiska behandlingar exkluderades från studien. Annan profylaktisk behandling var inte tillåten under studien eller 2 månader före. För botulinumtoxin gällde fyra månader före. Randomiseringen till de olika behandlingsarmarna stratifierades utifrån region (Europa versus Nordamerika) och om överanvändning av läkemedel förelåg.

Det primära effektmåttet var förändring i antal månatliga migrändagar (MMD) mellan den fyra veckor långa baslinjefasen och de fyra sista veckorna i den tolv veckor långa behandlingsfasen. En migrändag definierades som en dag patienten upplevde start eller fortsättning av kvalificerad migrän, som definierades som migränhuvudvärk i minst fyra timmar med minst två smärtrelaterade kännetecken (ensidig, dunkande, moderat till svår smärta eller försämring vid fysisk aktivitet) eller minst ett icke-smärtrelaterat kännetecken (illamående, kräkningar eller både ljus- och ljudkänslighet). Om patienten tog akutmedicin vid aura eller huvudvärk räknades även den dagen som en migrändag oavsett längd på huvudvärken och andra kännetecken. Sekundära effektmått var minst 50 procents reduktion från baslinjen i MMD, förändring från baslinjen i månatliga dagar med akutmedicinering och förändring från baslinjen i antal migräntimmar. I samtliga fall jämfört med de fyra sista veckorna av den tolv veckor långa behandlingsfasen.

### **Fremanezumab (Ajovy)**

FOCUS bestod av en screeningperiod, en baslinjefas på fyra veckor och en 12 veckor lång dubbelblindad behandlingsfas. Fremanezumab eller placebo injicerades subkutant var fjärde vecka under den dubbelblindade behandlingsfasen. Patienterna antecknade sina huvudvärksdata i en elektronisk huvudvärksdagbok under hela studien.

Patienterna hade minst 12 månaders migränhistorik med debut före 50 års ålder. Ett inklusionskriterium var tidigare svikt på två till fyra profylaktiska behandlingar från olika läkemedelsklasser<sup>3</sup>. Svikt på tidigare behandlingar definierades som avsaknad av klinisk effekt efter åtminstone tre månaders kontinuerlig behandling på en stabil dos, eller dålig tolerabilitet på grund av biverkningar, eller om en behandling bedömdes som ej lämplig för patienten (enligt läkares omdöme). Patienterna fick använda akut huvudvärksmedicinering fritt under studien.

Exklusionskriterier i studien innefattade: ålder (över 70 år), pågående graviditet, samtidigt användning av något annat migrämförebyggande läkemedel, användning av onabotulinumtoxin A under de tre månaderna före screeningsperioden, användning av opioider eller barbiturater mer än 4 dagar per månad, användning av medicintekniska anordningar mot migrän såsom nervblockad och transkraniell magnetisk stimulering under de två månaderna före screening och tidigare behandling med CGRP-hämmare. Patienter med kliniskt betydelsefulla kardiovaskulära sjukdomar och tromboemboliska händelser exkluderades också från studien.

Patienterna randomiserades 1:1:1 till en av tre grupper: fremanezumab en gång per månad (vecka 0: 225 mg hos patienter med episodisk migrän och 675 mg [bolusdos] hos patienter med kronisk migrän; vecka 4 och vecka 8: 225 mg för båda migränsubgrupper, n=283), fremanezumab en gång per kvartal (675 mg vecka 0 och placebo vecka 4 och vecka 8, n=276), eller placebo varje månad (n=279).

Det primära effektmåttet var den genomsnittliga förändringen från baslinjen av MMD under behandlingsperioden på 12 veckor. Viktiga sekundära effektmått var uppnående av minst 50 procent minskning av MMD från baslinjen (50 procent svarsfrekvens) och förändring från baslinjen av genomsnittligt antal dagar med användning av akut huvudvärksmedicinering per månad.

Migrändagar definierades i studien som dagar där huvudvärk varade minst fyra timmar i följd och uppfyllde diagnoskriterierna för migrän (med eller utan aura) i ICHD-3 beta, eller uppfyllde alla diagnoskriterier i ICHD-3 beta förutom en (trolig migrän), eller dagar där akut migrän-specifik medicinering (triptaner och ergotaminer) användes oavsett huvudvärkens varaktighet.

### **Galkanezumab (Emgality)**

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

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

---

<sup>3</sup> Läkemedelsklasser enligt studieprotokollet: betablockerare (propranolol, metoprolol, atenolol eller bisoprolol), antiepileptika-medel (topiramat, valproat), tricykliska antidepressiva (amitriptylin), kalciumkanalblockerare (flunarizin), angiotensin II-receptorantagonister (kandesartan) och onabotulinotoxinum A

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

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

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring från baslinjen i antal migrändagar per månad under behandlingstiden på tre månader.

### ***Eptinezumab (Vyepti)***

DELIVER 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.

Exklusionskriterier i studien bestod bland annat i användning av botulinumtoxin inom fyra månader före screening och under screeningperioden; kliniskt signifikanta smärt syndrom; okontrollerade eller obehandlade psykiatriska tillstånd; historia eller diagnos av flera andra komplicerade huvudvärkstillstånd; 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.

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 migrändagar 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.

Det primära effektmåttet var genomsnittlig förändring från baslinjen i antal migrändagar per månad under behandlingstiden på tre månader.

### **Biverkningar enligt produktresumén**

#### ***Erenumab (Aimovig)***

Totalt över 2 500 patienter har behandlats med erenumab i registreringsstudier. Fler än 1 300 patienter behandlades under minst 12 månader och 218 patienter exponerades i 5 år. Den övergripande säkerhetsprofilen för Aimovig förblev oförändrad under 5 år med öppen långtidsbehandling. De rapporterade biverkningarna för 70 mg och 140 mg var reaktioner vid injektionsstället (5,6 %/4,5 %), förstoppning (1,3 %/3,2 %), muskelkramper (0,1 %/2,0 %) och klåda (0,7 %/1,8 %). De flesta reaktionerna var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Färre än 2 procent av patienterna i dessa studier avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

### ***Fremanezumab (Ajovy)***

Totalt 2 500 patienter har behandlats med fremanezumab i registreringsstudier. Fler än 1 400 patienter behandlades under minst 12 månader. Vanliga rapporterade biverkningar var lokala reaktioner vid injektionsstället (smärta [24 %], förhårdnad [17 %], hudrodnad [16 %] och klåda [2 %]).

### ***Galkanezumab (Emgality)***

Över 2 500 patienter har behandlats med galkanezumab i kliniska studier. Över 1 400 patienter har exponerats för galkanezumab i den dubbelblinda behandlingsfasen i en placebokontrollerad fas 3-studie. 279 patienter exponerades i 12 månader.

Rapporterade biverkningar för 120 mg och 240 mg var smärta vid injektionsstället (10,1 %/11,6 %), reaktioner vid injektionsstället (9,9 %/14,5 %), yrsel (0,7 %/1,2 %), obstipation (1,0 %/1,5 %), pruritus (0,7 %/1,2 %) och urtikaria (0,3 %/0,1 %). De flesta reaktionerna var av lindrig eller måttlig allvarlighetsgrad. Färre än 2,5 procent av patienterna i dessa studier avbröt behandlingen på grund av biverkningar.

### ***Eptinezumab (Vyepiti)***

Över 2 000 patienter har fått behandling med eptinezumab i kliniska studier. Av dessa patienter har ungefär 1 000 blivit exponerade för läkemedlet i 48 veckor (fyra doser).

De vanligaste biverkningarna var nasofaryngit och överkänslighet. De flesta överkänslighetsreaktionerna uppkom under infusionen och var inte allvarliga. Biverkningar i relation till infusionsstället uppkom sporadiskt och i liknande omfattning för eptinezumab som för placebo (< 2 %), utan något uppenbart samband med dosen.

## **2.4.2 Uppföljningsstudier av användning i klinisk praxis**

Företagen har i sina underlag hänvisat till uppföljningsstudier som utvärderat användningen av CGRP-hämmare i klinisk praxis (RWE). Dessa redovisas separat för varje företag i bilaga 4-7.

## **2.4.3 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser**

Det saknas randomiserade, direkt jämförande studier mellan de olika CGRP-hämmarna. De jämförelser som finns är endast indirekta där enskilda läkemedel i första hand har jämförts mot placebo.

En systematisk översikt som omfattar 16 randomiserade kontrollerade studier har utvärderat den förebyggande effekten av CGRP-hämmarna erenumab, fremanezumab, galkanezumab och eptinezumab vid episodisk och kronisk migrän [11]. Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU) har kommenterat rapporten. SBU bedömde att översikten i huvudsak var välgjord och har låg risk för bias [12].

Utifrån SBU:s sammanfattning beskrivs att den systematiska översikten identifierade 16 randomiserade kontrollerade studier med 9 439 patienter. Studierna var utförda i Argentina, Kanada, Europa, Israel, Korea, Mexiko, Taiwan, Turkiet och USA mellan juli 2012 till oktober 2017. I studierna gavs CGRP-hämmare (Aimovig, Ajovy, Emgality eller Vyepiti) i minst 12 veckor och högst 52 veckor. Samtliga studier gjorde en uppföljning efter minst fyra veckor. I 11 studier led patienterna av episodisk migrän och i fyra studier av kronisk migrän. I de övriga studierna rekryterade man patienter med både episodisk och kronisk migrän. Patienterna var mellan 18 och 70 år. Den största andelen av deltagarna var kvinnor (85 %, n=7 992). Antalet inkluderade män var 1 447 (15 %).

