

Datum  
2023-12-14Vår beteckning  
2035/2023**SÖKANDE**Pfizer AB  
Att: Pricing & Reimbursement,  
Vetenskapsvägen 10  
191 90 Sollentuna**SAKEN**

Ansökan inom läkemedelsförmånerna

**BESLUT**

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket beslutar att nedanstående läkemedel ska ingå i läkemedelsförmånerna från och med den 15 december 2023 till i tabellen angivna priser. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket fastställer de alternativa försäljningspriserna till samma belopp som AIP.

Namn	Form	Styrka	Förp.	Varunr.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Vydura	Frystorkad tablett	75 mg	8 tablett(er)	444921	1374,72	1448,46
Vydura	Frystorkad tablett	75 mg	2 tablett(er)	534961	343,68	396,80

**Begränsningar**

Subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.

**Villkor**

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

2035/2023

## ANSÖKAN

Pfizer AB (företaget) har ansökt om att det läkemedel som anges i tabellen på sidan 1 ska ingå i läkemedelsförmånerna.

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning i enlighet med följande.

Subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter som trots behandling med minst två triptaner fått otillräcklig effekt eller för vilka behandling med triptaner anses olämpligt.

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

## UTREDNING I ÄRENDET

Migrän karaktäriseras av kraftig, ofta ensidig, pulserande huvudvärk, överkänslighet för dofter, ljus och ljud samt illamående och kräkningar. Det krävs ofta sängläge under ett migränanfall. Ett migränanfall kan vara i fyra timmar upp till tre dygn. Första steget vid läkemedelsbehandling är att behandla migränanfallet, så kallad akut behandling av migrän. Om anfällen inte bryts i tillräcklig utsträckning trots akut behandling skulle man överväga förebyggande behandling.

Migrän delas in i episodisk och kronisk migrän utifrån antalet migrän- och huvudvärksdagar per månad. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än tre månader varav minst åtta dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). 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 antal månatliga huvudvärksdagar.

Vydura är avsett för akut behandling av migrän hos vuxna, med eller utan aura och profylaktisk (förebyggande) behandling av episodisk migrän hos vuxna som har minst fyra migränanfall per månad.

Det verksamma ämnet i Vydura är rimegepant vilket är en så kallad CGRP-hämmare. Rimegepant binds till receptorn för human calcitoninrelaterad peptid (CGRP) och motverkar CGRP-receptorers funktion.

Angående begreppen ”migrändagar” och ”migränanfall” uppger TLV:s anlitate expert att registrering av migrändagar främst brukar användas för att följa upp patienter med kronisk migrän, samt för att ta ställning till profylaktisk behandling. Vid akut behandling av migrän uppger experten att det är ett anfall som man behandlar. Vidare uppger experten att ett migränanfall normalt pågår i mindre än 24 timmar hos de flesta patienter. Expertens framhåller att de patienter som besöker neurologmottagningar ofta har migränanfall som pågår i mer än 24 timmar, det vill säga de har svårare migränanfall.

I en enkätstudie som inkluderar data från Frankrike, Tyskland, Italien, Spanien och Storbritannien skattades livskvaliteten enligt EQ-5D för individer utan migrän till 0,81 och för individer med minst fyra migrändagar per månad till 0,68. Patienter med kronisk migrän hade en skattad livskvalitet på 0,56.

2035/2023

Vid akut behandling av migrän rekommenderar svenska behandlingsriktlinjer från Sveriges regioner i första hand receptfria smärtstillande medel så som acetylsalicylsyra, paracetamol, naproxen och ibuprofen. Om inte dessa har effekt kan patienten prova triptaner. Riktlinjerna framhåller att patienten bör testa en annan triptan eller beredningsform än den patienten redan har vid otillräcklig effekt eller oacceptabla biverkningar.

