

Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Aimovig (erenumab) til profylaktisk behandling av migrene.

Vurdering av innsendt dokumentasjon

12-06-2019

Statens legemiddelverk

FORORD

Statens legemiddelverk forvalter forskriften av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2. Legemiddelverket vurderer, hvorvidt et legemiddel skal tas opp i blåreseptordningen (forhåndsgodkjent refusjon). Forskriften definerer tre prioriteringskriterier som alltid skal ligge til grunn ved vurdering av refusjonsverdighet av et legemiddel.

Før det kan ytes stønad for et legemiddel etter blåreseptforskriften § 2 og § 3 skal Statens legemiddelverk gjennomføre en metodevurdering for å kartlegge nytte, ressursbruk og alvorlighet for den aktuelle bruken, jf. § 14-5.

Nytten skal måles ved hvor mange gode leveår tiltaket i gjennomsnitt gir for pasienter i den aktuelle pasientgruppen sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Ressursbruk inkluderer gjennomsnittlig legemiddelkostnad og øvrig ressursbruk i helse- og omsorgstjenesten, sammenliknet med relevant behandlingspraksis.

Alvorlighet skal måles ved hvor mange gode leveår pasienter i den aktuelle gruppen i gjennomsnitt taper ved fravær av det tiltaket som vurderes.

Refusjonsverdighet av et legemiddel vurderes på bakgrunn av innsendt dokumentasjon i henhold til de tre prioriteringskriterier. Legemiddelverket har veiledningsplikt. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos legemidlets rettighetshaver som sender inn nødvendig dokumentasjon til Statens legemiddelverk før metodevurdering etter §14-4 i legemiddelforskriften.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket gjør ikke en ny vurdering av nytte risiko balansen som er utredet i forbindelse med markedsføringstillatelsen. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, alvorlighet, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører vanligvis ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos legemidlets rettighetsinnehaver eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Metodevurderingene av legemidler understøtter kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring av legemidler på forhåndsgodkjent refusjon. Legemiddelverket har vedtaksmyndighet så lenge budsjettvirkningen ved innføring er under fullmaktsgrensen.

Alle våre vurderinger publiseres etter at vedtaket er gjort gyldig og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for erenumab (Aimovig) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Aimovig er et legemiddel som er indisert for profylakse av migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned. Nytte/risikoforholdet ved profylaktisk behandling av migrene er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Legemiddelverket har undersøkt hvilken plass Aimovig vil få i norsk klinisk praksis og fått tilbakemelding om at dette er til behandling av pasienter som ikke kommer i mål med dagens tilgjengelige profylaktiske migrenebehandling. I praksis vil behandling med Aimovig være aktuelt for pasienter som har forsøkt tre eller flere andre profylaktiske legemidler mot migrene (TF3+) uten å nå behandlingsmålet.

I pasientpopulasjon TF3+ er det anslått at om lag 10 000 pasienter vil kunne motta behandling med Aimovig hvert år i Norge, hvorav ca. 60 % av pasientene har kronisk migrene mens de øvrige har episodisk migrene. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis på effekt og kostnader ved behandling av denne subgruppen av pasienter.

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av effekt og sikkerhet for Aimovig ved migreneprofylakse som informerer metodevurderingen er hentet fra til sammen fem kliniske studier. Av disse er to studier relevante for pasientpopulasjonen TF3+; 295-studien for pasienter med kronisk migrene og LIBERTY-studien for pasienter med episodisk migrene.

Sammenligningsalternativet i begge studiene var ingen bruk av profylaktiske legemidler (placebo), kun standard støttebehandling med anfallskuperende og symptomlindrende medikamenter. Dette er i samsvar med norsk klinisk praksis for pasientgruppen som har forsøkt tre eller flere andre profylaktiske legemidler mot migrene (TF3+) uten å nå behandlingsmålet.

For pasienter med kronisk migrene er det i populasjonen som er aktuell for metodevurderingen vist en statistisk signifikant reduksjon i antall månedlige migrenedager for pasienter behandlet med Aimovig på 4,3 dager for 140 mg og en numerisk forskjell på 1,7 dager for 70 mg etter 12 uker sammenlignet med pasienter behandlet med placebo. Andel pasienter som oppnådde minst 30 % reduksjon i månedlige migrenedager (MMD) etter 12 uker var henholdsvis 48,3 % og 55,8 % for 70 mg og 140 mg.

For episodisk migrene er det i samme gruppe vist en numerisk reduksjon i antall månedlige migrenedager på 1,3 dager for Aimovig 140 mg sammenlignet med placebo etter 12 uker.

Legemiddelverket mener at det er vist en moderat effekt av Aimovig hos pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre tidligere profylaktiske legemidler. For tilsvarende gruppe med episodisk migrene er effekten mindre uttalt og mer usikker.

Langvarighet

Legemiddelverket mener at migrene oppfyller krav om langvarig behandling i blåreseptforskriften.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket vurderer at migrene oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgraden ved migrene for begge pasientpopulasjonene (kronisk og episodisk migrene med TF3+) behandlet med standard støttebehandling (SoC). Prognosen beregner samlet helsetap for alle migrenedager per pasientgruppe med livslang tidshorison. Absolutt prognosetap (APT) for kronisk migrene er ca. 11 QALY og for episodisk migrene ca. 5 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert ressursbruken ved bruk av Aimovig i forhold til den nytten behandlingen gir.

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig basert på foreliggende dokumentasjon, med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl.mva) er merkostnad for Aimovig, sammenlignet med standard støttebehandling:

- Episodisk migrene: 1 437 536 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Kronisk migrene: 879 929 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken med dagens AUP-pris ikke står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for Folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Aimovig er med utgangspunkt i maksimalpris beregnet til omtrent 209 millioner kroner, og dermed over Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

I løpet av saksbehandlingen har Novartis kommet med flere pristilbud som omfatter både den totale migrenepopulasjonen, høyfrekvent episodisk migrene og kronisk migrene, og senest kun pasientgruppen med kronisk migrene som ikke har nådd behandlingsmålet etter å ha forsøkt tre profylaktiske legemidler tidligere. Den konfidensielle rabatten tilbudt for den kroniske migrenepopulasjonen er tilstrekkelig til at Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten gitt alvorlighet og usikkerhet i denne undergruppen av pasienter.

Når det kommer til forventede budsjettvirkninger for Folketrygdens legemiddelbudsjett er imidlertid Legemiddelverkets fullmaktsgrense fortsatt overskredet med rabatten. På bakgrunn av dette kan forhåndsgodkjent refusjon ikke innvilges, og saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet.

3-SIDERS SAMMENDRAG

Metode

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Aimovig (erenumab). Aimovig er et legemiddel som er indisert for profylakse av migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned. Legemiddelverket har vurdert de tre prioriteringskriteriene, nytte, ressursbruk og alvorlighet, ved bruk av erenumab etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis.

Pasientgrunnlag i Norge

Legemiddelverket har undersøkt hvilken plass erenumab vil få i norsk klinisk praksis og fått tilbakemelding om at dette er til behandling av pasienter som ikke kommer i mål med dagens tilgjengelige profylaktiske migrenebehandling. I praksis vil dette innebære at pasientene som er aktuelle for behandling med erenumab har forsøkt tre eller flere andre profylaktiske legemidler mot migrene (TF3+) uten å nå behandlingsmålet. Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Novartis på effekt og kostnader ved behandling av denne subgruppen av pasienter.

Novartis har beregnet en pasientpopulasjon på ca. 10 000 pasienter i Norge i dag, inkludert både kronisk og episodisk migrene hos pasienter som fra tidligere har forsøkt tre eller flere andre profylaktiske legemidler mot migrene (TF3+) uten å nå behandlingsmålet. Klinikere har bekreftet at dette virker plausibelt, men understreker at anslaget er usikkert. Av disse pasientene legger Legemiddelverket til grunn at 60 % av pasientene har kronisk migrene, mens 40 % er pasienter med episodisk migrene.

Langvarighet

Migrene hos pasientene som omfattes av metodevurderingen er en kronisk tilstand. Det er behov for gjentatt behandling over en langvarig periode.

Alvorlighet og prognosetap

Legemiddelverket vurderer at migrene oppfyller krav om alvorlighet i blåreseptforskriften.

Alvorlighetsgraden kan påvirke om ressursbruken vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen. Legemiddelverket har beregnet alvorlighetsgraden ved migrene for begge pasientpopulasjonene (kronisk og episodisk migrene med TF3+) behandlet med standard støttebehandling (SoC). Prognosen beregner samlet helsetap for alle migrenedager per pasientgruppe med livslang tidshorison.

Absolutt prognosetap (APT) for kronisk migrene er ca. 11 QALY og for episodisk migrene ca. 5 QALY.

Behandling i norsk klinisk praksis

Medikamentell profylaktisk behandling av migrene er aktuelt for pasienter med to eller flere migreaneanfall per måned, betydelig redusert livskvalitet, stort fravær fra arbeid eller skole samt dårlig effekt av anfallsbehandling. [1]

Mulige legemiddelklasser for profylaktisk behandling er ulike antihypertensiva (betablokkere, ACE-hemmer/AT2-blokker), antiepileptika og antidepressiva. Pasienter med kronisk migrene kan også ha nytte av injeksjoner med onabotulinumtoksin A (Botox). Ved valg av behandling må det tas hensyn til bivirkninger, eventuelle effekter på komorbide tilstander og hva pasienten har prøvd fra før. Pasienter som ikke kommer i mål med tilgjengelig profylaktisk behandling behandles i dag med anfallskuperende og symptomlindrende medikamenter (fra nå benevnt som standard støttebehandling - SoC).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Kronisk migrene

For pasienter som har forsøkt minst tre tidligere behandlinger (TF3+) er det vist i en klinisk fase II-studie at behandling med erenumab 140 mg førte til en reduksjon på 4,3 dager sammenlignet med placebo etter 12 uker. For 70 mg var forskjellen mellom erenumab og placebo 1,7 dager per måned ved måletidspunktet. Andel pasienter som oppnådde minst 30 % reduksjon i månedlige migrenedager (MMD) etter 12 uker var henholdsvis 48,3 % og 55,8 % for 70 mg og 140 mg.

Legemiddelverket vurderer at effekten av erenumab er tilstrekkelig godt dokumentert hos pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre tidligere behandlinger sammenlignet med placebo. Effektstørrelsen er relativt beskjeden i gruppen som helhet, men hos pasienter som responderer er effekten god og klinisk relevant.

Episodisk migrene

For pasienter med episodisk migrene som har forsøkt minst tre tidligere behandlinger er det vist i en klinisk fase III-studie at behandling med erenumab 140 mg førte til en reduksjon på 1,3 migrenedager per måned sammenlignet med placebo etter 12 uker. 30,3 % av pasientene i ITT-populasjonen hadde en reduksjon av månedlige migrenedager (MMD) på minst 50 % ved uke 12, men vi har ikke tall på hvor stort bidrag pasienter som har forsøkt minst tre behandlinger har til resultatet. Effekt av erenumab 70 mg er ikke studert hos pasienter med episodisk migrene som har forsøkt mer enn to tidligere behandlinger.

Legemiddelverket vurderer at effekten av erenumab hos pasienter med episodisk migrene som har forsøkt tre tidligere behandlinger uten å nå behandlingsmålet er usikker. Om lag en tredjedel av pasientene i ITT-populasjonen, som har forsøkt mellom to og fire behandlinger tidligere, har en

klinisk relevant behandlingseffekt, men effekten er beskjeden og ikke statistisk signifikant forskjellig fra placebo.

Sikkerhet

Bivirkningene sett i de kliniske studiene var sjeldne, milde og stort sett på linje med placebo.

Legemiddelverket mener at det er vist en moderat, men klinisk relevant effekt av erenumab i studieperioden hos pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre tidligere profylaktiske legemidler. For tilsvarende gruppe med episodisk migrene er effekten mindre uttalt og mer usikker. Bivirkningene på kort sikt er milde og på linje med placebo. Langtidseffekt- og bivirkninger er imidlertid usikre.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i basecase analysen til Novartis, bortsett fra følgende:

- Behandling av erenumab er aktuelt for pasienter som har forsøkt tre tidligere behandlinger (TF3+, endret fra TF2+)
- Forutsetning om at pasienter slutter med behandling ved lavere enn 50 % reduksjon i antall migrenedager er byttet ut med at pasientene slutter ved en lavere enn 30 % reduksjon.
- Legemiddelverket har delt pasientpopulasjonen i pasientgruppen med kronisk migrene og pasientgruppen med episodisk migrene og beregnet alvorlighet og kostnadseffektivitet separat
- Legemiddelpriser er basert på maksimal AUP ekskl. mva.¹

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av erenumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig (heretter hovedanalysen) er følgende:

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse – kronisk migrene. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorisont.

	Erenumab 70mg + BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr 341 870	kr 188 366	kr 153 504

¹ Novartis har i løpet av prosessen lagt frem flere konfidensielle pristilbud for ulike pasientgrupper. Det konfidensielle pristilbudet som ligger til grunn for Legemiddelverkets endelige vurdering er omtalt i kapittel 7

Totale QALYs	4,7076	4,5366	0,1710
Merkostnad per vunnet QALY	kr 879 929		
Antall migrenedager	1 724	1 852	-128

Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse – episodisk migrene. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorisont.