Den systematiska översikten har sammanställt metaanalyser och sammanvägt resultaten för utfallet "response rate" (minst 50 procents reduktion i migrändagar per månad). Ingen

sammanslagen evidensgradering har gjorts. Av de 16 randomiserade studierna rapporterar åtta stycken en response rate. SBU sammanfattar att metaanalysen inte visar på någon säker skillnad mellan de två typerna av mekanismer: att blockera CGRP-receptorn (erenumab) eller binda CGRP-molekylen (eptinezumab, fremanezumab och galkanezumab).

### **TLV:s diskussion**

TLV har i tidigare ärenden bedömt jämförbar effekt mellan CGRP-hämmarna. I ärendet Ajovy (dnr 1362/2019) bedömde TLV att behandlingseffekten för fremanezumab och erenumab är jämförbar vid behandling av patienter med migrän som tidigare sviktat på två till fyra profylaktiska behandlingar. I ärendet Emgality (dnr 1128/2020) bedömde TLV att behandlingseffekten för galkanezumab och erenumab är jämförbar vid behandling av samma patientgrupp och konstaterade sammantaget jämförbar effekt mellan galkanezumab och de övriga två CGRP-hämmarna, fremanezumab och erenumab. I ärendet Vyepti (dnr 4042/2021) bedömde TLV det rimligt att utgå från att effekten är jämförbar mellan eptinezumab och fremanezumab avseende minskning i antal migrändagar per månad (MMD). TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning än tidigare.

RWE-studier har ett antal begränsningar jämfört med randomiserade placebokontrollerade studier. Retrospektiva och icke-randomiserade studier kan vara förknippade med bias och snedvridande faktorer (confounding factors) som kontrolleras för i randomiserade blindade studier. De typer av bias som kan ses i RWE inkluderar selektionsbias (terapi kan ordinerats olika beroende på patientens och sjukdomens egenskaper, t.ex. sjukdomens svårighetsgrad och/eller andra patientegenskaper), informationsbias (felklassificering av data), återkallelsebias (orsakad av selektivt återkallande av påverkande händelser av patienter/vårdgivare) och detektionsbias (där en händelse är mer sannolik att fångas i behandlingsgruppen än i en jämförande grupp). Även om systematiska översikter har funnit få bevis som tyder på att behandlingseffekt eller biverkningar i väl designade observationsstudier antingen överskattas eller kvalitativt skiljer sig från de som erhållits i RCT, måste varje RWE-studie undersökas individuellt för källor till partiskhet och snedvridning. I fallet med CGRP-hämmare kan bias inträffa om patienter överrapporterar huvudvärksdagar. En anledning att överrapportera huvudvärksdagar är för att få fortsätta på sin behandling då patienter som inte uppnår  $\geq 30$  procent minskning i MMD ska avbryta behandling. TLV:s kliniska expert anger att patienter som får behandling och bibehåller den i cirka två år har ofta uttalade besvär och är inte alltid benägna att avsluta även vid tämligen svag upplevd effekt.

I företagens underlag utgår de hälsoekonomiska analyserna från en jämförelse med bästa understödande vård. Denna effekt fångas inte i okontrollerade RWE-studier.

**TLV:s bedömning:** 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.

Enligt SBU föreligger inte signifikanta skillnader i effekt mellan CGRP-hämmare på grupp-nivå. TLV har tidigare bedömt att effekten är jämförbar vid behandling av patienter med kronisk migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar. TLV ser inte skäl att göra en annan bedömning.

TLV bedömer det rimligt att i sina analyser utgå från resultat från randomiserade kliniska studier då RWE-studierna i det här fallet bedöms vara förknippade med osäkerheter på grund av snedvridning (bias). Detta kan inträffa om patienter överrapporterar huvudvärksdagar. En anledning att överrapportera huvudvärksdagar är för att få fortsätta på sin behandling då patienter som inte uppnår  $\geq 30$  procent minskning i MMD ska avbryta behandling.

### 3 TLV:s uppföljning

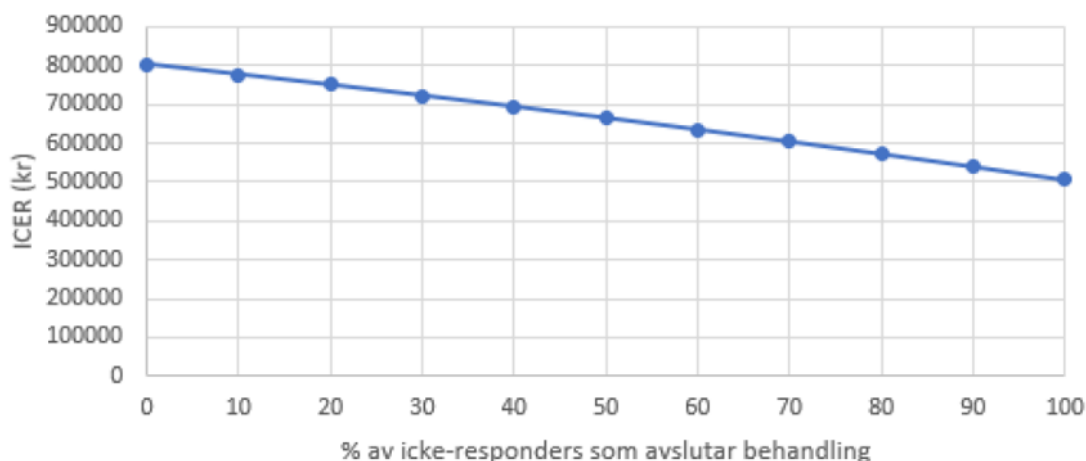
TLV har i uppdrag att följa upp och utvärdera de beslut om subvention som myndigheten fattar i syfte att säkerställa att användningen av de läkemedel som ingår i läkemedelsförmanerna är ändamålsenlig och att kostnaden för användning är rimlig.

#### 3.1 TLV:s beslut

I samband med TLV:s beslut om subvention för de tre CGRP-hämmarna Aimovig (dnr 1558/2018 och 2469/2019), Ajoyv (dnr 1362/2019), Emgality (dnr 1128/2020) samt Vyepti (dnr 2166/2022) identifierade TLV osäkerheter gällande i vilken utsträckning läkemedlen kommer att sättas ut vid en partiell effekt med mindre än 30 procent reduktion av antalet migrändagar per månad, MMD.

I de hälsoekonomiska analyserna används antagandet att alla patienter, med mindre än 30 procent reduktion av MMD vid sex månader, avslutar behandlingen. I de kliniska studierna studerades effektmåttet andel patienter med minst 50 procent minskning i MMD. Resultaten efter tre månaders behandling visar att cirka 30–40 procent uppnår denna minskning. Medelvärde av minskningen av antal migrändagar (MMD) jämfört med placebo i studierna sågs vara blygsam. Detta ger en antydning om att en stor andel av patienterna har en effekt som är sämre än så, eller ingen effekt alls av behandlingen. TLV konstaterade även i utredningarna om Ajoyv (dnr 1362/2019) och Emgality (dnr 1128/2020) att om utsättning av läkemedlen efter sex månader inte efterlevs skulle det innebära att kostnaden sannolikt inte är rimlig i förhållande till den nytta som behandling ger (se Figur 1). Detta skulle också innebära en stor budgetpåverkan. De totala årskostnaderna för de tre läkemedlen uppgår till 217 miljoner kronor (AUP, rullande 12 månader, mars 2022).

#### Påverkan på ICER beroende av hur stor andel av icke responders som avslutar behandling



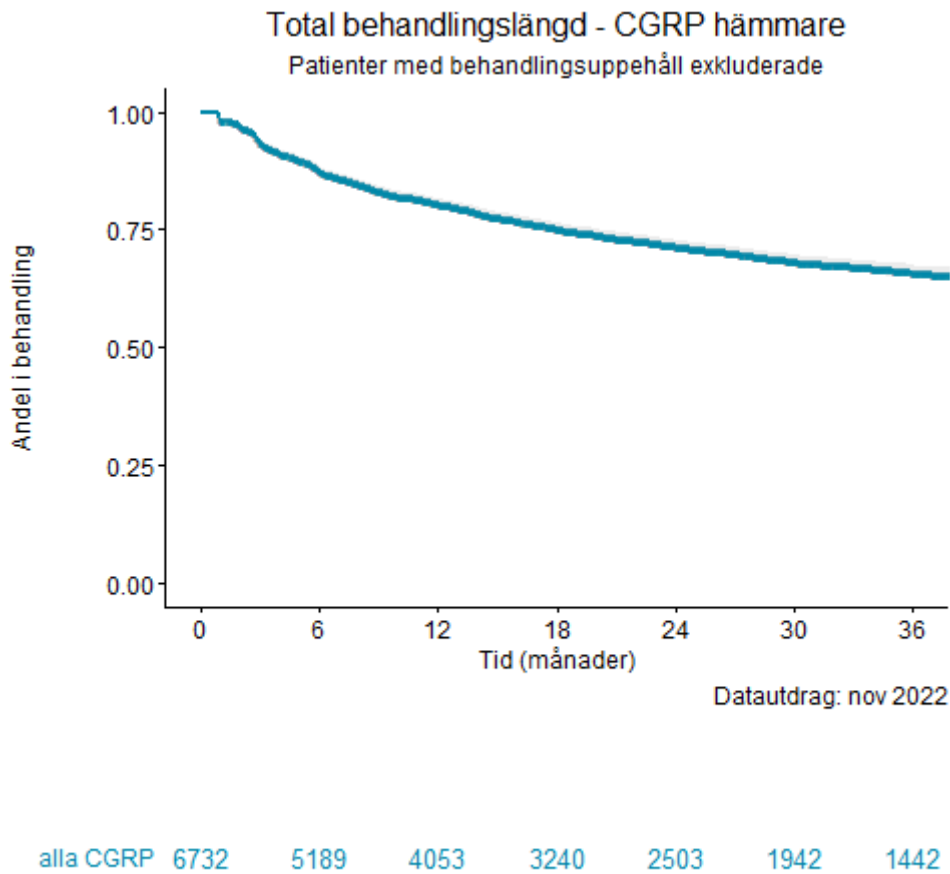
Figur 1. Påverkan av utsättning av patienter som inte uppnått klinisk effekt i Ajoyv (dnr 1362/2019). TLV antog att alla som inte svarar på behandling (30% minskning av MMD) sätter ut CGRP-hämmaren efter sex månader.