Behandlingsriktlinjer från europeiska huvudvärks- och neurologföreningar rekommenderar rimegepant som tredjehandsval vid akut behandling efter att behandling med alla tillgängliga triptaner har misslyckats. TLV:s anlitade expert instämmer med denna rekommendation och framhåller att detta är baserat på graden av effektivitet jämfört med andra existerande behandlingar. Vidare anger experten att rimegepant har visats ha sämre effekt än triptaner samt är dyrare än acetylsalicylsyra, paracetamol, NSAID och triptaner. TLV:s andra anlitade expert anser att det är rimligt att ha provat minst två olika triptaner innan man överväger andra alternativ. I tillgängliga studier skiljer sig inte effektstorleken mellan idag registrerade triptaner på ett signifikant sätt. Sannolikheten att en tredje triptan skulle vara effektiv om man inte haft god effekt av två olika triptaner förefaller mycket låg enligt experten.

Företagets ansökan omfattar endast akut behandling av migrän där patienten tidigare behandlas med minst två triptaner som har gett otillräcklig effekt eller där triptaner anses vara olämpliga. Företaget uppger att data från Socialstyrelsen visar att behandling med fler än två triptaner inte är särskilt vanligt, cirka [---] patienter per år enligt företagets uppgifter. Företagets val av jämförelsealternativ är inget tillägg till bästa understödjande behandling (BSC, som är ingen behandling enligt företaget) utifrån motiveringen att det inte finns fler läkemedel för akut behandling av migrän att tillgå efter triptaner enligt svenska behandlingsriktlinjer.

Rimegepant (Vydura) har i kliniska studier för akut behandling av episodisk migrän visats ha en statistiskt signifikant effekt gällande det primära utfallsmåttet smärtfrihet två timmar efter behandling jämfört med placebo. Effekten har av den Europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) bedömts som blygsam. EMA konstaterar att det saknas evidens för att effekten skulle hålla i sig vid upprepade anfall.

I sin hälsoekonomiska analys har företaget tillämpat det sekundära utfallsmåttet smärtlindring två timmar efter behandling för akut behandling av migrän. Företagets post hoc-subgruppsanalys för patientgruppen som misslyckats med minst två triptanbehandlingar visar att rimegepant är statistiskt signifikant bättre än placebo gällande både smärtfrihet och smärtlindring två timmar efter behandling.

Företaget har inkommit med en hälsoekonomisk analys som jämför Vydura som tilläggsbehandling med inget tillägg till bästa understödjande behandling (BSC). Analysen uppskattar kostnaden i förhållande till nytta vid akut användning av Vydura.

I företagets grundscenario är behandling med Vydura som tillägg till BSC förknippat med högre kostnader och bättre effekt jämfört med inget tillägg till BSC, med en kostnad per kvalitetsjusterat levnadsår på 297 000 kronor.

## SKÄLEN FÖR BESLUTET

### Tillämpliga bestämmelser m.m.

Enligt 8 § första stycket lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (nedan förmånslagen) får den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § samma lag ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § förmånslagen är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

Av 15 § förmånslagen framgår att ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

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

I förarbetena till förmånslagen anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen – att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 43 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 18 ff.).

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

Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

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

### TLV gör följande bedömning

#### *Svårighetsgrad*

Företaget ansöker om en förmånsbegränsning som omfattar akut behandling av migrän för patienter som har testat men inte fått tillräcklig effekt av minst två triptaner. Den föreslagna förmånsbegränsningen inkluderar således både patienter med kronisk och episodisk migrän.

Migrän delas in i kronisk och episodisk migrän utifrån antalet migrän- och huvudvärksdagar per månad. Kronisk migrän definieras som minst 15 huvudvärksdagar per månad i mer än tre månader varav minst åtta dagar per månad ska ha varit med migränhuvudvärk (enligt ICHD-3). Episodisk migrän inkluderar alla patienter med migrän som har färre än 15 huvudvärksdagar per månad samt de som har migränhuvudvärk i mindre än åtta dagar per månad oavsett antalet månatliga huvudvärksdagar. Antalet migrän- och huvudvärksdagar är således avgörande för hur svårt sjukdomstillståndet bedöms vara.