	Erenumab 70mg + BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr 286 402	kr 153 764	kr 132 638
Totale QALYs	5,7410	5,6488	0,0923
Merkostnad per vunnet QALY	kr 1 437 536		
Antall migrenedager	931	1 000	-69

I analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig basert på foreliggende dokumentasjon, med dagens legemiddelpriser (maks AUP ekskl.mva) er merkostnad for Aimovig, sammenlignet med standard støttebehandling:

- Episodisk migrene: 1 437 536 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).
- Kronisk migrene: 879 929 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY).

Novartis sin hovedanalyse avviker fra det Legemiddelverket mener er mest sannsynlig. Resultatene i denne analysen er gjengitt i tabellen under.

Tabell 3: Resultater fra Novartis sin hovedanalyse - Samlet ITT-populasjon TF2+, 50 % reduksjon i MMD, [REDACTED] Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorisont. Maksimal AUP.

	Erenumab 70 mg+ BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr 304 650	kr 190 268	kr 114 383
Totale QALYs	5,2196	4,9744	0,2452
Merkostnad per vunnet QALY	kr 466 569		
Antall migrenedager	1 333	1 517	-184

Usikkerhet i analysen

Forutsetningen om at pasienter som ikke oppnår minst 30 % reduksjon i månedlige migrenedager avslutter behandlingen er det største usikkerhetsmomentet i analysen.

Budsjettkonsekvenser

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kronisk migrene med Aimovig (erenumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 153 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP, før eventuelle rabatter) i subgruppen TF3+.

Behandlingen av pasienter med episodisk migrene med Aimovig (erenumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 56 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP, før eventuelle rabatter) i subgruppen TF3+.

Budsjettkonsekvenser er estimert for alle CGRP-hemmere samlet, med 100% markedsandel for Aimovig.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt.

Legemiddelverket mener at ressursbruken ved behandling med erenumab til dagens maksimale AUP ikke står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Budsjettvirkninger for Folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre Aimovig til subgruppen TF3+ er om lag 209 millioner kroner. Dette er over Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

I løpet av saksbehandlingen har Novartis kommet med flere pristilbud som omfatter både den totale migrenepopulasjonen, høyfrekvent episodisk migrene og kronisk migrene, og senest kun pasientgruppen med kronisk migrene som ikke har nådd behandlingsmålet etter å ha forsøkt tre profylaktiske legemidler tidligere. Den konfidensielle rabatten tilbudt for den kroniske migrenepopulasjonen er tilstrekkelig til at Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten gitt alvorlighet og usikkerhet i denne undergruppen av pasienter.

Når det kommer til forventede budsjettvirkninger for Folketrygdens legemiddelbudsjett er imidlertid Legemiddelverkets fullmaktsgrense fortsatt overskredet med rabatten. På bakgrunn av dette kan forhåndsgodkjent refusjon ikke innvilges, og saken oversendes Helse- og omsorgsdepartementet.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD	2
OPPSUMMERING	3
3-SIDERS SAMMENDRAG	6
INNHALDSFORTEGNELSE	11
LOGG	13
ORDLISTE	14
1 BAKGRUNN	15
1.1 PROBLEMSTILLING	15
1.2 MIGRENE.....	15
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP	16
1.4 PROFYLAKTISK BEHANDLING AV MIGRENE.....	18
1.4.1 <i>Behandling med erenumab[7]</i>	18
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	18
1.4.3 <i>Komparator</i>	20
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT	21
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER.....	21
3 PICO	24
3.1 PASIENTPOPULASJONEN.....	24
3.2 INTERVENSJON	25
3.3 KOMPARATOR.....	26
3.4 UTFALLSMÅL.....	26
3.4.1 <i>Effekt</i>	26
3.4.2 <i>Bivirkninger</i>	29
3.4.3 <i>Helsenytte/helsetap</i>	30
4 ØKONOMISK ANALYSE	33
4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER	33
4.1.1 <i>Analyseperspektiv</i>	35

4.1.2	<i>Kostnader (input data)</i>	35
4.2	RESULTATER	37
4.2.1	<i>Firmaets hovedanalyse</i>	37
4.2.2	<i>Legemiddelverkets analyse</i>	37
4.2.3	<i>Sensitivitets- og scenarioanalyser</i>	38
4.2.4	<i>Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio</i>	41
5	BUDSJETTKONSEKVENSER	42
6	KONKLUSJON BASERT PÅ BEREGNINGER MED MAKSIMALPRIS	43
7	KONFIDENSIELT PRISTILBUD	43
8	DISKUSJON	44
8.1	AKTUELLE VILKÅR FOR REFUSJON	44
8.2	RISIKO FOR UTGLIDNING.....	46
8.3	ANDRE ASPEKTER SOM KAN PÅVIRKE KOSTNADSEFFEKTIVITETEN OG BUDSJETTKONSEKVENSENE	47
	REFERANSER	49
	APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER	51
	APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER	56
A.1	FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUDSJETT	56
A.1.2	<i>Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling</i>	56
A.1.3	<i>Estimat av utgifter per pasient</i>	59
A.1.4	<i>Budsjettvirkning</i>	61
A.2	BUDSJETTKONSEKVENSER FOR HELSE-OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET	63
A.2.1	<i>Budsjettvirkninger</i>	63
	APPENDIKS 5: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN	65

LOGG

Legemidlets rettighetshaver	Novartis
Preparat:	Aimovig
Virkestoff:	Erenumab
Indikasjon:	Profylaktisk behandling av migrene hos pasienter med minst 4 migredager per måned
ATC-nr:	N02CX07
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-09-2018
Saksbehandling startet	19-09-2018
Opphold i saksbehandlingen	Fra 21-03-2019 til 24-04-2019 Totalt 34 dager
Vedtak fattet	12-06-2019
Innstilling sendt til departementet	12-06-2019
Saksbehandlingstid:	233 dager
Saksutredere:	Carolin Hagen Rita Hvalbye Tove Lill Stendal Torny Kaasbøll
Kliniske eksperter:	Espen Saxhaug Kristoffersen Lars Jacob Stovner
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

ACE-hemmer	Angiotensin-konverterende enzymhemmer
APT	Absolutt prognosetap
AT2-blokker	Angiotensin-2 blokker
AIC	Akaike information criterion
AUP	Apotekenes utsalgspris
BIC	Bayesian information criterion
EM	Episodisk migrene
HFEM	Høyfrekvent episodisk migrene
CGPR-hemmer	Calcitonin gene-related peptid-hemmer (erenumab, fremanezumab og galcanezumab)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kronisk migrene
MVA	Merverdiavgift
MOA	Method of administration (administrasjonsmetode)
MOH	Medikamentoverforbrukshodepine
RCT	Randomisert klinisk studie
SoC	Standard of Care – i denne rapporten inkluderer standard støttebehandling anfallskuperende og symptomlindrende medikamenter
TCA	Trisyklisk antidepressivum
QALY	Kvalitetsjustert leveår

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Erenumab har godkjent indikasjon «profylaktisk behandling av migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager hver måned». Dokumentasjonen som i utgangspunktet ble innlevert av Novartis i forbindelse med denne metodevurderingen omfattet profylaktisk behandling av pasienter med minst 4 migrenedager per måned som fra tidligere har forsøkt behandling med to eller flere profylaktiske legemidler, begrunnet med at kun disse pasientene ville være aktuelle for behandling i klinisk praksis. På bakgrunn av tilbakemeldinger Legemiddelverket innhentet fra det kliniske fagmiljøet, ble pasientpopulasjonen etter hvert justert til pasienter som fra tidligere hadde forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler. Sammenligningsalternativet i analysen er standard støttebehandling (ingen profylakse).

Den helseøkonomiske analysen er en kostnad per QALY-analyse, hvor behandling med erenumab kombinert med standard støttebehandling bestående av triptaner, smertestillende legemidler og antiemetika, sammenlignes med standard støttebehandling alene.

1.2 MIGRENE

Migrene er en hodepineforstyrrelse karakterisert ved episoder med moderat til kraftig hodepine, for mange pasienter også assosiert med lyd- og lysømfintlighet, kvalme og/eller oppkast. Pasientene kan være immobiliserte under anfallene og livskvaliteten er betydelig nedsatt. Årsaken til migrene er ikke fullt ut kjent, men det antas at dysfunksjon i det trigeminovaskulære system, som omfatter både det perifere nervesystemet og sentralnervesystemet, er involvert.

Selve hodepineanfallene assosiert med migrene varer fra 4-72 timer med stor variasjon i intensitet både mellom individer og fra anfall til anfall. En del av pasientene opplever også en forfase før, og/eller en restitusjonsfase etter anfallet med ulike grader av nedsatt allmenntilstand eller plager, og omtrent en tredjedel av pasientene har aura kjennetegnet av forbigående forstyrrelser i syn, sanser og/eller språk rett i forkant av hodepinefasen. Tilstanden er tre ganger hyppigere hos kvinner enn hos menn, og forekomsten er høyest rundt 40 års alder. Dette gjør at sykdommen har en betydelig påvirkning på produktivitet både i form av yrkesaktivitet og samfunnsdeltakelse for øvrig. Prevalensen er avtakende med alder. Det er også en tendens til mildere anfall eller at sykdommen brenner ut med tiden[1, 2].

Migrene deles inn i episodisk migrene (EM) med og uten aura og kronisk migrene (KM). Nærmere beskrivelse av kriterier for diagnose er gitt av International Headache Society i et internasjonalt system for klassifisering av alle former for hodepine (ICHD-3) fra 2018[3].

Episodisk migrene

Pasienter med påvist migrene med eller uten aura som i gjennomsnitt har færre enn 15 hodepinedager per måned inngår i denne definisjonen. Pasienter som har mellom 8-10 (avhengig av definisjon) og 14 hodepinedager per måned sies å ha høyfrekvent episodisk migrene (HFEM). Disse

pasientene er vist i en studie å være likere pasienter med kronisk migrene enn lav-frekvent episodisk migrene mht. sykdomskarakteristika, frekvensen av legemiddelbruk, grad av nedsatt funksjonsevne og effekt av profylaktisk behandling[4]. Pasienter med mer enn 8-10 migrenedager per måned er også mer utsatt for å utvikle medikamentoverforbrukshodepine (MOH). Enkle analgetika bør maksimalt brukes 14 dager per måned og kombinerte analgetika (eller analgetika i kombinasjon med triptaner) bør ikke tas mer enn 9 dager per måned for å unngå MOH. I dokumentasjonen levert av Novartis regnes pasienter med over 8 hodepinedager per måned inn i HFEM-gruppen.

Kronisk migrene

For at migrenen skal betegnes som kronisk må pasienten ha minst 15 hodepinedager per måned, hvorav 8 migrenedager over 3 måneder som oppfyller visse kriterier beskrevet i ICHD-3.

Klinikere anslår at den norske migrenepopulasjonen totalt omfatter om lag 895 000-900 000 pasienter, hvorav om lag 15-20 % har fire eller flere migrenedager per måned[5, 6]. Det er altså et potensielt pasientgrunnlag på rundt 135-180 000 pasienter ut fra godkjent indikasjon alene. Det vil imidlertid ikke være alle av disse som mottar profylaktisk behandling, som er indisert først ved 2-3 månedlige anfall (et anfall kan vare i flere dager). Det er heller ikke alle pasienter hvor profylaktisk behandling er indisert, som i dag får slik behandling. Av de som behandles profylaktisk har en god del tilstrekkelig effekt av dagens tilgjengelige alternativer. Det vil derfor kun være en mindre andel som har forsøkt tre tidligere profylakser uten å nå behandlingsmålet.

Novartis har beregnet en pasientpopulasjon på ca. 10 000 pasienter, inkludert både kronisk og episodisk migrene, som har forsøkt tre tidligere profylakser. Dette anslaget tar utgangspunkt i antall pasienter som har hentet ut en resept på et triptan (legemiddelklasse som er utviklet til og benyttes i all hovedsak kun til behandling av migrene) i kombinasjon med data for pasientkontakt knyttet til relevante diagnosekoder. På bakgrunn av opprinnelig innsendt dokumentasjon og tilbakemeldinger fra klinisk praksis, anslår Legemiddelverket at ca. 60 % av pasientene kan være aktuelle for behandling med erenumab over tid. Nærmere omtale av hvordan pasientgrunnlaget er beregnet finnes i Appendix 2: Budsjettberegninger.

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Forhåndsgodkjent refusjon kan bare innvilges dersom ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten av legemidlet hensyntatt tilstandens alvorlighet. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet ([lovdata](#)).

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å beregne alvorlighetsgraden gitt dagens standardbehandling for pasienter som antas aktuelle for behandling med erenumab. Nærmere omtale finnes i Appendix 1: Alvorlighetsberegninger.

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med gjennomsnittsalder på 42 år både for pasienter med kronisk og episodisk migrene. Tallene for hele ITT-populasjonen er anslått av firmaet og baseres på norske reseptregisterdata for migrenebehandling med triptaner. Aldersberegninger samsvarer med aldersintervaller i relevante kliniske studier og tilbakemeldinger fra klinisk praksis.

Beregning av alvorlighetsgrad for de aktuelle pasientene ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11 QALYs for pasienter med kronisk migrene og ca. 5 QALYs for pasienter med episodisk migrene sammenlignet med Norges befolkning som helhet.