#### 3.2 Uppföljning av subventionsbegränsning

TLV har 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 behandlingens längd. Uppföljningen visar att en stor andel av patienterna har expedierats minst två olika profylaktiska läkemedel innan insättning av en CGRP-hämmare.



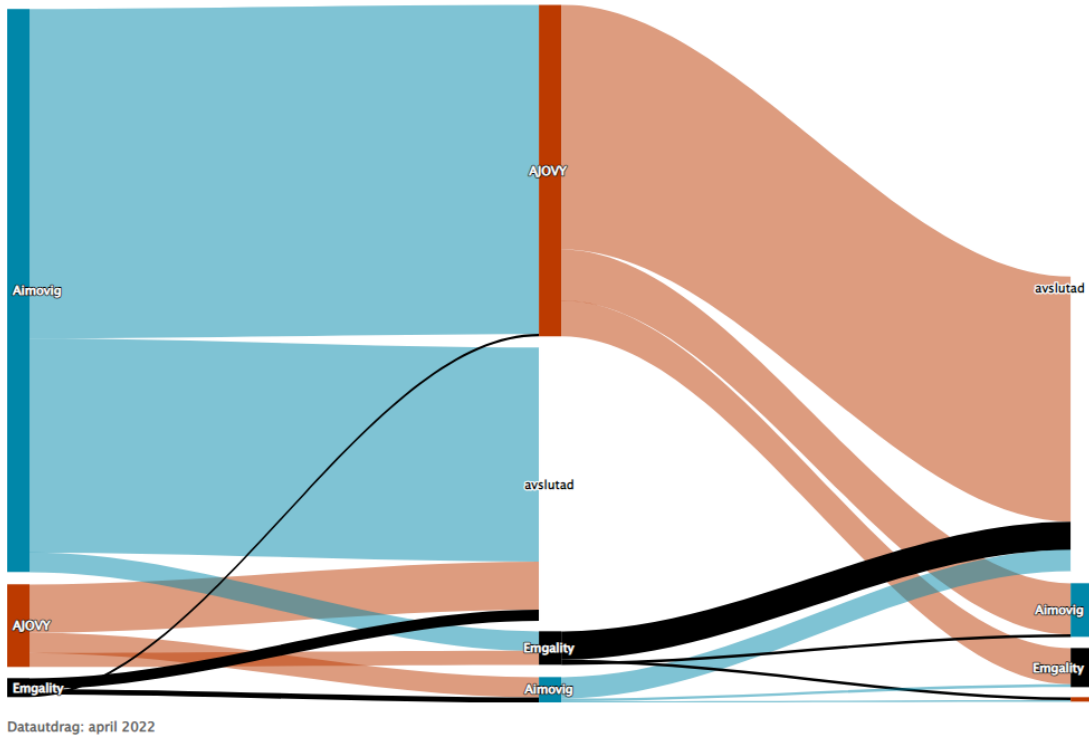
Den totala behandlingstiden med CGRP-hämmare är längre än vad som antogs vid subventionstillfället (Figur 2). Detta beror både på att patienter använder flera produkter (Figur 3) och att behandlingstiden för varje enskilt läkemedel är längre jämfört med vad som antogs i subventionsbeslutet (Figur 4).



**Figur 2. Behandlingstid oberoende av vilken CGRP-hämmare som används. Individer med uppehåll i behandling-en är exkluderade från analysen.**

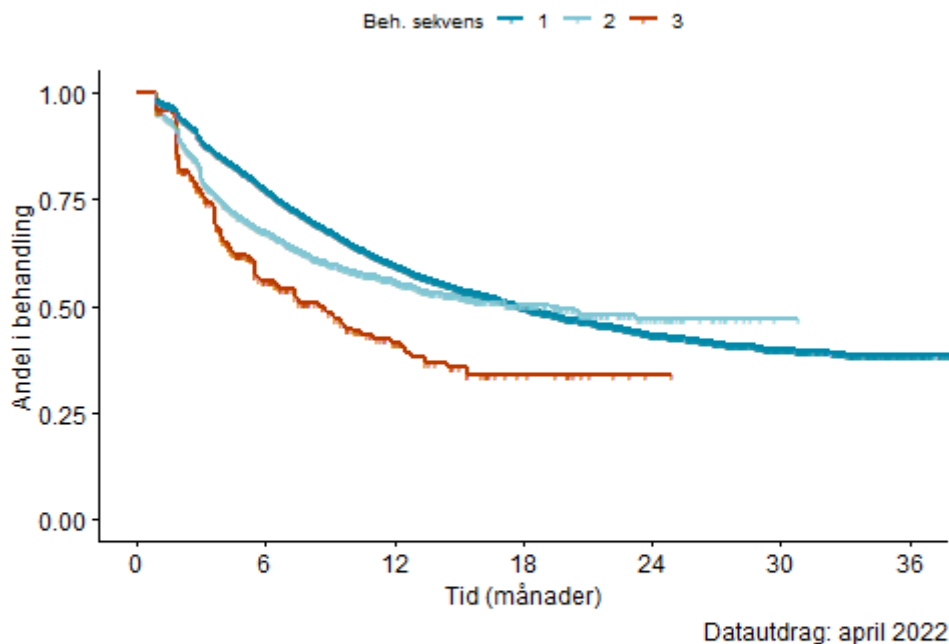
### Behandlingssekvens för CGRP hämmare – patienter som slutat eller bytt behandling

De tre första sekvenserna visas



**Figur 3. Flödesbild över i vilken ordning de olika CGRP-hämmarna används. Enbart individer som avslutat första behandlingssekvens inkluderas i analysen.**

## Behandlingslängd i de olika behandlingssekvenserna



1	6687	4215	2488	1510	860	389	121
2	1744	830	389	131	27	1	0
3	432	129	41	13	1	0	0

Figur 4. Behandlingslängd för varje behandlingssekvens oberoende av vilken CGRP-hämmare som använts. Behandlingssekvens 1 kan således bestå av Aimovig, Ajoyv eller Emgality. Behandlingssekvens 2 består av någon av de andra två CGRP-hämmarna. Behandlingssekvens 3 är antingen den tredje produkten eller att man återigen använder samma produkt som i behandlingssekvens 1.

### 3.2.1 Uppföljning av osäkerheter vid beslut

Om antagandet om utsättning för patienter med uteblivet behandlingssvar är korrekt skulle man förvänta sig en kraftig reduktion av antalet behandlade patienter vid sex månader i paritet med den förväntade behandlingseffekten för respektive läkemedel. Av vad som går att utläsa från registerdatan verkar det dock inte finnas någon sådan effekt utan utsättningen verkar ske långsammare och mer kontinuerligt (Se Figur 2).

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, 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 ICER (Figur 1). 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.

### 3.2.2 Ytterligare uppföljningsanalyser

TLV:s uppföljning indikerar även att en betydande andel av patienterna byter till en annan CGRP-hämmare under behandlingstiden (se Figur 3). Detta var inte något som TLV tog hänsyn till i subventionsbesluten men TLV noterar att det har stor påverkan på den totala behandlingstiden av läkemedlen (se Figur 4). Icke-responders som byter CGRP-hämmare i

stället för att avsluta behandlingen medför ytterligare kostnader utan något belegg för någon nytta av att pröva en ytterligare en CGRP-hämmare. Detta leder till ytterligare osäkerhet om läkemedlens kostnadseffektivitet.

TLV:s uppföljning visar att en stor andel av patienterna har expedierats minst två olika profylaktiska läkemedel innan insättning av en CGRP-hämmare. Den delen av subventionsbegränsningen bedöms därför ha god följsamhet.

## 4 Hälsoekonomi

Företagen har getts möjlighet att skicka in uppdaterade underlag för deras 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. Samtliga företag, förutom det som marknadsför Vyepti, inkom med uppdaterade analyser. Vyepti inkluderades i omprövningen strax efter att produkten inkluderades i läkemedelsförmånerna i november 2022.

De uppdaterade underlagen företagen skickat in skiljer sig åt vad gäller bland annat modellstruktur, val av inputparametrar och antaganden. Baserat på bedömningen om att CGRP-hämmarna har jämförbar effekt anses en så pass stor skillnad i tillvägagångssätt och resultat av utvärdering av produkternas respektive kostnadseffektivitet inte vara motiverat. För att utvärdera CGRP-hämmarna under lika förutsättningar bedömde TLV att det är lämpligt att använda samma modell och antaganden om behandling med CGRP-hämmare, med undantag för sådana antaganden som är produktspecifika, såsom läkemedelskostnader.

För ändamålet har TLV utvecklat en modell som förenklat beskriver kostnaderna och nyttan vid profylaktisk behandling med CGRP-hämmare för vuxna patienter, jämfört med behandling med enbart bästa understödande vård. I TLV:s hälsoekonomiska analys används i största utsträckning företagets underlag. Klinisk effekt, vårdkostnader och livskvalitet antas vara desamma för samtliga produkter, det enda som skiljer sig åt är läkemedelskostnader och administreringskostnader.