2035/2023

Vid akut behandling av migrän behandlas enligt TLV:s kliniska expert *ett anfall* som kan pågå i mer än ett dygn beroende på hur svårt anfallet är. Ett migränanfall kan alltså sägas motsvara mer än en migrändag och ett rimligt antagande är därmed att ett migränanfall per månad motsvarar två migrändagar per månad vid svåra anfall.

Data från den europeiska enkätstudien visar att patienter med minst fyra migrändagar per månad har en skattad livskvalitet som är lägre än individer utan migrän men högre än de med kronisk migrän.

TLV har tidigare bedömt svårighetsgraden som låg till medelhög vid profylaktisk behandling av migränpatienter med episodisk migrän, det vill säga migränhuvudvärk i mindre än åtta dagar per månad (dnr 1362/2019, 1128/2020). Vidare har TLV bedömt svårighetsgraden som hög för kronisk migrän, det vill säga migränhuvudvärk i minst åtta dagar per månad (dnr 1558/2018, 1362/2019, 1128/2020).

Företagets ansökta patientpopulation är heterogen och sjukdomskaraktäristika som till exempel antal migrändagar eller migränanfall per månad varierar stort inom gruppen. Det går därför inte att bedöma en samlad svårighetsgrad för hela den ansökta patientpopulationen. Spridningen inom gruppen vad gäller påverkan på livskvalitet bedöms dessutom vara stor.

TLV kvarstår i tidigare bedömning avseende svårighetsgrad för patienter med kronisk migrän, det vill säga patienter som har migränshuvudvärk i *minst* åtta dagar (eller fyra migränanfall) per månad. Vad gäller episodisk migrän bedömer TLV sammantaget och med stöd av den europeiska enkätstudien svårighetsgraden för patienter med *minst* fyra migrändagar (eller två migränanfall) per månad som medelhög och för patienter med *färre än* fyra migrändagar (eller två migränanfall) per månad som låg.

#### *Jämförelsealternativ*

TLV bedömer i likhet med företaget att inget tillägg till bästa understödande behandling är relevant jämförelsealternativ till Vydura för den ansökta patientpopulationen. TLV:s bedömning baseras på svenska behandlingsriktlinjer för migrän från Sveriges regioner och utlåtande från TLV:s kliniska experter.

#### *Relativ effekt*

Företaget tillämpar det sekundära utfallsmåttet *smärtlindring två timmar efter behandling*. Eftersom smärtlindring enligt europeiska huvudvärksföreningen (European Headache Federation, EHF) och TLV:s kliniska expert bedöms vara både kliniskt relevant och av betydelse för patienterna är utfallsmåttet enligt TLV:s bedömning rimligt att använda. Med stöd av företagets post hoc-subgruppsanalys bedömer TLV att rimegepant sannolikt minskar smärta efter två timmars behandling för patienter som misslyckats med minst två triptanbehandlingar jämfört med placebo.

#### *Hälsoekonomisk analys*

För akut behandling gör TLV bedömningen att företagets hälsoekonomiska analys är rimlig för att analysera kostnaden i förhållande till nytta, men avsaknaden av möjligheten att analysera en avtagande effekt vid upprepade behandling är en brist.

Livskvalitetsvikterna som företaget använder i sitt grundscenario bedöms vara förknippade med osäkerheter och riskerar att underskatta patienternas hälsa. TLV har därför tillämpat

2035/2023

alternativa livskvalitetsvikter i sitt grundscenario. Mot bakgrund av osäkerheterna har TLV även undersökt påverkan av andra tillvägagångssätt i känslighetsanalyser.

TLV bedömer att företagets modellering av resursutnyttjande och sjukvårdskostnader är rimlig.