1.4 PROFYLAKTISK BEHANDLING AV MIGRENE

1.4.1 Behandling med erenumab[7]

- **Indikasjon**
Erenumab har godkjent indikasjon til forebyggende behandling av migrene hos voksne som har minst 4 migredager hver måned. Denne metodevurderingen omfatter profylaktisk behandling av pasienter som fra tidligere har forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler (TF3+). Se kapittel 1.4.2 for nærmere omtale.
- **Virkningsmekanisme**
Erenumab er et fullt humant antistoff mot den såkalte calcitonin-gene-related-peptid-reseptoren (CGRP). Ved å binde seg til CGRP-reseptoren forhindrer erenumab at CGRP kan aktivere det trigeminovaskulære systemet som er en antatt viktig patofysiologisk komponent ved migrene.
- **Dosering**
Anbefalt dose er 70 mg (en injeksjon) satt subkutant hver 4. uke. Etter opplæring av helsepersonell vil pasienten kunne sette sprøyten selv. Noen pasienter kan ha bedre effekt av 140 mg (to injeksjoner a 70 mg) hver 4. uke. Behandling bør initieres av lege med erfaring i diagnostisering og behandling av migrene og bør evalueres jevnlig. Ved manglende respons etter 3 måneder bør behandlingsavbrudd vurderes.
- **Bivirkninger**
I kliniske studier var den vanligst rapporterte bivirkningen reaksjoner på injeksjonsstedet. Det ble også rapportert om noen tilfeller av forstoppelse, muskelkramper og kløe. De fleste reaksjonene var milde eller moderate.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Europeiske retningslinjer for behandling av migrene [8] legger til grunn at profylaktisk medikamentell behandling kan være aktuelt for pasienter med:

- 1) betydelig redusert livskvalitet, eller stort fravær fra arbeid eller skole og/eller
- 2) to eller flere anfall per måned og/eller
- 3) dårlig effekt av anfallsbehandling, og/eller
- 4) hyppige, lange og ubehagelige auraanfall.

Ifølge norske klinikere og pasientforening er det trolig en underbehandling av denne pasientgruppen i Norge i dag.

I forbindelse med oppstart av profylaktisk behandling bør pasienten føre hodepinedagbok i minst en måned. Dette både for å bekrefte indikasjonen og utelukke medikamentoverforbrukshodepine (MOH) og for å ha et grunnlag for å evaluere effekten ut fra. Det er sjelden at pasienter blir anfallsfrie til tross for profylaktisk behandling, og det er viktig å forberede pasienten på dette. Mange opplever dessuten ulike bivirkninger, men disse kan ofte være forbigående. Vanligvis vil man være fornøyd dersom man kan se en halvering

av anfallshyppighet over en tremånedersperiode uten alt for sjenerende bivirkninger [8]. For pasienter som har kronisk migrene vil en reduksjon av månedlige migrenedager på 30 % være klinisk relevant[9].

For pasienter som mottar profylaktisk behandling er det i dag ifølge de faglige retningslinjer[1] for migreneprofylakse generelt følgende mulige alternativer:

- 1) betablokkere (metoprolol/propranolol)
- 2) kandesartan
- 3) lisinopril
- 4) topiramat
- 5) valproat
- 6) flunarizin
- 7) amitriptylin
- 8) venlafaxin

I tillegg er onabotulinumtoksin A (Botox) et alternativ for pasienter med kronisk migrene. Catapresan har indikasjon migreneprofylaktikum, men er ikke nevnt i retningslinjene og er ifølge klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med mindre brukt. Ved valg av behandling må det tas hensyn til bivirkninger, eventuelle effekter på komorbide tilstander og hva pasienten har prøvd fra før. Dokumentasjonen som ligger til grunn for de ulike legemidlene, er ulik, og kun et utvalg har forhåndsgodkjent refusjon til behandling av migrenepasienter. Noen av legemidlene brukes dessuten utenfor godkjent bruksområde (off-label) se Tabell 4.

Tabell 4: Dagens tilgjengelige migreneprofylakse

Virkestoff	Relevant indikasjon	Refusjon
Metoprolol/propranolol (betablokkere)	Migreneprofylakse	Forhåndsgodkjent refusjon ved migrene
Kandesartan (angiotensin II-reseptorantagonist)	Ingen	Hvit resept
Lisinopril (ACE-hemmer)	Ingen	Hvit resept
Topiramat (antiepileptikum)	Profylakse mot migrenehodepine hos voksne etter nøye vurdering av mulige behandlingsalternativ	Hvit resept eller individuell refusjon
Valproat (antiepileptikum)	Ingen	Hvit resept
Flunarizin (kalsiumkanalblokker - kun på godkjenningsfritak)	Profylaktisk behandling av migrene	Hvit resept

Amitriptylin (trisyklisk antidepressivum - TCA)	Profylaktisk behandling av migrene	Forhåndsgodkjent refusjon ved kroniske, sterke smerter
Venlafaxin (selektiv, serotonin reopptakshemmer – SSRI)	Ingen	Hvit resept
Catapresan (migrenemiddel – sentraltvirkende antiadrenergikum)	Migreneprofylaktikum	Forhåndsgodkjent refusjon ved migrene
Onabotulinumtoksin type A (Botox)	Symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for kronisk migrene (hodepine i ≥ 15 dager pr. måned hvorav minst 8 dager med migrene) og som har respondert utilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene	Hvit resept eller individuell refusjon Behandlingstilbudet når det kommer til Botox varierer betraktelig i ulike deler av landet.

Det kliniske fagmiljøet er enige om at erenumab, til tross for en bred førstelinjeindikasjon, i første omgang vil være et alternativ til pasienter som ikke kommer i mål med dagens tilgjengelige migreneprofylakse. Ikke alle pasienter vil være kandidater for alle mulige alternativer, og hvilke legemidler som forsøkes samt i hvilken rekkefølge er en vurdering som bør være opp til behandlende lege. Det virker imidlertid å være en konsensus om at pasienter som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet i dag kan regnes å være del av overnevnte gruppe. Medikamentell behandling hos disse pasientene består i dag av anfallskuperende og symptomlindrende medisiner (standard støttebehandling - SoC).

Novartis er i innsending av supplerende informasjon til Legemiddelverket enige i at det er disse pasientene som har det største behovet for behandling med erenumab i norsk klinisk praksis og at det dermed er denne gruppen metodevurderingen bør omfatte.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for pasienter som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger mot sin migrene, og dermed for denne metodevurderingen, er ingen profylaktisk behandling (standard støttebehandling (SoC)).

2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT

To pivotale studier (fase III studien STRIVE/20120296 og fase II studien 20120295) samt to støttestudier (fase III studien ARISE/2012097 og fase II studien 20120178) er vurdert av EMA og ligger til grunn for markedsføringstillatelsen. De tre førstnevnte studiene samt ytterligere en studie (LIBERTY/CAMG334A2301) ligger til grunn i Novartis' hovedanalyse, hvor Novartis ønsker å vise relativ effekt mellom erenumab og placebo. Kun studie 20120295 (heretter 295-studien) inkluderer pasienter med kronisk migrene (KM). De øvrige studiene inkluderer pasienter med episodisk migrene (EM).

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Pasienter som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger, inngår kun i studiene 295 (KM) og LIBERTY (EM). Disse vurderes derfor å være de relevante for metodevurderingen.

En oversikt over design av studier relevante for metodevurderingen er presentert i Tabell 5

Tabell 5 Oversikt over relevante studier for metodevurderingen

Studie	295-studien (20120295)[10] NCT02066415	LIBERTY (CAMG334A2301)[11] NCT03096834
Design	Fase II, dobbelblindet, 12-ukers multisenter RCT Oppfølging av sikkerhet i 12 uker etter primæranalysen Åpen pågående forlengelsesfase i inntil 52 uker	Fase III, dobbelblindet, 12-ukers multisenter RCT 12 ukers oppfølgingsfase Åpen pågående forlengelsesfase i 156 uker,
Populasjon	Totalpopulasjon ITT (n=656): Voksne pasienter (18-65 år) med kronisk migrene med eller uten aura (>15 hodepinedager/måned) som hadde feilet på mellom 0 og 3 tidligere profylaktiske behandlinger Subgruppe TF3+ (n=187): Rundt 35 % av pasientene hadde feilet på tre profylaktiske legemidler (TF3+)	Totalpopulasjon ITT (n=246): Voksne pasienter (18-65 år) med episodisk migrene med eller uten aura (4-14 hodepinedager/måned) hadde feilet på mellom 2 og 4 tidligere profylaktiske behandlinger Subgruppe TF3+ (n=148): Rundt 60 % av pasientene hadde feilet på tre eller flere profylaktiske legemidler (TF3+)
Primært endepunkt	Endring i antall migredager per måned (MMD) fra baseline til de 4 siste ukene av den dobbel-blinde behandlingsfasen (uke 9-12)	Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i månedlige antall dager med migrene (responsrate).
Viktigste sekundære endepunkter	Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i månedlige antall dager med migrene (responsrate). Antall dager med akutt migrene-spesifikk legemiddelbehandling per måned. Sikkerhet og tolerabilitet	Endring i antall migredager per måned fra baseline til de 4 siste ukene av den dobbel-blinde behandlingsfasen (uke 9-12) Antall dager med akutt migrene-spesifikk legemiddelbehandling per måned. Endring fra baseline av fysisk svekkelse og hverdags-aktivitet Sikkerhet og tolerabilitet

Pågående studier

Alle innsendte studier relevante for metodevurderingen er fremdeles pågående som åpne forlengelsesstudier. For studie 295 er det planlagt en sikkerhetsoppfølging på 12 uker etterfulgt av 52 uker åpen forlengelsesfase. For LIBERTY er forlengelsesfasen planlagt til 156 uker.

Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Kronisk migrene

Innsendt dokumentasjon for pasienter med kronisk migrene baserer seg på fase II-studien 295[10]. Dette er en dobbelblind, randomisert studie som sammenligner effekten av erenumab 70 mg og 140 mg mot placebo. Studien er i all hovedsak designet i samsvar med EMA-guideline for kliniske studier av legemidler til profylaktisk behandling av kronisk migrene[12], men primært endepunkt er månedlige migrenedager (MMD) fremfor frekvensen av migreaneanfall innen en på forhånd spesifisert periode som anbefales i EMA-guideline. I henhold til IHS guideline er imidlertid MMD ett av flere foreslåtte primære endepunkter[13]. Dette begrunnes blant annet med at det kan være vanskelig å skille mellom migreaneanfallene hos pasienter med kronisk migrene. EMA-guideline anbefaler også aktiv komparator. Det ble stratifisert for medikamentoverforbrukshodepine i studien. Dette vurderes relevant da disse pasientene vil være blant de aktuelle i norsk klinisk praksis. En svakhet ved dokumentasjonen er at oppfølgingstiden så langt er kort. Varigheten av 295-studiens dobbelblinde periode var kun 12 uker. Oppfølgingsstudie er pågående, og det er vist at den kliniske effekten vedvarer gjennom et år, men på nåværende tidspunkt vet vi lite om langtids effekt- og sikkerhetsdata.

Episodisk migrene

Innsendt dokumentasjon for pasienter med episodisk migrene inkluderer tre studier; STRIVE[14], ARISE[15] og LIBERTY[11]. STRIVE og ARISE har ekskludert pasienter som har forsøkt minst to tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet, og inneholder dermed ikke pasienter som er relevante for behandling i henhold til metodevurderingen. LIBERTY inkluderer pasienter som er relevante for metodevurderingen, men inkluderer ikke doseringen av erenumab på 70 mg. Dette er en randomisert, kontrollert fase-III studie som sammenligner effekten av erenumab 140 mg mot placebo. Studien er i all hovedsak designet i samsvar med EMA-guideline[12], og IHS-guideline[16], for kliniske studier til profylaktisk behandling av episodisk migrene unntatt anbefaling om aktiv komparator og primært endepunkt (andel pasienter med minst 50 % reduksjon i månedlige antall dager med migrene). Begge guidelines anbefaler imidlertid dette endepunktet som et viktig sekundært endepunkt. EMA-guideline anbefaler frekvens av migreaneanfall innen en pre spesifisert periode som primært endepunkt. Også for pasienter med episodisk migrene er det kort studievarighet. Oppfølgingsstudie er pågående, men på nåværende tidspunkt vet vi lite om langtids effekt- og sikkerhetsdata.

Legemiddelverket vurderer at dokumentasjonen som ligger til grunn for relevant pasientpopulasjon med kronisk migrene er tilstrekkelig for både 70 mg og 140 mg dosene. For episodisk migrene er dokumentasjonen tilstrekkelig for 140 mg dosen, men ikke for 70 mg dosen.

3 PICO²

3.1 PASIENTPOPULASJONEN

Norsk klinisk praksis

Godkjent indikasjon er til forebyggende behandling av migrene hos voksne som har minst 4 migredager hver måned. Novartis og kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med støtter at erenumab i refusjonssammenheng er aktuelt for pasienter som tidligere har forsøkt tre eller flere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet (TF3+, se kapittel 1.4.2). Dette inkluderer pasienter med både episodisk migrene og kronisk migrene.