I detta avsnitt beskrivs TLV:s bedömningar om effekt, kostnader och livskvalitet. Resultatet av TLV:s grundscenarier för respektive produkt beskrivs i avsnitt 5.1 och känslighetsanalyser redovisas i avsnitt 5.1.2.

**TLV:s bedömning:** De underlag som företagen inkommit med inom ramen för omprövningen skiljer sig åt på ett sådant sätt att TLV bedömer att det inte finns goda förutsättningar för att göra en rättvisande bedömning om respektive produkts kostnadseffektivitet. TLV bedömer därför att det är lämpligt att utvärdera produkterna i samma modell, vilket TLV har tagit fram för ändamålet.

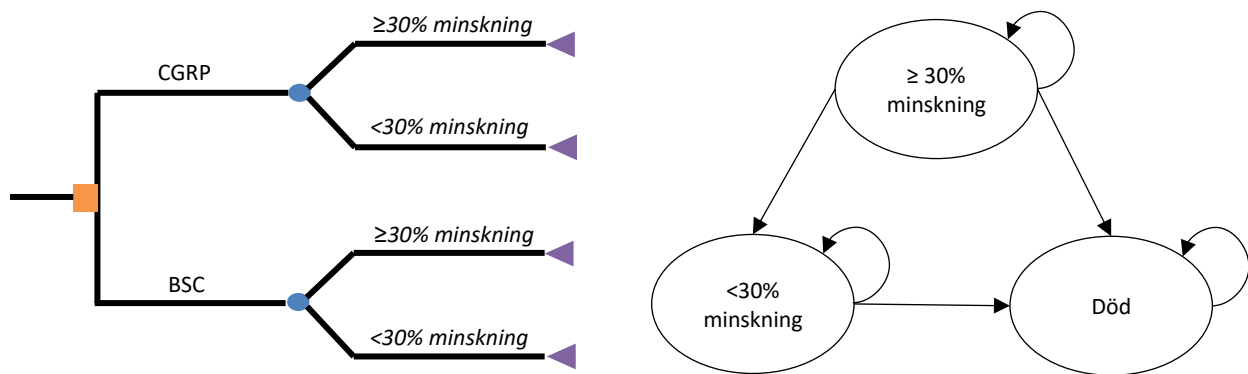
### TLV:s hälsoekonomiska modell

TLV:s hälsoekonomiska modell illustreras i Figur 5 och består av ett initialt beslutsträd som återspeglar den första behandlingstiden tills behandlingssvar utvärderats, motsvarande 90 dagar. Därefter fördelas patienter i tre olika hälsotillstånd i en Markovmodell. Hälsotillståndet representerar uppnått behandlingssvar eller inte, samt död. Behandlingssvar är definierat som minskning i antal månatliga huvudvärksdagar om minst 30 procent från baslinjen, enligt nationella behandlingsriktlinjer<sup>4</sup>. Patienter som uppnått en minst 30-procentig minskning kan kvarstanna i samma hälsostadie eller förflytta sig till de andra hälsostadierna vid varje modellcykel (motsvarande en månad). Patienter som inte uppnått tillräckligt behandlingssvar antas ackumulera läkemedelskostnader men tillskrivs inte någon nytta av behandlingen. Den totala tidshorisonten är fem år, vilket överens stämmer med majoriteten av TLV:s tidigare utvärderingar av CGRP-hämmare, och ingångsåldern är 30 år. Kostnader och effekter diskonteras med tre procent årligen.

Modellen är byggd i programspåket R<sup>5</sup> med ett tillhörande Shiny-gränssnitt för att kunna användas även utan kunskap i R.

<sup>4</sup> Riktlinje för migrän, Sveriges regioner i samverkan under NPO Nervsystemets sjukdomar, 2022

<sup>5</sup> <https://www.R-project.org/>



Figur 5. Beslutsträd och Markovtillstånd i TLV:s hälsoekonomiska modell. BSC, best supportive care (bästa understödande vård).

## 4.1 Effektmått

### 4.1.1 Klinisk effekt

Mot bakgrund av att TLV bedömt att behandlingseffekten är jämförbar mellan de fyra CGRP-hämmare som ingår i omprövningen tillämpas ett och samma effektmått i den hälsoekonomiska analysen. Effektmåttet som används är antal huvudvärksdagar som patienten upplever per månad. Enligt nationella behandlingsrekommendationer bör behandling med CGRP-hämmare avbrytas efter tre månader om ingen kliniskt meningsfull effekt uppnås, definierad som en minskning av antal huvudvärksdagar om minst 30 procent.

TLV har använt samtliga fyra produkters behandlingseffekt uppmätt i randomiserade placebokontrollerade studier och beräknat medianvärdet av dessa. För Vyepti har TLV inte haft tillgång till behandlingseffekten för placeboarmen, vilket innebär att medianvärdet för placeboeffekten som i modellen används för BSC-armen, är beräknat från Aimovigs, Ajoyvs och Emgalitys kliniska studier. Behandlingseffekten som används i TLV:s grundscenarier redovisas i Tabell 2 nedan.

Tabell 2. Effektmått som används i TLV:s grundscenarier, för CGRP respektive BSC

Effektmått	CGRP (median från Aimovig, Ajoyv, Emgality och Vyepti)	BSC (median från Aimovig, Ajoyv och Emgality)
≥30% minskning i antal migrändagar per månad	[--] %	[--] %
<30% minskning i antal migrändagar per månad	[--] %	[--] %

Vid varje modellcykel tillämpas en sannolikhet för responsförlust, det vill säga att patienter upphör att uppnå minst 30 procent minskning i antal huvudvärksdagar varje månad. TLV har använt ett medelvärde av företagens data över responsförlust som TLV fått ta del av från Aimovig, Ajoyv och Emgality, motsvarande en sannolikhet om [----] procent per cykel. Detta medelvärde tillämpas till patienter i BSC-armen till 100 procent och patienter i CGRP-armen till 90 procent ([----] procent).

### TLV:s diskussion

TLV har valt att basera den kliniska effekten i modellen på data från de kliniska studierna, snarare än den data från uppföljningsstudier av CGRP-hämmare i klinisk praxis som företagen inkommit med under omprövningen. Detta eftersom denna typ av data är förknippad med osäkerheter, särskilt för att mäta en effekt som rapporteras av patienterna själva och där det finns risk för överskattning av effekten. En mer detaljerad motivering finns under TLV:s diskussion i avsnitt 2.4.2.

Eftersom ett av de fyra värden som finns för behandlingseffekt sticker ut något från de övriga har TLV valt att använda ett medianvärde, snarare än ett medelvärde. TLV kan även konstatera att ett medelvärde viktat utifrån studiepopulation från respektive läkemedels kliniska studier inte ger någon nämnvärd skillnad från medianvärdet.

Skattningen av sannolikhet för responsförlust är förknippat med osäkerheter eftersom det inte är klart vad som anges för anledning till responsförlusten i företagens kliniska studier. Därutöver anser TLV att det är rimligt att anta att sannolikheten att förlora behandlingsrespons är lägre för patienter som behandlas med CGRP-hämmare än patienter som i de kliniska studierna får placebo, vilket tillämpas som ett antagande i analysen genom att minska sannolikheten för behandlingsrespons för CGRP-armen. Detta antagande är dock förknippat med osäkerheter och varierar i TLV:s känslighetsanalyser.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att data från de randomiserade placebokontrollerade kliniska studierna bör användas för att uppskatta den kliniska effekten, eftersom dessa är förknippade med lägre osäkerheter än data från uppföljningsstudier. TLV bedömer att ett medianvärde av behandlingseffekten för läkemedlena är lämpligast att använda i den hälsoekonomiska analysen, eftersom ett av värden avviker något från de övriga.

TLV bedömer att det är rimligt att anta att patienter som får aktiv behandling med CGRP-hämmare löper lägre risk att förlora behandlingsrespons än patienter som får placebobehandling.

#### 4.1.2 Hälsorelaterad livskvalitet

De livskvalitetsvikter som används i analysen baseras på en publikation av IHE [13] från 2018, Sjukdomsbördan vid migrän i Sverige – en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet men är hämtade ur den hälsoekonomiska modell som företaget Teva skickat in för Ajovy.

Livskvalitetsvikterna är baserade på antal migrändagar en patient upplever per månad. För att definiera hur många huvudvärksdagar en patient som uppnår respektive inte uppnår har TLV tagit det genomsnittliga antal huvudvärksdagar som patienter har som definieras som responders respektive icke-responders i företagens modeller (Aimovig, Ajovy och Emgality). Detta resulterade i att responders, patienter som uppnår minst 30 procent minskning, har i genomsnitt [----] huvudvärksdagar, medan icke responders, patienter som inte uppnår minst 30 procent minskning, har i genomsnitt [----] huvudvärksdagar. Om en patient uppnått minst 30 procent minskning tillämpas samma livskvalitetsvikt oavsett vilken behandling patienten står på. Ingen livskvalitetsförlust för biverkningar inkluderas för någon av behandlingarna.

Samma tillvägagångssätt har använts för att skatta antal månatliga migrändagar vid baslinjen. Däremot är livskvalitetsvikten som tillämpas under utvärderingsperioden (beslutsträdet) ett viktat medelvärde av den livskvalitet patienterna har när de går in i beslutsträdet ([----]) och den livskvalitet de har när de går ut ur beslutsträdet. Livskvaliteten viktas mot sannolikheten för uppnått behandlingssvar på CGRP respektive BSC efter de första 90 behandlingdagarna. Detta innebär att patienter som uppnår tillräcklig effekt tillskrivs en nytta kontinuerligt under utvärderingsperioden, snarare än efter. Därför skiljer sig livskvalitetsvikten för de olika behandlingarna under beslutsträdet, eftersom fler patienter uppnår minst 30 procent minskning på CGRP-hämmare än på BSC. De livskvalitetsvikter som används i TLV:s hälsoekonomiska analys redovisas i Tabell 3 nedan.