Resultatet i TLV:s grundscenario visar att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) är cirka 500 000 kronor för patienter som inte fått tillräcklig effekt av minst två triptaner. TLV har även genomfört ett flertal känslighetsanalyser som redovisar hur olika antaganden påverkar de hälsoekonomiska resultaten. Parametrar som har en relativt stor påverkan på resultaten är livskvalitetsvikter och placeboeffektens varaktighet. TLV:s känslighetsanalyser visar att kostnaden per vunnet QALY varierar mellan cirka 365 000 och 782 000 kronor. Majoriteten av känslighetsanalyserna leder dock till en kostnad per vunnet QALY som är lägre än vad TLV vanligtvis bedömer som rimlig för tillstånd med medelhög svårighetsgrad.

#### *Förmånsbegränsning*

Utifrån resultaten i TLV:s hälsoekonomiska analys är kostnaden för användning av Vydura endast rimlig för patienter vars tillstånd bedöms vara av medelhög svårighetsgrad, det vill säga patienter med minst fyra migrändagar eller två migränanfall per månad. Beslutet ska därför förenas med en förmånsbegränsning som innebär att Vydura endast subventioneras för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner.

Företaget har även föreslagit att förskrivning av Vydura ska *initieras* av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän. Företaget menar att förskrivning som initieras av neurologer fortfarande säkerställer att det är rätt patient som får Vydura förskrivet och minimerar risken för subventionsglidning till patienter utanför förmånsbegränsningen.

TLV har tidigare bedömt att det föreligger en risk för att migränläkemedel förskrivs med subvention till patienter som inte omfattas av den gällande subventionen (så kallad subventionsglidning), se dnr 1362/2019. För att minska denna risk bedömer TLV att subventionen även ska begränsas till förskrivning av neurolog eller läkare verksam vid neurologklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med kronisk migrän. TLV:s anlitate expert har bekräftat att risken att Vydura förskrivs till patienter med färre än två anfall per månad minskar om förskrivningen begränsas till neurologer. Att förskrivning initieras av neurolog är enligt TLV:s mening inte tillräckligt för att minska risken för förskrivning till patientpopulationer med lindrigare sjukdomsbild och risken att förmånsbegränsningen inte efterlevs.

#### *Sammanvägd bedömning*

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor:

Subventioneras endast för akut behandling av migrän för patienter med minst två migränanfall per månad och som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika triptaner. Subventioneras endast vid förskrivning av neurolog eller

2035/2023

läkare verksam vid neurologiklinik eller klinik/enhet specialiserad på behandling av patienter med migrän.

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

Se nedan hur man överklagar.

Detta beslut har fattats av Nämnden för läkemedelsförmåner hos TLV. Följande ledamöter har deltagit i beslutet: Tidigare överintendenten Staffan Bengtsson (ordförande), förbundsordförande Elisabeth Wallenius, docenten Gerd Lärfars, överläkaren Inge Eriksson, överläkaren Margareta Berglund Rödén, läkemedelschefen Maria Landgren, universitetslektorn Martin Henriksson och professorn Sofia Kälvemark Sporrang. Ärendet har föredragits av medicinska utredaren Anh Thu Nguyen Hoang. I den slutliga handläggningen har även seniora hälsoekonomen Egill Jonsson Bachmann samt seniora juristen Elin Borg deltagit.

Staffan Bengtsson

Anh Thu Nguyen Hoang

## **HUR MAN ÖVERKLAGAR**

Beslutet kan överklagas hos Förvaltningsrätten i Stockholm. Överklagandet ska vara skriftligt och ställas till förvaltningsrätten, men skickas till TLV som skickar vidare överklagandet till förvaltningsrätten. TLV ska ha fått överklagandet inom tre veckor från den dag klaganden fick del av beslutet, annars kan överklagandet inte prövas. I överklagandet ska det anges vilket beslut som överklagas och på vilket sätt beslutet ska ändras. Om TLV ändrar det beslut som överklagats, överlämnas även det nya beslutet till förvaltningsrätten. Överklagandet omfattar även det nya beslutet.