Erenumab ble markedsført i Norge i oktober 2018. I februar 2019 ble det hentet ut legemiddel tilsvarende ca. 530 pasienter³; dette uten refusjon av noe slag fra Folketrygden. Det er ikke kjent om disse pasientene er innenfor populasjonen som regnes relevant i refusjonssammenheng. De færreste har dokumentert tidligere profylaktisk migrenebehandling i søknader om individuell stønad mottatt av HELFO til nå. «Forsøkt alle» eller «forsøkt flere» er hyppige formuleringer, men i tilfeller hvor legemidler er navngitt er det mest akutt behandling. Eventuelt oppgis en til to profylaktiske legemidler.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Kronisk migrene

Omtrent halvparten av pasientene i 295-studien hadde tidligere forsøkt to eller tre klasser av profylaktiske legemidler, mens rundt en tredjedel (35 %) hadde forsøkt tre. Pasienter som hadde forsøkt mer enn tre legemidler tidligere var ekskludert. Topiramet, betablokkere, trisykliske antidepressiva og botulinum toxin var de mest frekvent brukte av de tidligere profylaktiske alternativene. Pasientene som inngår i studien er ca. 42 år gamle i gjennomsnitt og i overkant av 80 % er kvinner. Dette stemmer overens med pasientprofilen hos triptanbrukere og anses derfor relevant for norsk klinisk praksis.

Episodisk migrene

I LIBERTY undersøkes pasienter som har forsøkt 2-4 tidligere profylaktiske behandlinger, noe som favner populasjonen som er aktuell for behandling med erenumab i norsk klinisk praksis. Henholdsvis 62,8 % og 57,6 % i erenumab- og placeboarmen tilhører gruppen som har forsøkt tre eller flere legemidler tidligere (TF3+). Topiramet, betablokkere og amitriptylin (TCA) var de mest frekvent brukte av de tidligere profylaktiske alternativene. Pasientene i LIBERTY-studien er noe eldre enn i

² Patients, Intervention, Comparator, Outcome.

³ Dette bygger på Novartis sin forutsetning om at 40 % av pasientene bruker 2 x 70 mg erenumab per måned

295-studien; omtrent 44 år gamle i gjennomsnitt. Også her er rundt 80 % kvinner. Dette anses relevant for norsk klinisk praksis. Pasienter med medikamentoverforbrukshodepine (MOH) er ekskludert fra LIBERTY-studien. Dette er pasienter som i klinisk praksis vil kunne være aktuelle for behandling med erenumab.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Novartis hadde i utgangspunktet modellert behandlingseffekt hos pasienter som hadde forsøkt to eller flere tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet (TF2+). I forbindelse med innsendelse av supplerende informasjon til Legemiddelverket ble imidlertid basecasen fra firmaet justert til TF3+.

Legemiddelverkets vurdering

Pasientgrunnet for å vurdere effekt hos pasienter som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet (TF3+), er begrenset både for kronisk og episodisk migrene da kun deler av populasjonen i de inkluderte studiene er innenfor denne gruppen. Det er ikke egne subgrupperanalyser for disse pasientene og gruppene er ikke beskrevet med hensyn til pasientkarakteristika eller baseline migrenefrekvens. Dette medfører usikkerhet rundt om eventuelle skjevheter i prognostiske faktorer kan ha påvirket resultatene. Tidligere profylaktisk behandling, alder og kjønnsfordeling for ITT-populasjonen i studiene anses relevant for norsk klinisk praksis. Norske pasienter har også vært inkludert i begge studiene, noe som er positivt for overførbareheten av effekten til norske pasienter. Erenumab er ikke undersøkt hos pasienter under 18 år. Pasienter med MOH er dessuten utelatt fra LIBERTY-studien. Dette er pasienter som vil kunne være aktuelle for behandling med erenumab i norsk klinisk praksis. Det samme gjelder pasienter som har forsøkt mer enn tre tidligere profylaktiske legemidler som er ekskludert fra 295-studien.

3.2 INTERVENSJON

Norsk klinisk praksis

Det antas at erenumab vil doseres i henhold til anbefalingene i preparatomtalen. Anbefalt dose er 70 mg som subkutan injeksjon en gang hver 4. uke. Noen pasienter kan ha behov for 140 mg. Dette gis som 2 injeksjoner a 70 mg hver 4. uke. Preparatomtalen skiller ikke mellom kronisk og episodisk migrene.

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

For kronisk migrene er effekt undersøkt for doser på både 70 mg og 140 mg i pasientpopulasjonen som tidligere har forsøkt tre profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet. For episodisk migrene er effekten kun undersøkt for 140 mg hos denne pasientpopulasjonen.

Innsendt helseøkonomisk modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Basecase baserer seg på 70 mg doseringen, men det er mulig å se på 140 mg for seg selv eller velge en kombinasjon av de to dosene.

Legemiddelverkets vurdering

Erfaringen rundt dosering og behandlingsvarighet er begrenset per dags dato, da erenumab ikke har vært i bruk mer enn noen måneder. De kliniske studiene hadde en dobbeltblind periode på kun 12 uker, men med åpne forlengelsesfaser som fortsatt pågår, satt til opptil 156 uker med kontinuerlig behandling. I klinisk praksis er det vanlig å forsøksvis seponere migreneprofylaktika etter en tid, såkalte «drug holidays», dels for å evaluere effekten og dels for å vurdere videre behov. Migrene er en dynamisk sykdom hvor anfallshyppigheten kan variere betydelig over tid og i mange tilfeller vil sykdommen brenne ut av seg selv med tiden. Novartis sin hovedanalyse inkluderer ikke slike seponeringsforsøk. Legemiddelverket vurderer likevel at bruk av erenumab i den kliniske studien og den helseøkonomiske modellen gjenspeiler forventet anvendelse i klinisk praksis og er i henhold til preparatomtalen ettersom det er grunn til å tro at pasienten enten tas av behandlingen og beholder helsegevinsten eller, dersom symptomene tiltar ved seponering, settes tilbake på behandling og oppnår omtrent samme effekt. Å inkludere «drug-holidays» har ingen stor påvirkning av resultatet.

3.3 KOMPARATOR

Norsk klinisk praksis

Det kliniske fagmiljøet er enige om at erenumab, til tross for en bred førstelinjeindikasjon, i første omgang vil være et alternativ til pasienter som ikke kommer i mål med dagens tilgjengelige migreneprofylakse. Behandling av disse pasientene består i dag av anfallskuperende og symptomlindrende medikamenter (standard støttebehandling - SoC).

Innsendt klinisk dokumentasjon (i forhold til klinisk praksis)

Sammenligningsalternativet i de kliniske studiene er ingen profylaktisk behandling (placebo). Pasientene kan imidlertid bruke anfallsmedikamenter og symptomlindrende medikamenter som vanlig. Dette er i tråd med norsk klinisk praksis.

Innsendt modell (i henhold til klinisk dokumentasjon og klinisk praksis)

Også modellen sammenligner behandling med erenumab med ingen profylaktisk behandling.

Legemiddelverkets vurdering

Komparator i de kliniske studiene og den helseøkonomiske modellen er i samsvar med norsk klinisk praksis for subgruppen TF3+. Legemiddelverket godtar valg av komparator.

3.4 UTFALLSMÅL

3.4.1 Effekt

Innsendt klinisk dokumentasjon

Primært endepunkt i de kliniske studiene er endring fra baseline i månedlige migrenedager (MMD) etter 12 uker i 295-studien (kronisk migrene) og andel pasienter med minst 50 % reduksjon av MMD etter 12 uker i LIBERTY-studien (episodisk migrene). Begge har den andre studiens primærendepunkt som et av de viktigste sekundære endepunktene.

Tabell 6 Viktigste resultater i studier relevante for metodevurderingen

Studie	295-studien (20120295)[10] NCT02066415	LIBERTY (CAMG334A2301)[11] NCT03096834
Endring fra baseline i MMD ved 12 uker	ITT (=656): Reduksjon sammenlignet med placebo på – 2,45 MMD for 70 mg og -2,46 MMD for 140 mg (p<0,001) TF3+(n=187): Reduksjon sammenlignet med placebo på – 1,66 MMD for 70 mg (p=0,1280) og - 4,27 MMD for 140 mg (p=0,0012)	ITT (n=246): Reduksjon sammenlignet med placebo på – 1,6 MMD for 140 mg (p<0,004) TF3+ (n=148): Reduksjon sammenlignet med placebo på -1,3 MMD for 140 mg (p<0,068)
Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD	ITT: 39,9 % og 41,2 % for henholdsvis 70 mg og 140 mg - p verdi versus placebo < 0,001 TF3+: 31 % og 40,4 % for henholdsvis 70 mg og 140 mg - p verdi versus placebo = henholdsvis 0,0874 og 0,0063	ITT: 30 % (kun 140 mg undersøkt) - p verdi versus placebo = 0,002 TF3+: ikke kjent
Andel pasienter med minst 30 % reduksjon i MMD	TF3+: 48,3 % og 55,8 % for henholdsvis 70 mg og 140 mg - p verdi versus placebo = henholdsvis 0,0224 og 0,0033	Ikke undersøkt

Legemiddelverkets vurdering:

I begge studier ser effekten ut til å inntre relativt umiddelbart, da forskjellen er målbar allerede etter 4 uker. Reduksjon i MMD øker noe frem mot uke 12 i 295 studien, men dette skjer både i erenumabgruppene og placebogruppen. Relativ effekt sammenlignet med placebo er noe svingende.

Dette kan imidlertid skyldes sykdommens karakter like gjerne som en reell trend. I LIBERTY-studien øker andelen som oppnår 50 % reduksjon i MMD over studieperioden. Reduksjonen i MMD sammenlignet med placebo er relativt stabil, men også her med en variasjon gjennom studieperioden i begge armene.

I oppfølgingsfasen av pasienter med kronisk migrene (295-studien) er det vist vedvarende effekt over 52 uker.

Innsendt modell

Effekt i den helseøkonomiske modellen er basert på absolutt reduksjon i månedlige migrenedager (MMD). Se kapittel 2.1 for nærmere vurdering av det kliniske rasjonalet. En begrensning når det gjelder endepunktet MMD i LIBERTY er at det ikke var et primært endepunkt. Dette innebærer at studien ikke har styrke til å vise statistisk signifikant effekt på MMD, noe som igjen tilfører større usikkerhet til resultatene.

Det er viktig å påpeke at effekten betraktes i lys av krav om reduksjon av MMD som er lagt til grunn. Mulige valg i modellen er 50 %, 30 % og no-stopping rule (ingen prosentkrav til reduksjon i MMD). I Novartis sin hovedanalyse er det lagt til grunn 31,97 % respondere, definert som pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD. I Legemiddelverkets hovedanalyse er det beregnet en responderandel på 47,14 % for pasientgruppen med kronisk migrene, og 40 % for pasienter med episodisk migrene. Legemiddelverket har definert respondere som pasienter som oppnår minst 30 % reduksjon i MMD.

Legemiddelverkets vurdering

Responderandelen er basert på poolede data fra flere kliniske studier. Legemiddelverket har, etter forespørsel, mottatt responsdata direkte fra 295-studien for pasienter som har forsøkt tre profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet. Responsdata levert direkte fra studiene er 48,3 % for pasientgruppen med kronisk migrene. Legemiddelverket har av praktiske årsaker ikke endret modelleringen av responderandelen i den helseøkonomiske modellen, men har valgt å benytte responderandelen fra studien i budsjettberegningen. Valget anses ikke til å være avgjørende for utfallet av kostnadseffektivitetsvurderingen.

Legemiddelverket vurderer at det er vist en moderat, men klinisk relevant effekt med 140 mg erenumab sammenlignet med placebo hos pasienter med kronisk migrene som har prøvd tre profylaktiske behandlinger (TF3+). Forskjellen er i grenseland hva gjelder statistisk signifikans på 1 % nivå, men er likevel overbevisende. Når det gjelder 70 mg er forskjellen mindre uttalt og mer usikker, men om lag halvparten av pasientene oppnår en klinisk relevant (30 %) reduksjon i MMD ved bruk av begge doser. Effekten i den helseøkonomiske modellen er noe lavere enn det vi ser fra studiene knyttet til pasientgruppen som har prøvd tre tidligere behandlinger.

Det er ikke vist statistisk signifikant bedre effekt av erenumab 140 mg sammenlignet med placebo for pasientgruppen TF3+ med episodisk migrene. Det ble imidlertid vist statistisk signifikant reduksjon i antall dager med inntak av akutt anfallsmedisin (- 1,7 dager). Dette kan være klinisk relevant for pasienter som står i fare for å utvikle medikamentoverforbrukshodepine (MOH). Når det gjelder effekt på funksjon ble det vist en statistisk signifikant effekt i favør av erenumab på hverdagsaktivitet målt ved MPFID, et sykdomsspesifikt spørreskjema. Effekt av erenumab 70 mg er ikke studert hos pasienter med episodisk migrene som har forsøkt mer enn to tidligere behandlinger.

Effektdataene for subgruppen som er aktuell for behandling i norsk klinisk praksis er begrenset i de kliniske studiene med hensyn både til pasientgrunnlag og langtidsdata. Oppfølgingsfaser er imidlertid pågående og Novartis følger opp behandlingen hos pasientene som allerede har begynt behandling i Norge. Sverige innvilget refusjon for erenumab til pasienter med kronisk migrene tidligere i 2019, og har satt som krav at Novartis skal levere følgende innen 30 juni 2020:

- Andel pasienter som oppfyller definisjonen for kronisk migrene ved oppstart
- Antall migrenedager per måned før og etter behandling
- Informasjon om hvilken respons som oppstår på behandlingen og årsaker til behandlingsavbrudd

Dette vil kunne bidra til relevant informasjon også for oss i Norge.

Legemiddelverket godtar effektdokumentasjon lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen.