**Tabell 3. Livskvalitetsvikter som tillämpas i TLV:s grundscenarier**

Livskvalitet	Genomsnittligt antal migrändagar per månad	Livskvalitetsvikt	
		CGRP	BSC
Utvärderingsperiod	[--] dagar	[-----]	[-----]
≥30% minskning i antal migrändagar per månad	[--] dagar	[-----]	[-----]
<30% minskning i antal migrändagar per månad	[--] dagar	[-----]	[-----]

### TLV:s diskussion

För att minska osäkerheterna anser TLV att livskvalitetsvikterna för hälsotillstånden bör hämtas ur en och samma källa, istället för att använda ett median- eller medelvärde baserat på antaganden för respektive produkt. TLV har därför valt att använda livskvalitetsvikter från Ajoyvs modell eftersom dessa baseras på en publikation som redogör för bland annat metod och population. Publikationen är en registerstudie som undersökt resursåtgång och livskvalitet hos svenska migränpatienter och är publicerad relativt nyligen (2018). Registerstudien är utförd av IHE men finansierad av företaget Teva som marknadsför Ajoyv. TLV noterar att det finns vissa osäkerheter kring att studien är gjord på uppdrag av ett företag med särskilt intresse för sin egen produkt på marknaden, men att den trots detta är en relevant källa att använda för samtliga CGRP-produkter. De livskvalitetsvikter som används i TLV:s modell är hämtade ur Tevas hälsoekonomiska underlag för Ajoyv och är inte publicerade i sin helhet i IHE:s publikation.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att livskvalitetsvikterna som baseras på en publicerad rapport av IHE från 2018 är rimliga att tillämpa i TLV:s grundscenarier för respektive produkt. TLV bedömer att denna källa är förknippad med minst osäkerheter av det underlag TLV fått in från företagen under omprövningen, utifrån att rapporten är publicerad och ger därför transparens kring metod och studerad population.

#### 4.1.3 Mortalitet

Övergångar till tillståndet för död sker enligt data från SCB<sup>6</sup> baserat på sannolikhet för död per ålder för den allmänna populationen. Sannolikheten för död baseras på ett oviktat genomsnitt för män och kvinnor. Ingen sjukdomsspecifik mortalitet tillämpas, vilket innebär att behandling med CGRP-hämmare inte påverkar patienters överlevnad i analysen.

## 4.2 Kostnader och resursutnyttjande

De kostnader som ingår i analysen är läkemedelskostnader och resursutnyttjande. Läkemedelskostnader och skillnader i administreringsätt är det enda som skiljer sig mellan analyserna i TLV:s grundscenario för respektive produkt. Resursutnyttjande antas vara detsamma mot bakgrund av att produkterna bedöms ha jämförbar effekt och ingen skillnad görs mellan behandlingsarmarna utifrån uppnådd behandlingsrespons eller inte.

### 4.2.1 Kostnader för läkemedlen

Samtliga företag har inom ramen för omprövningen valt att skicka in prisändringsansökningar för sina produkter som innebär att priset sänkts. Prisändringsansökningarna hanteras enligt TLV:s tremånaderscykel och beslut om nya fastställda priser fattas den 8 juni. TLV har i sina läkemedelsberäkningar utgått från senaste fastställda AUP<sup>7</sup>.

<sup>6</sup> Statistikmyndigheten SCB

<sup>7</sup> AUP, Apotekens utförsäljningspris



Behandlingskostnaderna för varje läkemedel har räknats ut som en totalsumma över den femåriga tidshorisont som analysen löper. Kostnaderna viktas mot andelen patienter som står på behandling vid varje modellcykel (se Bilaga 3 för en beskrivning av hur tid på behandling har beräknats).

Den totala behandlingskostnaden tillämpas som en klumpsumma i modellen. I Tabell 4 nedan redovisas beräkningarna för respektive läkemedel, inklusive antaganden om administreringskostnad och doseskalering. Kostnaderna är diskonterade med tre procent årligen efter första året.

#### *Aimovig*

Aimovig tillhandahålls i förpackningar om 1 styck förfylld injektionspenna á 70 mg respektive 140 mg till ett pris om 3 406 kronor per förpackning. Enligt produktresumén är en dos var fjärde vecka rekommenderat oavsett styrka, vilket motsvarar att en dos tas var 28:e dag. En del patienter kan ha nytta av den högre dosen om 140 mg, men detta påverkar inte beräkningarna av läkemedelskostnader eftersom båda styrkor har samma pris.

#### *Ajovy*

Ajovy tillhandahålls i förpackningar om 1 styck förfylld injektionspenna/förfylld spruta á 225 mg till ett pris om 3 798 kronor samt förpackningar om 3 stycken injektionssprutor/pennor á 225 mg till ett pris om 11 395 kronor. Enligt produktresumén tas en dos per månad alternativt tre doser var tredje månad, vilket motsvarar att en dos tas var 30:e dag.

#### *Emgality*

Emgality tillhandahålls i förpackningar om 1 styck förfylld injektionspenna á 120 mg till ett pris om 3 759 kronor per förpackning. Enligt produktresumén ska en initial laddningsdos om 240 mg tas och därefter fortsätter dosering en gång per månad, vilket motsvarar var 30:e dag.

#### *Vyepti*

Vyepti tillhandahålls i förpackningar om 1 styck injektionsflaska á 100 mg till ett pris om 8 341 kronor per förpackning. Enligt produktresumén ska läkemedlet administreras genom intravenös infusion var 12:e vecka, motsvarande var 84:e dag. En del patienter anges ha behov av att eskalera dosen till 300 mg var 12:e vecka. Eftersom det inte finns någon förpackning om 300 mg innebär detta att kostnaden blir den tredubbla för patienter som behandlas med 300 mg. I enlighet med TLV:s tidigare utredning av Vyepti (dnr 2166/2022) råder det stor osäkerhet om andelen patienter som doseskalerar. TLV antar att [---] procent av alla patienter som behandlas med Vyepti erhåller den högre dosen om 300 mg, vilket är i linje med vad som antogs under den tidigare utredningen som subvention.

### **Administreringskostnader**

För de läkemedel som administreras med subkutan injektion antas ett inledande utbildningstillfälle ges av sjukvårdspersonal, därefter antas samtliga patienter administrera läkemedlet själva. Detta antagande stöds av TLV:s kliniska expert som menar att de allra flesta patienter administrerar den subkutana injektionen på egen hand. TLV undersöker påverkan på resultatet vid olika antagande om andel patienter som administrerar på egen hand. För Vyepti som administreras genom intravenös injektion av vårdpersonal antas en administreringskostnad tillkomma med varje dos. Kostnaden för utbildningstillfället av subkutan injektion såväl som kostnaden för intravenös injektion antas vara densamma, 1 885 kronor per tillfälle. Kostnaden är hämtad ur prislistan för Södra sjukvårdsregionen från 2023 och motsvarar kostnaden för vårdkontakter inom öppenvården för neurologi<sup>8</sup>.

---

<sup>8</sup> BSVBo1, Besök annan HS-personal, Neurologi, Södra sjukvårdsregionens prislista 2023

**Tabell 4. Beräkning av behandlingsskostnader (läkemedelskostnad och administreringskostnad) för Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti över en femårsperiod**

	Aimovig	Ajovy	Emgality	Vyepti
Pris per dos (AUP)	3 406 kr	3 798 kr	3 759 kr	8 341 kr
Dosintervall (dagar)	[----]	[----]	[----]	[----]
Laddningsdoser	[----]	[----]	[----]	[----]
Doser (utvärderingsperiod)	[----]	[----]	[----]	[----]
Doseskalering (andel efter utvärderingsperiod)	-	-	-	[---] %
Administreringskostnad – utbildningstillfälle SC	1 885 kr	1 885 kr	1 885 kr	-
Administreringskostnad – per dos IV	-	-	-	1 885 kr
Kostnader under utvärderingsperioden	[----]	[----]	[----]	[----]
Administreringskostnader under utvärderingsperioden	1 885 kr	1 885 kr	1 885 kr	1 885 kr
Behandlingskostnad efter utvärderingsperioden	[----]	[----]	[----]	[----]
<b>Totala behandlingsskostnader över 5 år</b>	<b>151 927 kr</b>	<b>155 828 kr</b>	<b>157 993 kr</b>	<b>154 587 kr</b>

#### 4.2.2 Vårdkostnader och resursutnyttjande

Övriga vårdkostnader och resursutnyttjande antas vara densamma för samtliga produkter, mot bakgrund av att de bedöms ha jämförbar effekt. TLV har använt samma resonemang kring vårdkostnader som för livskvalitet, och därför använt det genomsnittliga antalet migrändagar för de som uppnår minst 30 procent minskning och för de som inte gör det, motsvarande [---] respektive [---] migrändagar per månad. TLV använder samma källa som för livskvalitetsvikterna som för att skatta behandlingsskostnaderna, registerstudien av IHE: Sjukdomsburden vid migrän i Sverige – en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet [1]. I TLV:s analys exkluderas kostnaderna för botoxbehandling från totalkostnaden som rapporteras i registerstudien, eftersom användning av botoxbehandling i Sverige är låg och tillgången är ojämlig mellan regioner. I de nationella riktlinjerna för migrän rekommenderas inte samtidig behandling med botox och CGRP-hämmare. Varken kostnader eller effektfördelar förknippade med botoxbehandling är inkluderat i analysen. Den totala vårdkostnaden per cykel för patienter som uppnår minst 30 procent minskning i antal månatliga migrändagar uppgår därför till [----] kronor och för patienter som inte uppnår minst 30 procent minskning uppgår kostnaden till [----] kronor.