3.4.2 Bivirkninger

Innsendt klinisk dokumentasjon

Bivirkningene sett i de kliniske studiene var sjeldne, milde og stort sett på linje med placebo. Kun fire pasienter avsluttet behandlingen i 295-studien på grunn av bivirkninger. To i erenumab 140 mg og to i placebo. Ingen avsluttet behandlingen grunnet bivirkninger i erenumab 70 mg armen. Det var noe høyere forekomst av henholdsvis smerte på injeksjonsstedet og forstoppelse i erenumab-armene (4 % og 3 %) versus placeboarmen (1 % for begge). Ingen bivirkninger forekom hos mer enn 5 % blant pasientene som fikk behandling med erenumab eller 6 % hos pasienter som fikk placebo.

Kun en pasient i placeboarmen i LIBERTY-studien avsluttet behandlingen på grunn av bivirkninger. 6 % i begge armer opplevde smerte på injeksjonsstedet. Noen flere pasienter opplevde henholdsvis nakke og rygg smerter i erenumabarmen (3 % og 4 %) enn i placeboarmen (0 og 1 %). 10 % av pasientene i placeboarmen opplevde forkjølelse under studieperioden, mens tilsvarende tall for erenumabgruppen var 4 %.

Det var 14 tilfeller av antistoffutvikling i 295-studien, men ingen nøytraliserende antistoffer. I LIBERTY ble utvikling av nøytraliserende antistoffer observert, men i svært få tilfeller. Per dags dato er kunnskapen om konsekvensene av dette svært begrenset, men det følges opp i forlengelsesstudier. Sikkerhet er ikke kjent hos pasienter under 18 år, hos gravide, hos pasienter med kardiovaskulær sykdom og hos pasienter over 65 år da disse pasientene er ekskludert fra de kliniske studiene.

Grunnet begrenset varighet av studier og lite erfaring fra klinisk praksis enn så lenge er langtidsikkerhet ved bruk av erenumab usikker.

Innsendt helseøkonomisk modell

Bivirkninger er ikke inkludert i den helseøkonomiske modellen da det ikke anses å være av større betydning for kostnadene.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket godtar at bivirkninger utelates fra den helseøkonomiske modellen da bivirkningsfrekvensen er lav og relativt lik i erenumab- og placebogruppene. Ingen av de mest frekvente bivirkningene krever kostbar håndtering. Siden langtidsdata mangler kan det imidlertid ikke utelukkes at bivirkninger som vil kunne skape forskjell i kostnader mellom behandlingsarmene vil kunne forekomme i fremtiden.

3.4.3 Helsenytt/helsetap

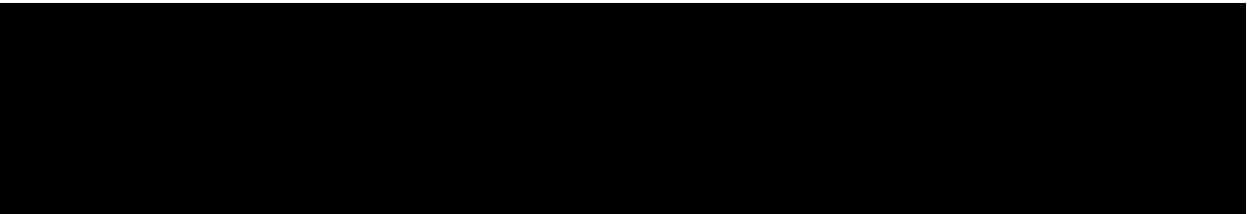
Innsendt dokumentasjon

Helserelatert livskvalitet til pasientpopulasjonen i 295 ble målt med flere migrenespesifikke instrumenter. Novartis har lagt frem at to av disse, MSQ (Migraine Specific Quality of life Questionnaire v2.1.) og HIT-6 (Headache Impact Test), er egnet til å predikere EQ-5D verdier. [17, 18]

Innsendt helseøkonomisk modell

Novartis har benyttet seg av Gillart et al [17] for å verdsette nyttevekter knyttet til hver MMD basert på MSQ. Studien har utviklet empiriske algoritmer som kan brukes til å estimere nyttevektene og konvertere disse til EQ-5D-verdier fra studiedata relatert til migrene som baseres på resultater fra HIT-6 og MSQ. Novartis har ikke levert litteratursøk knyttet til relevante nyttevekter.

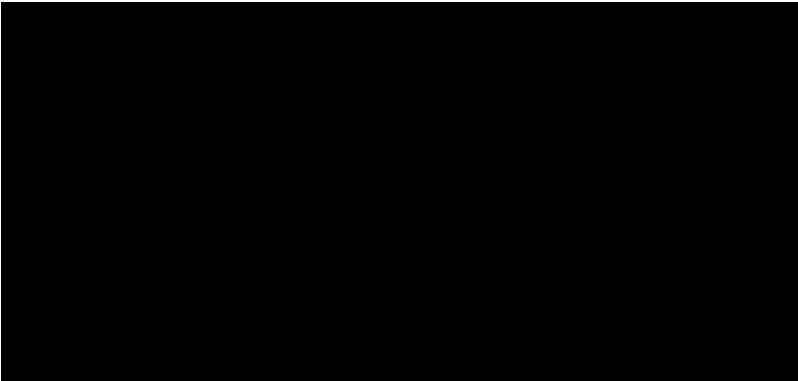
I modellen er det forutsatt et helsetap for hver migrenedag. Nyttevektene reduseres likt for hver migrenedag og uavhengig av pasientgruppen. Modellen forutsetter en reduksjon i antall MMD ved respons som vil øke helserelatert livskvalitet. Livskvalitetsvektene i de ulike stadiene i modellen er vist i Tabell 7.



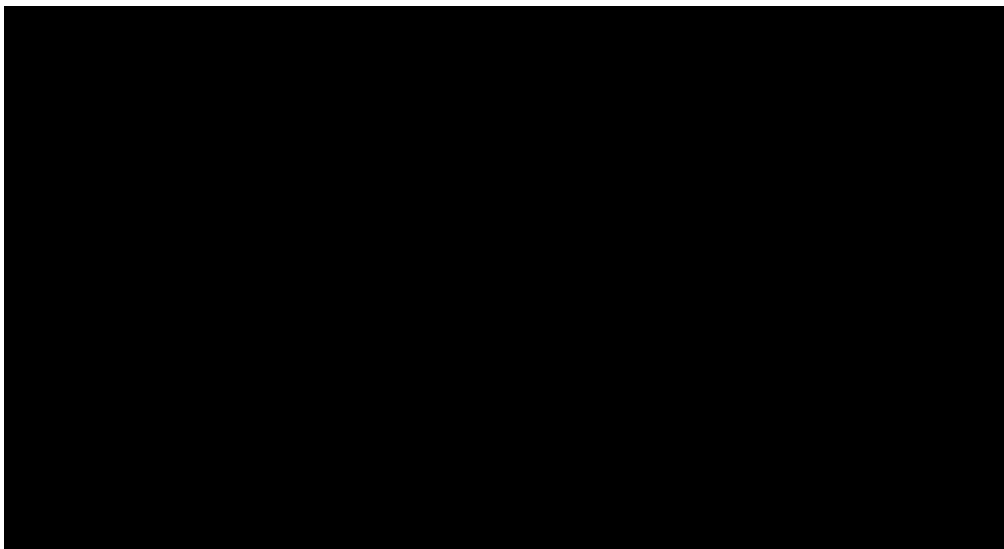
Pasienter som avslutter behandlingen på grunn av bivirkninger og long-term negative discontinuation (seponering uavhengig av effekt og/eller sikkerhet) vil flyttes tilbake til baseline mens non-respondere beholder livskvalitetsvektene ved avslutning av behandlingen.

Reduksjon i livskvalitet knyttet til administrasjon av erenumab eller som følge av bivirkninger er basert på en vignette-basert time trade off utility valuation studie gjennomført i UK med 200 respondere fra den generelle befolkningen i tillegg til 42 respondere med migrene.

Verdiene for reduksjon i helse relatert livskvalitet knyttet til administrasjon av erenumab (method of administration – MOA) og andre profylaktiske migrenelegemidler er presentert i Tabell 8. Bivirkninger medhørende injeksjonen er ikke tatt hensyn til i hovedanalysen. Novartis begrunner dette med at effekten på livskvaliteten er svært liten.



Novartis har valgt ikke å inkludere bivirkninger i modellen, men modellen åpner for inkludering av redusert livskvalitet som følge av bivirkninger av behandling med erenumab.



Legemiddelverkets vurdering

Det er lagt til grunn like livskvalitetsvekter per MMD i baselinen. Livskvalitetsvektene gjelder gjennomsnittlig livskvalitet per måned gitt et visst antall migrenedager. Nivået av livskvalitetsvektene

for kronisk migrene er i henhold til estimerte vekter i Gillart et al [17]. Livskvalitetsvektene for pasienter med mellom 0 og 9 migrenedager i måneden virker høyere enn estimatene som er lagt til grunn i Gillart et al [17]. Nivået virker rimelig i lys av betydelig nedsatt livskvalitet for pasienten mens migreaneanfallene pågår.

Valg av MSQ som migrenespesifikt instrument virker i utgangspunkt rimelig, men Novartis har ikke begrunnet valget fremfor bruk av HIT6 som grunnlag for mappingen. Det er heller ikke lagt opp til å bytte mellom de to instrumentene i modellen. Dette hadde vært ønskelig.

Resultatene fra den helseøkonomiske analysen endres i ubetydelig grad dersom man inkluderer redusert livskvalitet forbundet med bivirkninger i modellen. Legemiddelverket har derfor kun inkludert denne parameteren i sensitivitetsanalysen.

Legemiddelverket godtar de innsendte livskvalitetsvektene.

4 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes erenumab+SoC med SoC

4.1 MODELL, METODE OG FORUTSETNINGER

Novartis har levert en kostnad-nytte (CUA-)modell som sammenligner kostnader og helsegevinster ved bruk av erenumab i tillegg til standardbehandlingen (SoC) sammenlignet med bruk av bare standardbehandlingen. Den helseøkonomiske modellen beregner kostnader per vunnet kvalitetsjustert leveår (QALY).

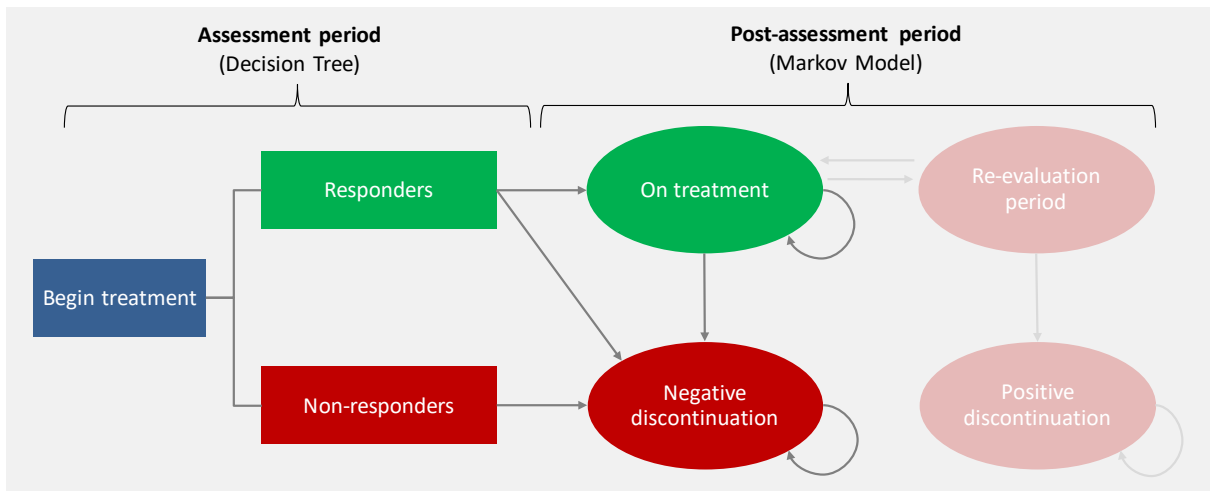
Modellbeskrivelse

Den helseøkonomiske modellen er et beslutningstre i tillegg til en Markov modell. Modellstrukturen er vist i Figur 1. Modellen tar utgangspunkt i fire randomiserte studier mot placebo; 295-studien, STRIVE, ARISE og LIBERTY. Effekten i modellen er målt reduksjon av månedlige migrendager (MMD) ved bruk av erenumab. Fordelingen av MMD er basert på aggregerte tall fra studiene og inneholder både kronisk og episodisk migrene. Modellen tar utgangspunkt i MMD fordelingen av pasientene ved baseline (uke 0) og andel respondere basert på et forhåndsdefinert responskrav i uke 12. Endringer i denne fordelingen – både for respondere og ikke-respondere - over analyseperioden og fordelingen av MMD ligger til grunn for beregning av både helsenytt og kostnader.

I den første perioden av behandlingen skal behandlingsrespons vurderes, og dette håndteres av beslutningstreet som modellerer de første 12 ukene av behandlingsforløpet. Respons vurderes på bakgrunn av endring i frekvensen av månedlige migredager (MMD), og pasientene seponerer som følge av manglende respons, bivirkninger eller eget ønske. Hovedanalysen til Novartis legger til grunn en reduksjon i MMD på minst 50 % for å vurderes som responder. Modellen legger også opp til å endre responskravet til hhv. 30% respons og «no stopping rule». Ved valg av «no stopping rule» forutsettes det ikke at pasientene må oppfylle et forhåndsbestemt responskrav knyttet til reduksjon i antall MMD for å kunne fortsette behandlingen med erenumab. Det betyr i praksis at alle pasienter med reduksjon i antall MMD vil kunne fortsette behandlingen ved valg av «no stopping rule».