Kostnaden för patienter som uppnår minst 30 procent minskning och de som inte gör det är densamma oberoende av vilken behandling patienten står på, med undantag för de initiala 90 dagarna som utgör utvärderingsperioden. Under denna tid viktas kostnaden istället mot andelen som uppnår behandlingssvar eller inte (på samma sätt som för livskvalitetsvikterna) och tillämpas under hela utvärderingsperioden. Under utvärderingsperioden uppgår därför den totala vårdkostnaden till [----] kronor för patienter som behandlas med CGRP-hämmare och [----] kronor för patienter på BSC.

#### TLV:s diskussion

Antaganden kring beräkning av läkemedelskostnader för Vyepti är förknippade med osäkerheter eftersom det fortfarande inte finns några tydliga data för hur stor andel av patienterna som kommer behandlas med den högre dosen om 300 mg, vilket innebär en tre gånger så dyr läkemedelskostnad. TLV antar att [----] procent av hela patientpopulationen som behandlas med Vyepti ökar dosen till 300 mg, vilket går i linje med vad som antogs vid utredningen av subventionsansökan för Vyepti (dnr 2166/2022).

För patienter som behandlas med Aimovig, Ajoyvy eller Emgality antar TLV att samtliga administrerar den subkutana injektionen på egen hand efter ett utbildningstillfälle. TLV:s kliniska expert har angivit att de allra flesta patienter administrerar läkemedlen på egen hand. TLV:s antagande om att 100 procent administrerar själva antas vara förknippat med lägre osäkerheter än om expertens utlåtande skulle tolkas om till en procentandel som är lägre än 100 procent. Andelen varierar dock i känslighetsanalyser för att redovisa hur detta påverkar resultatet.

**TLV:s bedömning:** TLV bedömer att det finns osäkerheter kopplade till beräkning av läkemedelskostnader för Vyepti, eftersom antaganden kring andel patienter som behandlas med den högre och tre gånger dyrare dosen är mycket osäker. TLV bedömer att det är rimligt att anta ungefär samma andel patienter som doseskaleras i omprövningen som vid utredningen av subventionsansökan (dnr 2166/2022).

TLV bedömer att det är lämpligt att använda sig av samma källa för skattning av vårdkostnader som för livskvalitetsvikter eftersom data från registerstudien baseras på samma population.

## 5 Resultat

TLV redovisar i detta avsnitt fem olika grundscenarier, ett för respektive produkt och ett för genomsnittet av CGRP-hämmarna, för behandling av CGRP-hämmare mot enbart bästa understödjande vård (BSC). Grundscenarierna redovisas under avsnitt 5.1, där resultatet varierar mellan en kostnad per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) om cirka 760 – 800 000 kronor. Genomsnittet, det vill säga kostnadseffektiviteten av behandling med CGRP-hämmare på gruppnivå, uppskattas till en kostnad om cirka 780 000 kronor per vunnet QALY.

I TLV:s grundscenario är kostnaden per vunnet QALY högre än vad som uppskattades när samtliga produkter beviljades förmån, och högre än vad TLV vanligtvis accepterar för läkemedel som behandlar ett tillstånd med hög svårighetsgrad. Detta beror främst på att TLV tagit höjd för 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. TLV:s grundscenarier är därför mycket konservativa i denna bemärkelse och antas illustrera den risk som det innebär att CGRP-hämmarna kvarstår i förmånen till ett oförändrat pris.

TLV har inom ramen för denna omprövning därför bedömt att samtliga produkter behöver prissänkas för att användningen ska anses vara kostnadseffektiv. Eftersom TLV:s analyser baseras på antaganden som bedöms vara mycket konservativa anser TLV att en kostnad per vunnet QALY om cirka 750 000 kronor är i nivå med vad TLV tidigare accepterat för 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.

För att uppnå en kostnad per vunnet QALY om 750 000 kronor behöver läkemedelskostnaderna i TLV:s grundscenario uppgå till 149 495 kronor för samtliga produkter, givet att övriga kostnader och nyttan är konstant. TLV har därför sänkt priset för respektive produkt för att AUP ska generera en läkemedelskostnad på motsvarande summa. Sänkningen redovisas i tabell 5.

Eftersom det är enbart läkemedelskostnader som skiljer sig mellan analyserna genomförs känslighetsanalyser på scenariot som visar genomsnittet av CGRP-hämmarna, vilket redovisas i avsnitt 5.1.2. 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 behandlings-svar men kvarstår på behandling får en behandlingsnytta. I TLV:s grundscenario antas ingen sådan effekt, däremot har TLV undersökt i känslighetsanalyser hur ett antagande om en livskvalitetökning för patienter uppnår en viss förbättring (men inte minst 30 procent minskning av migrändagar) men som kvarstår på behandling påverkar resultatet.

### 5.1 TLV:s grundscenarier

TLV:s grundscenarier för respektive produkt redovisas i tabell 6-15 nedan, uppdelat i avsnitt för respektive produkt samt ett genomsnitt (av läkemedelskostnader) för hela gruppen. I varje avsnitt redovisas först resultatet med företagets fastställda priser i dagsläget, och sedan resultatet efter TLV:s sänkning. Efter sänkningen får alla produkter samma läkemedelskostnad vilket resulterar i en kostnad per vunnet QALY om 750 000 kronor.

Viktiga antaganden i TLV:s grundscenarier:

- Patienter som inte uppnår minst 30 procent minskning i antal månatliga migrändagar men kvarstår på behandling antas ackumulera läkemedelskostnader men tillskrivs ingen nytta av behandlingen

- Patienter som får en placeboeffekt av CGRP-hämmare har större sannolikhet att tappa behandlingsrespons än patienter som får en klinisk effekt av CGRP-hämmare
- Patienter tillskrivs samma livskvalitet vid behandlingsrespons oavsett behandlingsarm
- För subkutan injektion antas samtliga patienter administrera läkemedlet på egen hand efter ett utbildningstillfälle av vårdpersonal.

### 5.1.1 TLV:s prissänkning

Den prissänkning som TLV gör utgår från att de totala läkemedelskostnaderna för varje produkt som tillämpas i analysen ska uppgå till 149 595,39 kronor, eftersom detta genererar en kostnad per vunnet QALY om 750 000 kronor. Prissänkningen görs på AIP<sup>9</sup> och skiljer sig därför åt mellan produkterna. I Tabell 5 nedan redovisas pris per förpackning före och efter TLV:s sänkningar.

Tabell 5. TLV:s prissänkningar

	AIP före TLV:s sänkning	AUP före TLV:s sänkning	AIP efter TLV:s sänkning	AUP efter TLV:s sänkning	Skillnad (SEK) (AIP)	Skillnad (%) (AIP)
Aimovig	3 293,39 kr	3 405,51 kr	3 239,28 kr	3 350,32 kr	-54,11 kr	-1,64 %
Ajovy	3 678,40 kr	3 798,22 kr	3 525,23 kr	3 641,98 kr	-153,17 kr	-4,16 %
Emgality	3 639,85 kr	3 758,90 kr	3 439,25 kr	3 554,28 kr	-200,60 kr	-5,51 %
Vyepti	8 132,00 kr	8 340,89 kr	7 804,25 kr	8 006,59 kr	-327,75 kr	-4,03 %

### Aimovig

Tabell 6. TLV:s grundscenario, baserat på företagets AUP innan TLV:s sänkning

	Aimovig	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	151 927 kr	0 kr	151 927 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	299 454 kr	168 469 kr	130 985 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>764 186 kr</b>

Tabell 7. TLV:s grundscenario, baserat på AUP efter TLV:s sänkning

	Aimovig	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	149 495 kr	0 kr	149 495 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	297 023 kr	168 469 kr	128 554 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>750 000 kr</b>

<sup>9</sup> Apotekens inköpspris

## Ajovy

Tabell 8. TLV:s grundscenario, baserat på företagets AUP innan TLV:s sänkning

	Ajovy	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	155 828 kr	0 kr	155 828 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	303 355 kr	168 469 kr	134 886 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>786 944 kr</b>

Tabell 9. TLV:s grundscenario, baserat på AUP efter TLV:s sänkning

	Ajovy	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	149 495 kr	0 kr	149 495 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	297 023 kr	168 469 kr	128 554 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>750 000 kr</b>

## Emgality

Tabell 10. TLV:s grundscenario, baserat på företagets AUP innan TLV:s sänkning

	Emgality	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	157 993 kr	0 kr	157 993 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	305 520 kr	168 469 kr	137 051 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>799 576 kr</b>

Tabell 11. TLV:s grundscenario, baserat på AUP efter TLV:s sänkning

	Emgality	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	149 495 kr	0 kr	149 495 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	297 023 kr	168 469 kr	128 554 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>750 000 kr</b>

## Vyepti

Tabell 12. TLV:s grundscenario, baserat på företagens AUP innan TLV:s sänkning

	Vyepti	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	154 587 kr	0 kr	154 587 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	302 114 kr	168 469 kr	133 645 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>779 705 kr</b>

Tabell 13. TLV:s grundscenario, baserat på AUP efter TLV:s sänkning

	Vyepti	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	149 495 kr	0 kr	149 495 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	297 023 kr	168 469 kr	128 554 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>750 000 kr</b>

## CGRP-hämmare som grupp

Tabell 14. TLV:s grundscenario, baserat på företagens AUP innan TLV:s sänkning

	CGRP	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	155 084 kr	0 kr	155 084 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	302 611 kr	168 469 kr	134 142 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>782 603 kr</b>

Tabell 15. TLV:s grundscenario, baserat på AUP efter TLV:s sänkning

	CGRP	BSC	Skillnad
Läkemedelskostnader	149 495 kr	0 kr	149 495 kr
Övriga sjukvårdskostnader	147 527 kr	168 469 kr	-20 942 kr
Kostnader, totalt	297 023 kr	168 469 kr	128 554 kr
QALYs	2,85	2,68	0,17
<b>Kostnad per vunnet QALY</b>			<b>750 000 kr</b>

### 5.1.2 TLV:s känslighetsanalyser

TLV:s känslighetsanalyser utgår från TLV:s grundscenario efter TLV:s prissänkning. Resultaten varierar mellan en kostnad per vunnet QALY om cirka 670 000 och 830 000 kronor. Störst inverkan på resultatet har livskvalitetsvikterna som tillämpas i analysen. 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 i känslighetsanalyser hur ett antagande om en livskvalitetsökning för patienter utan behandlingssvar (<30 procent minskning av migrändagar) men som kvarstår på behandling påverkar resultatet. I Tabell 16 nedan redovisas resultatet av samtliga känslighetsanalyser.

Tabell 16. TLV:s känslighetsanalyser, baserat på genomsnittet av samtliga CGRP-hämmare

Känslighetsanalyser		+/- Kostnader	+/- QALYs	Kostnad/QALY
<b>Grundscenario</b>		<b>128 554 kr</b>	<b>0,17</b>	<b>750 000 kr</b>
Nyttan vid behandlingssvar <30%	Livskvalitetsökning för patienter utan svar, på behandling (0,0025)	128 554 kr	0,176	729 923 kr
	Livskvalitetsökning för patienter utan svar, på behandling (0,005)	128 554 kr	0,181	709 304 kr
	Livskvalitetsökning för patienter utan svar, på behandling (0,01)	128 554 kr	0,191	671 373 kr
Tidshorisont	3 år	87 516 kr	0,113	771 519 kr
Livskvalitet	+10%	128 554 kr	0,154	681 666 kr
	-10%	128 554 kr	0,189	833 561 kr
Sannolikhet för responsförlust	100% för båda armar	129 325 kr	0,165	784 322 kr
	85% för CGRP	128 159 kr	0,175	733 439 kr
	95% för CGRP	128 942 kr	0,168	766 957 kr
Läkemedelsadministrering	95% självadministrerar subkutant	131 431 kr	0,171	766 787 kr
	90% självadministrerar subkutant	134 309 kr	0,171	783 575 kr

### 5.1.3 Osäkerhet i resultaten

Osäkerheterna kring vissa parametrar som går in i analysen bedöms vara mycket höga. Däremot är osäkerheterna i resultaten inte lika höga, eftersom kostnaden per vunnet QALY inte varierar brett med justeringar i enskilda parametrar.



## 6 Sammanvägning

---

TLV har i sin uppföljning använt anonymiserade individdata över expedieringar av CGRP-hämmare från Socialstyrelsen. TLV konstaterar att antagandet om förväntat 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 är rimliga i förhållande till nyttan. TLV har därför beslutat att ompröva subventionen av Aimovig, Ajovy, Emgality och Vyepti.

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. TLV bedömer, i likhet med tidigare, att patienter med kronisk migrän som provat minst två profylaktiska behandlingar har en hög svårighetsgrad.

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 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. 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).

Det finns inga direkt jämförande kliniska studier mellan CGRP-hämmarna. SBU har sammanfattat 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. TLV har tidigare bedömt att effekten är jämförbar vid behandling av patienter med kronisk migrän som tidigare misslyckats med två till fyra olika profylaktiska behandlingar, dnr 2166/2022. TLV ser inte här skäl att göra en annan bedömning.

TLV bedömer det rimligt att i sina analyser utgå från resultat från randomiserade kliniska studier då de RWE-studier företagen hänvisar till bedöms vara förknippade med osäkerheter på grund av snedvridning (bias). Detta kan inträffa om patienter överrapporterar migrärfriandagar. En anledning att överrapportera migrärfriandagar är för att få fortsätta på sin behandling då patienter som inte uppnår  $\geq 30$  procent minskning i migrändagar per månad ska avbryta behandling.

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 att TLV bedömer att de tillsammans inte möjliggör en rättvis bedömning om respektive läkemedels kostnadseffektivitet. TLV bedömer därför att det är lämpligt att utvärdera läkemedlen i samma modell, vilket 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 tagit höjd för 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, exempelvis att patienter med behandlingssvar har [---] migrändagar färre än de som inte uppnår tillräckligt behandlingssvar. Likaså antar TLV att inga patienter som administrerar den subkutana injektionen behöver hjälp av vårdpersonal, vilket minskar behandlingskostnaderna för dessa läkemedel.

Företagen har getts möjlighet att komma in med prisändringsansökningar. Samtliga företag har inkommit med prissänkningar som TLV använt i sina grundscenarier.

TLV har inom ramen för denna omprövning bedömt att samtliga produkter behöver prissänkas för att användningen ska anses vara kostnadseffektiv. Eftersom TLV:s analyser baseras på antaganden som bedöms vara mycket konservativa anser TLV att en kostnad per vunnet QALY om cirka 750 000 kronor är i nivå med vad TLV tidigare accepterat för 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. För att uppnå en kostnad per vunnet QALY om 750 000 kronor sänks samtliga produkter till motsvarande AUP, vilket innebär en sänkning på cirka två till sex procent.

Eftersom det är enbart 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.

Sammantaget bedömer TLV att vid prissänkning till angiven nivå är kostnaden för användningen rimlig utifrån medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter och att läkemedlen därmed uppfyller kriterierna i 15 § lagen om läkemedelsförmåner m.m. för att få kvarstå inom läkemedelsförmånerna endast om subventionen förenas med de begränsningar och villkor som TLV tidigare har beslutat om.

## 7 Referenser

---

- [1] Svenska huvudvärkssällskapet. (2020, 2023-06-01). Behandlingsrekommendationer 2020-10-10. Available: <https://huvudvarkssallskapet.se/diagnostik-behandling/>
- [2] 1177 vårdguiden. (2022, 2023-06-01). Migrän. Available: <https://www.1177.se/sjukdomar--besvar/hjarna-och-nerver/smarta-och-huvudvark/migran/>
- [3] Regionernas samverkansmodell för läkemedel. Available: <https://janusinfo.se/nationelltinforandeavlakemedel.4.7c82b0fc1638b8db71b12b21.html>
- [4] NPO Nervsystemets sjukdomar. (2022, 2023-06-01). Riktlinje för migrän 2022-10-25.
- [5] C. Lucas, P. Pozo-Rosich, D. P. B. Watson, C. Gaul, E. Ramsden, et al., "A real-world analysis of the burden of migraine in patients with prior treatment failure: Evidence from the BECOME study,"
- [6] M. Linde, C. Dahlöf., "Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs: a nation-wide population-based survey in Sweden," *Cephalgia*, vol. 24, pp. 455-465, 2004.
- [7] M. Ashina, S. Tepper, J. L. Brandes, U. Reuter, G. Boudreau, et al., "Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study," *Cephalgia*, vol. 38, pp. 1611-1621, 2018.
- [8] M. D. Ferrari, H. C. Diener, X. Ning, M. Galic, J. M. Cohen, et al., "Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial," *Lancet*, vol. 394, pp. 1030-1040, 2019.
- [9] W. M. Mulleners, B-K. Kim, M. J. A. Láinez, M. Lanteri-Minet, P. Pozo-Rosich, et al., "Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial," *Lancet Neurol.*, vol. 19, pp. 814-825, 2020.
- [10] M. Ashina, M. Lanteri-Minet, P. Pozo-Rosich, A. Ettrup, C. L. Christoffersen, M. K. Jo-siassen, 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.
- [11] I. H. Huang, P-C. Wu, E-Y. Lin, C-Y. Chen, Y-N. Kang, "Effects of Anti-Calcitonin Gene-Related Peptide for Migraines: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials," *Int J Mol Sci.*, vol. 20, pp. 3527, 2019.
- [12] Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU). (2020, 2023-06-01) . Effekt av förebyggande behandling med CGRP-hämmare vid migrän 2020-08-20. Available: <https://www.sbu.se/sv/publikationer/sbu-kommentar/effekt-av-cgrp-hammare-vid-migran/>
- [13] F. Hjalte, Olofsson, S., Persson, U., "Sjukdomsbördan vid migrän i Sverige – en enkätstudie av resurskonsumtion och livskvalitet," 2018. [Online]. Available: <https://ihe.se/publicering/sjukdomsbordan-vid-migran-i-sverige/>

## Bilagor

---

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

**8 §** 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.

**13 §** En fråga om ändring av ett tidigare fastställt inköpspris eller försäljningspris får, 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.

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

1. att kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 2 § hälso- och sjukvårdslagen (1982:763), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. att det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 § läkemedelslagen (1992:859) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.

**16 §** Om Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket så beslutar med tillämpning av de i 15 § angivna villkoren, ska ett sådant läkemedel som godkänts enligt 5 § första stycket andra meningen läkemedelslagen (1992:859) eller omfattas av tillstånd enligt tredje stycket i samma paragraf ingå i läkemedelsförmånerna utan hinder av att inköpspris och försäljningspris inte har fastställts för läkemedlet.