Etter 12 uker fordeler kohorten seg i respondere og ikke-respondere som danner to ulike initial-tilstander i Markov-modellen. Respondere fortsetter behandling med erenumab og kan over tid fortsette behandling (tilstanden "on treatment"), de kan seponere (tilstanden "negative discontinuation") eller de kan dø som følge av den generelle bakgrunns mortaliteten i befolkningen. Ikke-respondere fra evalueringsperioden ender direkte i tilstanden "negative discontinuation" der de kun mottar best supportive care.

Figur 1: Modellstruktur



En sentral forutsetning for modellen er å legge antall migrenedager til grunn for beregningene av QALYs og kostnader. Det er derfor vesentlig hvordan antall migrene-dager fordeler seg i de ulike tilstandene i modellen for kohorten. Dette er viktig fordi unngåtte migrenedager medfører bedring i QALY og reduksjon i kostnader.

Det er mulig å seponere også for de som har respons for å inkludere re-evaluering av migrene-status for pasientene som følge av velkontrollert sykdom. Dette gjøres ved å velge å inkludere "positive discontinuation" i modellen. Hvis ikke dette inkluderes, modelleres kun respondere som på behandling, men med en rate for langtids-seponering.

Novartis har valgt å bruke sammenslåtte data for episodisk og kronisk migrene i sin basecase. 67% av pasientene i basecasen har kronisk migrene. Modellen tilrettelegger også for å vurdere ulike pasientgrupper hver for seg.

Legemiddelverkets vurdering

CUA modellen er en kombinasjon av beslutningstre og Markov modell. Modellene er godt beskrevet i relevant faglitteratur og har vært benyttet i flere tidligere hurtige metodevurderinger.

Legemiddelverket er enig i Novartis sitt valg av modell ettersom det er hensiktsmessig å vurdere respondere først, før Markov modellen begynner. Modellen er Excel-basert og relativt oversiktlig. Det er tilrettelagt for å endre flere relevante modellparametere.

Legemiddelverket mener det er en stor fordel at det tilrettelegges for å kunne endre sentrale forutsetninger i modellen, og også muligheten til å velge forskjellige parametriseringer knyttet til

pasientgrupper og studiedata som inkluderes i analysen. Det er imidlertid en svakhet i modellen at man ikke kan tilpasse responskravet utover 50%, 30% og «no stopping rule».

Legemiddelverket godtar den innsendte helseøkonomiske modellen.

4.1.1 Analyseperspektiv

Analysen bruker en form for utvidet helsetjenesteperspektiv. Dette innebærer at nyttevirkinger på pasientens levetid og helserelaterte livskvalitet samt direkte kostnader knyttet til behandlingen er inkludert i utfallsmålene.

Diskonteringsraten er satt til 4% per år for både helsenytt og kostnader.

Tidshorizonten brukt i analysen er 10 år. Novartis har ikke kommentert dette valget nærmere men har i modellen lagt opp til mulighet for å enkelt kunne endre tidshorizonten.

Legemiddelverkets vurdering

Legemiddelverket mener at Novartis sitt valg av perspektiv og diskontering er i henhold til retningslinjene. Valg av tidshorizont virker rimelig, også med tanke på at sykdommen brenner ut over tid. Men Novartis har ikke begrunnet valget i særlig grad, noe som hadde vært ønskelig. Legemiddelverket har undersøkt ulike tidsperspektiv, se punkt 4.2.3. En forlengelse av tidshorizonten påvirker ikke resultatet i betydelig grad. På bakgrunn av dette har Legemiddelverket valgt å ikke endre på tidshorizonten og godtar analyseperspektivet som er lagt til grunn.

Legemiddelverket godtar analyseperspektivet.

4.1.2 Kostnader (input data)

Direkte kostnader

Innsendt dokumentasjon

Novartis har oppgitt følgende priser for Aimovig 70mg og 140mg (2 x 70 mg). Erenumab 140 mg fikk markedsføringstillatelse i april 2019. Prisen vil være lik for 70 mg og 140 mg.

Legemiddel	Styrke	Maks AIP	Maks AUP	Maks AUP (ekskl. MVA)
Aimovig	1x70mg/ 2x70mg	4 227,00	5 465,30	4 372,24

I tillegg er det lagt inn en time opplæring av pasienten ved oppstart av behandlingen. Følgende kostnader er lagt inn i modellen:

Kostnadstype	Kostnad (NOK)	Kilde
Erenumab opplæring (engangskostnad)	413,00	SLV, SSB
Hospitalization (per entire stay)	26 534,51	ISF, 2018
ER visit	308,00	Normaltariffen
GP visit	308,00	Normaltariffen
Consultant (Neurologist) visit	2 388,54	ISF, 2018
Nurse/Physician Assistant Visit	413,00	SLV, SSB
Triptan Medication (costs per day)	27,33	SLV
Other Medication (costs per day)	0,53	SLV

Legemiddelverkets vurdering

Novartis anslår en engangskostnad tilsvarende en times opplæring per pasient utført av sykepleier. Legemiddelverket har etter konsultasjon med klinikere vurdert det som rimelig at pasientene er i stand til å administrere legemidlet selv etter en times opplæring. Legemiddelverket er uenig i kostnadsnivå for triptaner og opplæringskostnaden. Opplæringskostnaden er justert opp til 436 kroner i vår hovedanalyse, basert på Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase (2017). Legemiddelverket ser også behov for å justere kostnadsnivået for triptaner som er lagt til grunn i modellen fra maksimalpriser (27,33 kr per dag) til trinnpriskostnad (7,51 kr per dag). Disse endringene påvirker ikke resultatene i betydelig grad. Legemiddelverket har ikke undersøkt de andre kostnadene lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen siden de gir lite utslag på utfallet.

Legemiddelverket godtar de andre kostnadene lagt til grunn i den helseøkonomiske modellen.

Indirekte kostnader

Innsendt dokumentasjon

I modellen er det også lagt inn mulighet for inkludering av MMD-relaterte indirekte kostnader. Kostnader er knyttet til arbeidsfravær og produktivitetsgrad og er hentet fra MIDAS og Liberty-studien. Det er i tillegg mulig til å modellere med WPAI. Indirekte kostnader er ikke brukt i firmaets hovedanalyse men brukes av firmaet i scenarioanalysen.

Legemiddelverkets vurdering

I og med at indirekte kostnader i henhold til retningslinjer for helseøkonomiske analyser (og prioriteringsmeldingen) ikke skal regnes med [2], har ikke Legemiddelverket vurdert indirekte kostnader ytterligere.

Legemiddelverket godtar kostnadene som er benyttet av Novartis i modellen, med små endringer for opplæringskostnader og kostnader til behandling med triptaner.

4.2 RESULTATER

4.2.1 Firmaets hovedanalyse

I firmaets base case scenario er følgende forutsetninger lagt til grunn:

- Pasientpopulasjon: migrenepasienter med mer enn 4 MMD som har forsøkt minst to profylaktiske migrenebehandlinger uten å nå behandlingsmålet
- Behandling med 70 mg erenumab som administreres tre ganger i en periode over 12 uker
- Pasienter med mindre enn 50 % reduksjon i antall MMD etter 12 uker regnes som ikke-respondere. Disse avslutter behandlingen og fortsetter med SoC.
- Direkte kostnader inkluderes og er akkumulert over tidshorisonen som er lagt til grunn
- Positive discontinuation inkluderes ikke

Resultatene fra hovedanalysen til Novartis, med legemiddelpriser basert på AUP uten merverdiavgift, er vist i Tabell 10.

Tabell 10: Resultater fra Novartis sin hovedanalyse - Samlet ITT-populasjon TF2+, 50 % reduksjon i MMD. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorison. Maksimal AUP.

	Erenumab 70 mg+ BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr 304 650	kr 190 268	kr 114 383
Totale QALYs	5,2196	4,9744	0,2452
Merkostnad per vunnet QALY	kr 466 569		
Antall migrenedager	1 333	1 517	-184

4.2.2 Legemiddelverkets analyse

Legemiddelverket har vurdert innsendt analyse, og forutsetninger for denne. Forutsetningene Legemiddelverket har lagt til grunn er de samme som i base case analysen til Novartis, bortsett fra følgende:

- Forutsetning om at pasienter slutter med behandling ved $\leq 50\%$ reduksjon i antall månedlige migrenedager er byttet ut med at pasientene slutter ved $\leq 30\%$ reduksjon i antall månedlige migrenedager. Responskravet endres fra 50 % til 30% på bakgrunn av innspill fra klinisk praksis. Responskravet er i tråd med beslutninger fra legemiddelmyndigheter i andre land (UK og Sverige).
- Legemiddelverket har delt pasientpopulasjonen i pasientgruppen med kronisk migrene og pasientgruppen med episodisk migrene. For pasientpopulasjonen med episodisk migrene inkluderes LIBERTY-studien i analysen.

- Justerte kostnader for triptaner og opplæring i administrasjon av erenumab (jf. kapittel 4.1.2)

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av erenumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir. Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig, når de ovennevnte forutsetninger endres samtidig, er vist i Tabell 11 for pasientpopulasjonen med kronisk migrene og Tabell 12 for pasientpopulasjonen med episodisk migrene. Dette øker IKER i forhold til firmaets hovedanalyse med henholdsvis ca. 413 000 kr per QALY (KM) og ca. 971 000 kr per QALY (EM).

Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – kronisk migrene. Per pasient. 10-års periode. Diskonterte tall

	Erenumab 70mg + BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr 341 870	kr 188 366	kr 153 504
<i>Derav legemiddelkostnader</i>	<i>kr 165 018</i>	<i>kr 6 984</i>	<i>kr 158 034</i>
<i>Derav andre kostnader</i>	<i>kr 176 852</i>	<i>kr 181 382</i>	<i>-kr 4 530</i>
Totale QALYs	4,7076	4,5366	0,1710
Merkostnad per vunnet QALY	kr 879 929		
Antall migrenedager	1 724	1 852	-128

Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – episodisk migrene. Per pasient. 10-års periode. Diskonterte tall

	Erenumab 70mg + BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr 286 402	kr 153 764	kr 132 638
<i>Derav legemiddelkostnader</i>	<i>kr 137 294</i>	<i>kr 3 818</i>	<i>kr 133 476</i>
<i>Derav andre kostnader</i>	<i>kr 149 108</i>	<i>kr 149 947</i>	<i>-kr 839</i>
Totale QALYs	5,7410	5,6488	0,0923
Merkostnad per vunnet QALY	kr 1 437 536		
Antall migrenedager	931	1 000	-69

4.2.3 Sensitivitets- og scenarioanalyser

I Novartis sine sensitivitetsanalyser gir endringer i legemiddelkostnader, helsenyttvekter, sannsynlighet av respons og tidshorisont størst utslag på resultatet.

Basert på Legemiddelverkets hovedanalyse er det utført sensitivitetsanalyser for begge pasientpopulasjonene. I tillegg til variablene nevnt over, har Legemiddelverket valgt å utføre sensitivitetsanalyser relatert til bivirkninger, diskontinuering og behandling av deler av pasientpopulasjonen med 140 mg.

Prisen for erenumab er gitt ved maksimal AUP ekskludert mva.

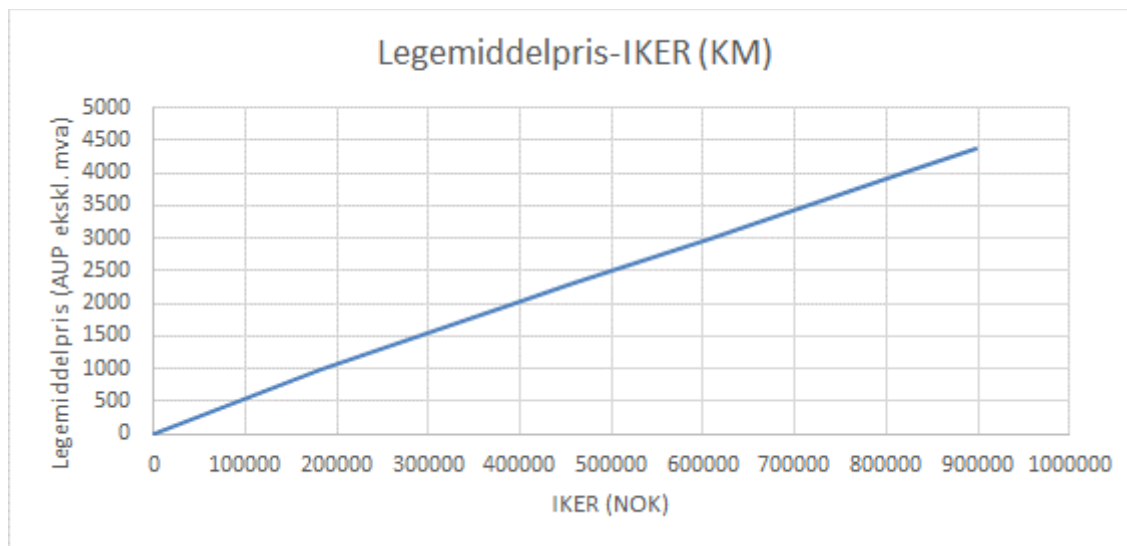
Kronisk migrene

Enveis sensitivitetsanalyser indikerer sentrale parametere i analysen og i hvilken grad de påvirker modellresultatene:

Parameter (Hovedanalyse Alt1 Alt2)	Hovedanalyse	Alternativ 1	Alternativ 2
Legemiddelkostnader	kr 897 929	Se Figur 2	
Responskrav (30% 50% «no stopping rule»)		kr 664 602	kr 1 671 179
Helsenytte per MMD (0,0176 0,0196 0,0156)		kr 806 355	kr 1 012 966
Bivirkninger (ekskludert inkludert)		kr 1 012 131	
Diskontinuering non-response (maintain flytte til baseline flytte til placebo etter 12 uker)		kr 677 637	kr 1 092 115
Tidshorisont (10 år 5 år 20 år)		kr 875 668	kr 1 001 894
Andel erenumab 140 mg (0% 20% 40%)		kr 822 381	kr 746 835

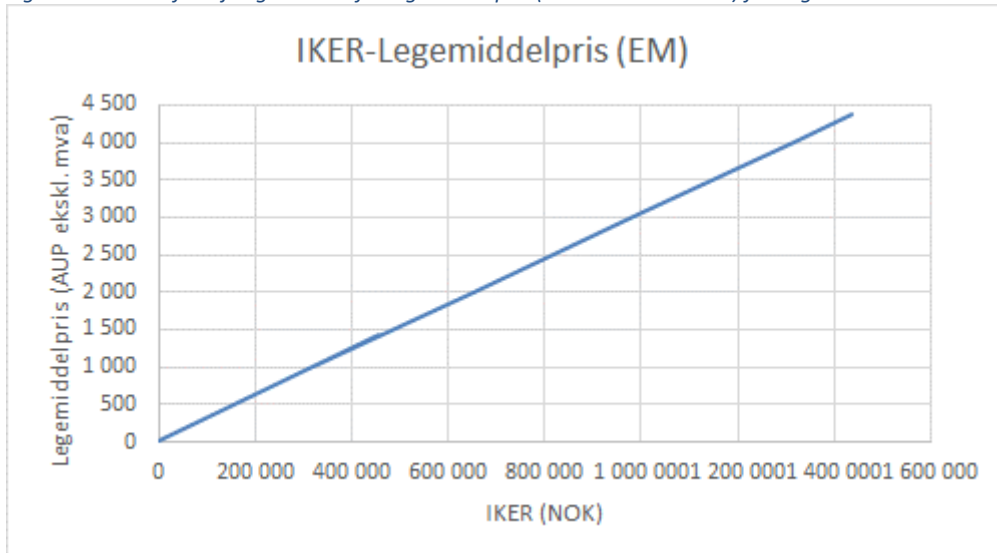
Legemiddelverket har illustrert hvor sensitiv IKER er for legemiddelpris med en prosentvis endring av maks AUP basert på Legemiddelverkets hovedanalyse.

Figur 2: IKER ved forskjellige nivåer ift. Legemiddelpris (maks AUP eks mva) fra Legemiddelverkets scenario (KM).

**Episodisk migrene**

Parameter (Hovedanalyse Alt1 Alt2)	Hovedanalyse	Alternativ 1	Alternativ 2
Legemiddelkostnader		Se Figur 3	
Responskrav (30% 50% «no stopping rule»)		kr 535 569	kr 2 899 571
Helsenytte per MMD (0,0176 0,0196 0,0156)		kr 1 290 931	kr 1 621 704
Bivirkninger (ekskludert inkludert)	kr 1 437 536	kr 1 826 165	
Diskontinuering non-response (maintain flytte til baseline flytte til placebo)		kr 1 892 439	kr 2 327 224
Tidshorisont (10 år 5 år 20 år)		kr 1 579 242	kr 1 300 115
Andel erenumab 140 mg (0% 20% 40%)		kr 1 876 056	kr 2 047 475

Figur 3: IKER ved forskjellige nivåer ift. Legemiddelpris (maks AUP eks MVA) fra Legemiddelverkets scenario (EM).



4.2.4 Legemiddelverkets konklusjon om inkrementell kostnadseffektivitetsratio

Legemiddelverket har vurdert om kostnadene ved bruk av erenumab står i et rimelig forhold til den nytten behandlingen gir.

- Merkostnad for erenumab ved behandling av pasienter med episodisk migrene sammenliknet med standard støttebehandling (basert på maksimal AUP ekskl. mva) er **1 437 536 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)**.
- Merkostnad for erenumab ved behandling av pasienter med kronisk migrene sammenliknet med standard støttebehandling (basert på maksimal AUP ekskl. mva) er: **879 929 NOK per vunnet kvalitetsjusterte leveår (QALY)**.

Basert på resultatene fra hovedanalysen til Legemiddelverket, sett i forhold til sykdommens alvorlighetsgrad og usikkerhet i resultatene, mener Legemiddelverket at behandling med erenumab ikke er en kostnadseffektiv behandling for pasienter med kronisk eller episodisk migrene, med dagens priser (maks AUP).

5 BUDSJETTKONSEKVENSER

Legemiddelverket har valgt å vurdere budsjettvirkningene av forhåndsgodkjent refusjon for hele anti-CGRP behandlingsområdet samlet. Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at anti-CGRP preparater får refusjon er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- A) Anti-CGRP preparater får innvilget refusjon
- B) Anti-CGRP preparater får ikke innvilget refusjon

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

I metodevurderinger for forhåndsgodkjent refusjon vises budsjettkonsekvensene i konsekvenser for Folketrygdens legemiddelbudsjett og konsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet (inklusive konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett). Detaljerte beregninger er vist i Appendix 4.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for Folketrygdens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kronisk migrene med Aimovig (erenumab) – med forutsetning om at pasienter slutter med behandling ved $\leq 30\%$ reduksjon i antall migredager - vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 153 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP, før eventuelle rabatter). Budsjettkonsekvens basert på konfidensielt pristilbud er omtalt i kapittel 7.

Behandlingen av pasienter med episodisk migrene med Aimovig (erenumab) – med forutsetning om at pasienter slutter med behandling ved $\leq 30\%$ reduksjon i antall migredager - vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 56 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på Maks AUP, før eventuelle rabatter).

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle pasienter med kronisk migrene med Aimovig (erenumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 152 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP, før eventuelle rabatter).

Behandlingen av pasienter med episodisk migrene med Aimovig (erenumab) – med forutsetning om at pasienter slutter med behandling ved $\leq 30\%$ reduksjon i antall migredager - vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 56 mill NOK inkl mva i det femte budsjettåret (basert på maksimal AUP, før eventuelle rabatter).

Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

6 KONKLUSJON BASERT PÅ BEREGNINGER MED MAKSIMALPRIS

Legemiddelverket mener at forskriftens krav til langvarighet og alvorlighet er oppfylt og at klinisk effekt er tilstrekkelig dokumentert i pasientpopulasjonen som er relevant for norsk klinisk praksis.

Legemiddelverket mener at ressursbruken – basert på maksimal AUP - ikke står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene.

Beregnete budsjettvirkninger for Folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre Aimovig er over Legemiddelverkets fullmaktsgrense.

7 KONFIDENSIELT PRISTILBUD

Legemiddelverket har i løpet av metodevurderingsprosessen mottatt flere konfidensielle pristilbud på erenumab fra Novartis. Med det nye pristilbudet vil erenumab være kostnadseffektiv for:

1. Pasienter med kronisk migrene, definert som mer enn 15 hodepinedager per måned i mer enn tre måneder sammenhengende, hvorav minst åtte dager kan karakteriseres som migrene og som
2. har forsøkt tre forebyggende behandlinger forut for behandlingen med erenumab

En forutsetning for at erenumab skal være kostnadseffektiv for denne gruppen er at en del av pasientene bruker 140 mg doseringen. Legemiddelverket har valgt å legge til grunn en 30/70 fordeling i sitt oppdaterte scenario med bakgrunn i at vi tror på en viss forskrivning av den høyeste dosen til tross for at preparatomtalen oppgir 70 mg som standarddose. Særlig hos pasienter som ikke kommer i mål med 70 mg. 140 mg injeksjonspenn fikk regulatorisk godkjenning i EMA april 2019 og Novartis har varslet at de vil lansere den til samme pris som 70 mg doseringen.

Resultatene fra analysen Legemiddelverket mener er mest sannsynlig er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – kronisk migrene ved 70/30 fordeling mellom 70mg og 140mg. Per pasient. 10-års periode. Diskonterte tall

	Erenumab 70mg/ 140mg + BSC	Placebo + BSC	Differanse
Totale kostnader	kr [REDACTED]	kr 188 366	kr [REDACTED]
<i>Derav legemiddelkostnader</i>	kr [REDACTED]	kr 6 701	kr [REDACTED]
<i>Derav andre kostnader</i>	kr [REDACTED]	kr 181 467	-kr [REDACTED]

Totalt QALYs			
Merkostnad per vunnet QALY			

Med forutsetningene som er lagt til grunn, er den konfidensielle rabatten tilstrekkelig til at Legemiddelverket mener at prioriteringskriteriene i blåreseptforskriftens § 2 er oppfylt.

BUDSJETTVERKNINGER VED KONFIDENSIELL PRIS

Legemiddelverket har beregnet budsjettvirkninger ved innføring av erenumab. I beregningene legges det til grunn forutsetninger om pasientantall og pasientutgifter som beskrevet i Appendix 2:A.1 med følgende endring: andel respondere som fortsetter behandlingen etter 12 uker er økt til 50,6 %. Dette er basert på responsandeler hentet direkte fra 295-studien for den relevante populasjonen. Justeringen tar høyde for 30 % bruk av 140mg styrken for å oppnå ønsket respons.

Den estimerte budsjettvirkningen inklusive prisrabatt er presentert i Tabell 14.

Tabell 14: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av erenumab ved aktuell indikasjon (KM). Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab) anbefalt tatt i bruk					
Aimovig (erenumab) ikke anbefalt tatt i bruk					
Budsjettvirkning av anbefaling					

Budsjettvirkningene av å innvilge forhåndsgodkjent refusjon for erenumab overskrider Legemiddelverkets fullmaktsgrense på 100 millioner kroner. På bakgrunn av dette oversendes saken Helse- og omsorgsdepartementet for behandling i den videre budsjettprosess.

8 DISKUSJON

Nedenfor presenteres de refusjonsvilkår som vil være aktuelle dersom erenumab refunderes til pasienter med kronisk migrene som beskrevet i kapittel 7. Likeledes drøftes risikoen for at flere pasienter enn antatt vil få erenumab på blå resept, og budsjettkonsekvensene av dette.

8.1 AKTUELLE VILKÅR FOR REFUSJON

Erenumab har godkjent indikasjon til profylaktisk behandling av migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager hver måned. Kostnadseffektivitet er imidlertid kun oppfylt for pasienter med kronisk migrene (≥ 15 migrenedager hver måned) som har forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler.

Disse pasientene er betydelig plaget av sin migrenesykdom og det kliniske fagmiljøet peker på et behov for spesialistkompetanse for å behandle denne gruppen på en best mulig måte. At behandlingen med erenumab kun kan startes opp av spesialist vil dessuten kunne bidra til å skille ut pasienter som vil ha god nok nytte av andre rimeligere migreneprofylaktika. Med tanke på at en god del av pasientene i de kliniske studiene ikke hadde klinisk relevant effekt av behandlingen er det dessuten viktig å skille ut pasienter som ikke responderer:

Legemiddelverket har følgende forslag til refusjonsvilkår:

- Refusjon ytes kun til pasienter med kronisk migrene definert i ICHD-3 som ikke har fått effekt av tre andre vanlige profylaktiske legemidler mot migrene. Pasienter med medikamentoverforbrukshodepine (MOH) skal ha gjennomført medikamentavvenning. Dette skal dokumenteres i journalen.
- Behandlingen skal være instituert av spesialist i nevrologi eller på sykehusavdeling med tilsvarende spesialitet.
- Behandlingen skal dokumenteres i hodepinedagbok og evalueres etter 12 uker. Pasienter som ikke opplever effekt skal avslutte behandlingen. Dette skal dokumenteres i journalen.

Legemiddelverkets vurdering:

Pasienter med kronisk migrene er betydelig plaget av sin sykdom med symptomer omtrent halve måneden som et minimum. I behandling av disse pasientene er det blant annet viktig å avdekke om plagene skyldes migrene (alene) eller om det er andre grunner til den kroniske hodepinen; for eksempel om pasienten har medikamentoverforbrukshodepine. Dersom dette er tilfellet bør pasienten forsøke medikamentavvenning før eventuell oppstart med erenumab da dette er et, ofte svært effektivt, og dessuten langt billigere tiltak. Det er også en forutsetning for at kostnadseffektivitet av erenumab skal være oppfylt, at pasientene har forsøkt, eller i det minste blitt vurdert for, «alle» andre profylaktiske muligheter først. Dette krever spesialkompetanse.

Retningslinjene for behandling av migrene beskriver en rekke mulige alternativer til bruk ved profylaktisk behandling av migrene. Mulige legemiddelklasser er betablokkere, ACE/AT2-hemmer, antiepileptika og antidepressiva. Pasienter med kronisk migrene kan også ha nytte av injeksjoner med onabotulinumtoksin A (Botox). Ved valg av behandling må det tas hensyn til bivirkninger, eventuelle effekter på komorbide tilstander og hva pasienten har prøvd fra før. Ikke alle pasienter vil være kandidater for alle mulige alternativer, og hvilke legemidler som forsøkes samt i hvilken rekkefølge er en vurdering som bør være opp til behandlende lege.