## Bilaga 2 – Förpackningar som omfattas av aktuell omprövning

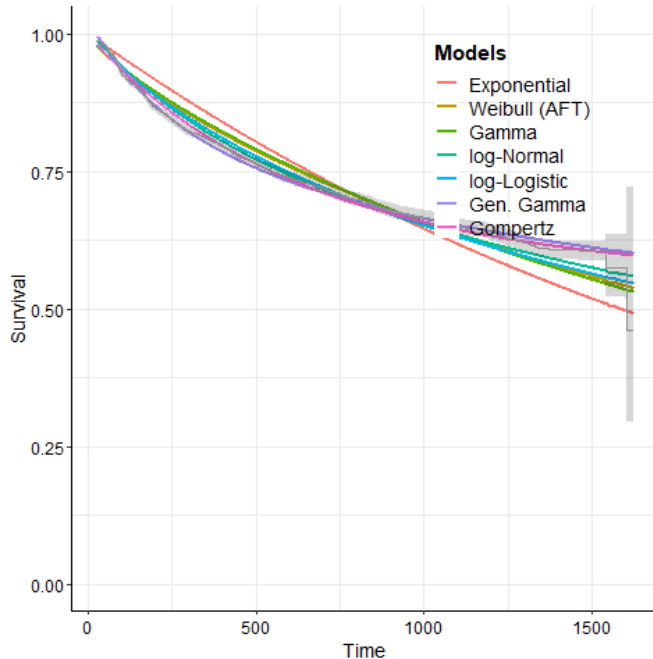
**Tabell 1** Förpackningar som omfattas av aktuell omprövning

Läkemedel	Form	Styrka	Förp.	Varunr.
Aimovig	Förfylld injektionspenna	70 mg	1 st	463750
Aimovig	Förfylld injektionspenna	140 mg	1 st	413894
Ajovy	Förfylld spruta	225 mg	1 st	176721
Ajovy	Förfylld injektionspenna	225 mg	1 st	416492
Ajovy	Förfylld spruta	225 mg	3 st	453398
Ajovy	Förfylld injektionspenna	225 mg	3 st	545190
Emgality	Förfylld injektionspenna	120 mg	1 st	468840
Vyepti	Koncentrat till infusionsväska	100 mg	1 st	085136

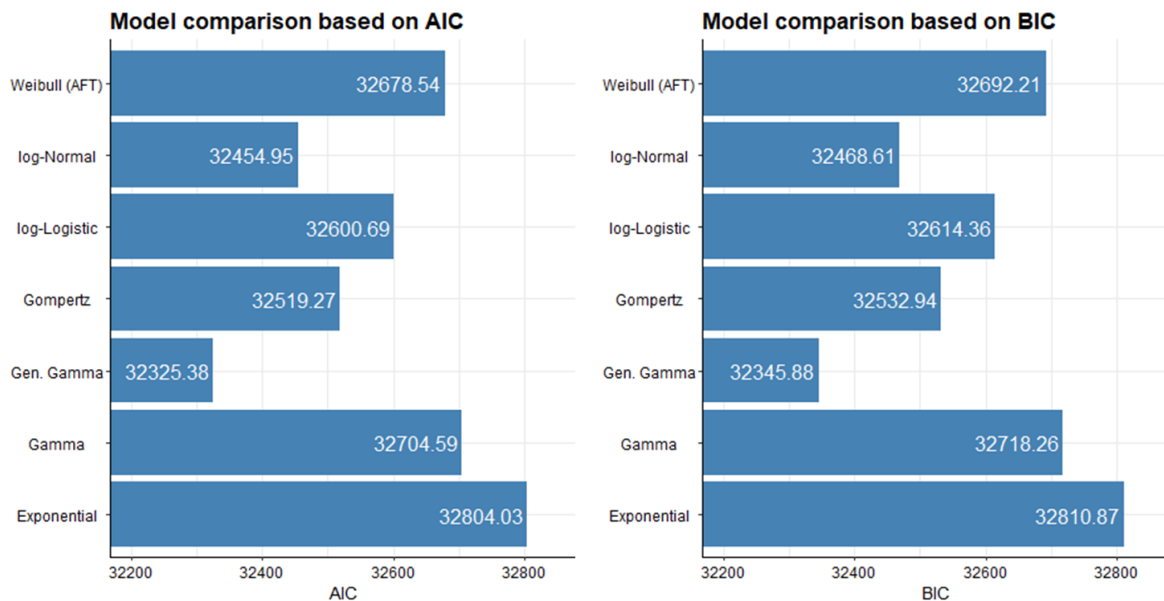
## Bilaga 3 – Beräkning av tid på behandling

### Tid på behandling

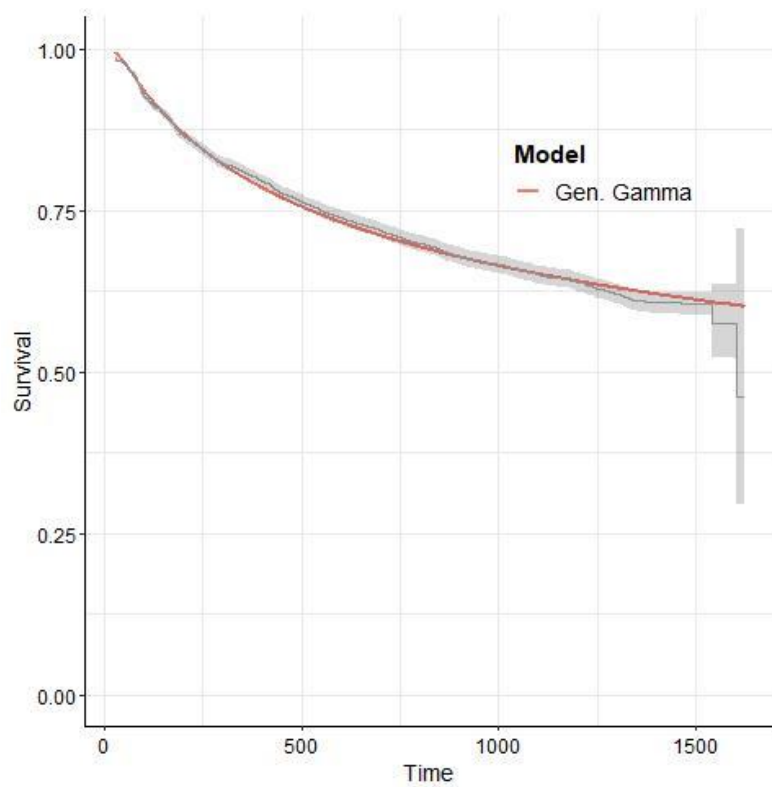
Sannolikheten att kvarstå på behandling över tid görs med en överlevnadsanalys där händelsen är behandlingsavslut. Behandlingsavslut antas ske om en patient inte hämtat ut ett nytt recept med en CGRP-hämmare inom 122 dagar från dataslut. Behandlingsavslutet antas då inträffa vid sista uthämningsdatumet plus antalet definierade dygnsdoser för uttaget. Kurvan för läkemedelsöverlevnad extrapoleras med hjälp av en generaliserad gamma-modell över hela tidshorizonten. Denna modell är vald utifrån bästa visuella överensstämmelse med Kaplan-Meier-kurvan (Figur 1, Figur 2) och informationskriterier (Figur 3).



Figur 1. Parametriska modeller för läkemedelsöverlevnad



Figur 2. Informationskriterier för standardmodeller. AIC = Akaike information criteria, BIC = Bayesian information criteria.



Figur 3. Generaliserad gamma-modell för parametrisering av tid till behandlingsavslut

## Bilaga 4 – Företagsspecik del Aimovig

En subgruppsanalys av patienter som sviktat på  $\geq 2$  profylaktiska behandlingar gjordes från fas 2 studien 295. För subgruppen var andel patienter som hade minst 30 procent minskning i MMD från baslinjen [-----].

I företagets grundscenario är [-----]  
[-----]  
[-----].

Företaget hänvisar till [-----]  
[-----]  
[-----].

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

**Tabell 1 Sammanfattning över uppföljningsstudier**

Läkemedel	Studie	Population	Studiedesign	Utfall
Aimovig	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]



## Bilaga 5 – Företagsspecik del Ajovy

En subgruppsanalys av patienter med kronisk migrän gjordes från fas 3 studien FOCUS. För subgruppen var andel patienter som hade minst 30 procent minskning i MMD från baslinjen [-----].

Företaget hänvisar till okontrollerade uppföljningsstudier (se tabell 1 nedan). Företaget hänvisar till [-----].

Hos subgruppen [-----].

Företaget hänvisar även till [-----].

**Tabell 1 Sammanfattning över uppföljningsstudier**

Läkemedel	Studie	Population	Studiedesign	Utfall
Ajovy	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

## Bilaga 6 – Företagsspecik del Emgality

En subgruppsanalys av patienter med kronisk migrän gjordes från fas 3 studien CONQUER. För subgruppen var andel patienter som hade minst 30 procent minskning i MMD från baslinjen [-----].

Företaget hänvisar till okontrollerade uppföljningsstudier (se tabell 1 nedan). Företaget hänvisar till [-----].

Patienter som ingick i studien erhåll galkanezumab på samma sätt som i klinisk vardag. Det primära effektmåttet var [-----].

I [-----].

**Tabell 1 Sammanfattning över uppföljningsstudier**

Läkemedel	Studie	Population	Studiedesign	Utfall
Emgality	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

## **Bilaga 7 – Företagsspecik del Vyepti**

En subgruppsanalys av patienter med kronisk migrän gjordes från fas 3 studien DELIVER. För subgruppen var andel patienter som hade minst 30 procent minskning i MMD från baslinjen [-----].