Flere andre land definerer at pasienten minst bør ha forsøkt en klasse antihypertensiva og et antiepileptikum før de vurderes for behandling med erenumab. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med vurderer et lignende krav som rimelig. Samtidig påpekes det at det innenfor f.eks. antihypertensiva er stor heterogenitet mht. farmakodynamikk- og kinetikk. Det kan derfor være hensiktsmessig å forsøke flere legemidler innen samme legemiddelklasse også. Ut fra foreliggende

behandlingsretningslinjer kunne det gi mening å kreve at Botox måtte forsøkes før erenumab. Det er imidlertid store geografiske forskjeller i tilgjengelighet av Botox i Norge. At behandlingen krever gjentatte spesialistbesøk for administrering av legemidlet gjør derfor et slikt krav vanskelig. Erenumab kan etter opplæring administreres av pasienten selv.

Når det gjelder pasienter som ikke kan fortsette på en behandling grunnet utolererbare bivirkninger, er det rimelig å sidestille dette med manglende effekt.

8.2 RISIKO FOR UTGLIDNING

Den godkjente indikasjonen for erenumab er betydelig videre enn den refusjonsberettigede populasjonen ut fra vilkårene foreslått i kapittel 8.1. Med tanke på at erenumab er vesentlig dyrere enn andre migreneprofylaktika, vil en forskrivning utenfor refusjonskriteriene medføre en fare for betydelige merutgifter for Folketrygden – og en fare for at legemidlet i praksis ikke er kostnadseffektivt for pasientgruppen under ett.

Legemiddelverket mener det er flere forhold som gjør risikoen for utglidning til behandling utenfor kronisk migrene, TF3+ subgruppen, stor:

- Erenumab utgjør et nytt behandlingsprinsipp for en gruppe som fra før mangler målrettet behandling. Mange pasienter er underbehandlet, og ikke alle tåler dagens migreneprofylakse som er forbundet med en del bivirkninger og kontraindikasjoner. Interessen for erenumab og mulig refusjon har vært stor, og et betydelig antall pasienter har allerede tatt i bruk legemidlet for egen regning i påvente av refusjonsvurderingen. Vi vet imidlertid ikke om disse er innenfor populasjonen som er vurdert i vår analyse (kronisk migrene, TF3+) og følgelig om behandlingen er kostnadseffektiv for disse pasientene, men dersom de har opplevd effekt vil det kunne være vanskelig for legen å bestemme at de ikke skal få videre behandling for Folketrygdens regning.
- Resultatene i Legemiddelverkets analyse bygger på at pasientene beveger seg inn og ut av den helseøkonomiske modellen basert på visse forutsetninger. Baseline MMD skal være lik eller over 15 dager og pasientene skal avslutte behandling dersom de har lavere reduksjon i MMD enn 30 % etter 12 uker. I praksis vil dette dokumenteres ved en hodepinedagbok som pasienten selv fyller ut. Selvrapporing medfører en risiko for at pasienter som ikke ligger innenfor den refusjonsberettigede pasientgruppen vil kunne ha insentiver for rapportere slik at de oppfyller kravene. Pasienter som har høyfrekvent episodisk migrene er vist i en studie å være likere pasienter med kronisk migrene enn lav-frekvent episodisk migrene mht. sykdomskarakteristika, frekvensen av legemiddelbruk, grad av nedsatt funksjonsevne og effekt av profylaktisk behandling[4]. Selv om refusjon kun innvilges til pasienter til kronisk migrene er det derfor grunn til å tro at vi vil få med noen pasienter med episodisk migrene blant pasientene som behandles i praksis.

- Kliniske eksperter anser et krav til reduksjon i MMD på 30 % som relevant, men oppgir samtidig at ned til 1-2 færre migrenedager per måned kan være klinisk relevant fordi pasientene vil ønske å ta ut deler av «gevinsten» i økt aktivitet fremfor hodepinefrie dager. For klinikerne vil det være krevende å ta pasienter av behandling når de først har startet, selv om effekten er mindre enn 30 % målt i MMD, når det ikke finnes andre behandlingsalternativer.
- Det kan ikke utelukkes at pasienter (eller klinikere) vil ønske å legge erenumab til annen profylaktisk migrenebehandling. Dette er ikke undersøkt i de kliniske studiene og kostnadene er ikke inkludert i analysen.

Legemiddelverkets vurdering:

Samlet sett vurderer Legemiddelverket at risikoen for utglidning i forskrivning for trygdens regning, og med redusert kostnadseffektivitet som konsekvens, er betydelig. Ytterligere merkostnader for Folketrygdens legemiddelbudsjett utover det som er beregnet i appendix 2, kan påløpe. Et tiltak som vil kunne bidra til økt budsjettkontroll er at det innvilges refusjon etter individuell søknad jamfør Blåreseptforskriftens § 3.

8.3 ANDRE ASPEKTER SOM KAN PÅVIRKE KOSTNADSEFFEKTIVITETEN OG BUDSJETTKONSEKVENSENE

I analysen er det forutsatt at en stor andel av pasientene med kronisk migrene allerede følges opp av spesialister. Dersom det viser seg at mange pasienter vil overføres fra primær- til spesialisthelsetjenesten vil det påløpe kostnader som ikke er inkludert i metodevurderingen. Dette kan potensielt redusere kostnadseffektiviteten til erenumab. Samtidig vil det kunne bidra til bedre budsjettkontroll fordi det praktisk vil begrense hvor fort behandlingen kan tas i bruk.

I Legemiddelverkets scenario etter mottatt pristilbud for populasjonen med kronisk migrene, jamfør kapittel 7, er det lagt til grunn en splitt mellom 70 mg og 140 mg dosene på 70/30. Dette innebærer at 30 % av pasientene vil være aktuelle for 140 mg dosen. Dersom splitten mellom dosene i realiteten innebærer en høyere bruk av 140 mg enn lagt til grunn vil kostnadseffektiviteten til erenumab bli bedre. Dette vil imidlertid øke andel respondere slik at budsjettvirkningene blir høyere enn beregnet.

Fremanezumab og galcanezumab er to andre CGRP-hemmer som har fått markedsføringstillatelse og som trolig vil vurderes for refusjon i løpet av 2019/2020. I tillegg ligger det ytterligere en CGRP-hemmer i pipeline. Dette kan bidra til endringer i prisbildet i tiden som kommer. Det er for tidlig å si hvor store utslag dette vil gi, men en eventuell prisnedgang vil bidra til økt kostnadseffektivitet og lavere budsjettkonsekvenser.

Statens legemiddelverk, 12-06-2019

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Saksutredere
Rita Hvalbye
Carolin Hagen

REFERANSER

1. Norsk Helseinformatikk AS. *Migrene*. 2018; Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/hodepine/migrene/migrene2/#behandling>.
2. Legemiddelverk, S. *Retningslinjer for dokumentasjonsgrunnlag for hurtig metodevurdering av legemidler*. 2018.
3. Arnold, M., *Headache classification committee of the international headache society (ihs) the international classification of headache disorders*. Cephalalgia, 2018. **38**(1): p. 1-211.
4. Torres-Ferrús, M., et al., *When does chronic migraine strike? A clinical comparison of migraine according to the headache days suffered per month*. Cephalalgia, 2017. **37**(2): p. 104-113.
5. Stovner, L.J., et al., *Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. The Lancet Neurology, 2018. **17**(11): p. 954-976.
6. Linde, M. and C. Dahlöf, *Attitudes and burden of disease among self-considered migraineurs—a nation-wide population-based survey in Sweden*. Cephalalgia, 2004. **24**(6): p. 455-465.
7. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Aimovig*. 2018.
8. Evers, S., et al., *EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force*. European journal of neurology, 2009. **16**(9): p. 968-981.
9. Dodick, D.W., et al., *Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example*. The Journal of Pain, 2015. **16**(2): p. 164-175.
10. Tepper, S., et al., *Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*. The Lancet Neurology, 2017. **16**(6): p. 425-434.
11. Reuter, U., et al., *Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study*. The Lancet, 2018. **392**(10161): p. 2280-2287.
12. Committee for medicinal products for human use (CHMP), *Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine*. 2007.
13. Tassorelli, C., et al., *Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults*. Cephalalgia, 2018. **38**(5): p. 815-832.
14. Goadsby, P.J., et al., *A controlled trial of erenumab for episodic migraine*. New England Journal of Medicine, 2017. **377**(22): p. 2123-2132.
15. Dodick, D.W., et al., *ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine*. Cephalalgia, 2018. **38**(6): p. 1026-1037.
16. Subcommittee, I.H.S.C.T., et al., *Guidelines for controlled trials of drugs in migraine*. Cephalalgia, 2000. **20**(9): p. 765-786.
17. Gillard, P.J., et al., *Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine*. Value in Health, 2012. **15**(3): p. 485-494.
18. NICE. *The reference case*. 2013 [01.04.2019].

19. Sun, S., et al., *Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006*. 2012. **40**(2): p. 115-125.

APPENDIKS 1: ALVORLIGHETSBEREGNINGER

Legemiddelverket benytter en kvantitativ metode for å gradere alvorlighetsgrad beregnet ut i fra dagens behandling med standard støttebehandling som består av anfallskuperende og symptomlindrende medikamenter

Legemiddelverkets beregninger tar utgangspunkt i absolutt prognosetap (APT). APT er det gjennomsnittlige helsetapet målt i udiskonterte kvalitetsjusterte leveår (QALYs) som følge av sykdommen/tilstanden uten den nye behandlingen. Novartis har levert alvorlighetsberegninger for hele pasientpopulasjonen samlet. Legemiddelverkets analyse tar utgangspunkt i deling av pasientpopulasjonen i pasienter med kronisk migrene og pasienter med episodisk migrene. Alvorlighetsberegninger er utført for begge pasientgrupper.

Beregningen av absolutt prognosetap skjer i trinn:

- 1) Først defineres gjennomsnittsalder ved behandlingsstart i den aktuelle norske pasientgruppen som er under vurdering for det nye behandlingstilbudet. Vi benevner alderen A. Beregningene tar utgangspunkt i en pasientpopulasjon med medianalder på ca. 42 år. Aldersberegningen er basert på norske registerdata innhentet for pasienter som har mottatt triptaner i perioden januar 2009 til og med oktober 2016. Medianalderen samsvarer stort sett med medianalderen i studiene, som er hhv. 42 år (ARISE), 41,1 år (STRIVE) og 41,4 år (295).
- 2) Gjennomsnittlig antall forventede gjenværende QALYs (udiskonterte) beregnes for en gjennomsnittsperson fra generelle befolkningen med alder A. Vi benevner dette QALY_A. Vi har brukt dødelighetsdata for den norske befolkningen fra Statistisk sentralbyrå (2017) i beregning av forventet gjenværende levetid for ulike aldre⁴. Dette er kombinert med aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, for beregning av kvalitetsjustert gjenværende levetid for ulike aldre. I påvente av gode norske data har vi brukt svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning, med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, basert på Sun et al (2012)[19]⁵ og Burstrøm et al (2001)⁶. Tabell 17 viser forventede gjenværende kvalitetsjusterte leveår fordelt etter alder hos gjennomsnittsbefolkningen og er basert på kildene nevnt over. QALY_A levert av Novartis

⁴ SSB. *Dødelighetstabeller, 2017*. Tilgjengelig fra: <https://www.ssb.no/befolkning/statistikker/dode/aar/2017-03-09?fane=tabell&sort=nummer&tabell=297661>

⁵ Sun S, Irestig R, Burstrom B, Beijer U, Burstrom K. Health-related quality of life (EQ-5D) among homeless persons compared to a general population sample in Stockholm County, 2006. *Scand J Public Health*. 2012;40(2):115-25.

⁶ Burström K, Johannesson M, Diderichsen F. Swedish population health-related quality of life results using the EQ-5D. *Quality of life research*. 2001;10(7):621-35.

er basert på utdaterte mortalitetstall (2013-2015). Det fører til en lavere verdi sammenlignet med mest aktuelle tall som ligger til grunn i Legemiddelverkets beregninger

- 3) Gjennomsnittlig prognose for den aktuelle norske pasientgruppen beregnes. Prognosen er forventet gjenværende QALYs (udiskonterte) for pasientgruppen med dagens standardbehandling. Vi benevner dette P_A . Legemiddelverket har utført prognoser for begge pasientgruppene.
 - a. Beregningsalternativ 1: Prognosen tar utgangspunkt den helseøkonomiske modellen og beregner samlet helsetap for alle migredager per pasientgruppe med livslang tidshorisont. APT for pasienter med kronisk og episodisk migrene er presentert i tabellene under.
 - b. Beregningsalternativ 2: For å kvalitetssikre alvorlighetsberegningene, har Legemiddelverket også beregnet prognosetapet fra 42 år frem til 70 år basert på gjennomsnittlig MMD og disutility per migredag. Basert på studiedata brukt for pasientgruppene i den helseøkonomiske modellen er det lagt til grunn gjennomsnittlig 18,63 MMD for pasientgruppen med kronisk migrene og 8,97 MMD for pasientgruppen med episodisk migrene. Basert på dette beregnes APT for kronisk og episodisk migrene til hhv. ca. 11 og 5 QALYs. Resultatene for APT er i samsvar med beregninger fra beregningsalternativ 1.
- 4) Det absolutte prognosetapet (APT) er forskjellen mellom anslaget i punkt 2 og anslaget i punkt 3: $APT = QALY_{SA} - P_A$

Tabell 15: Beregnet alvorlighetsgrad – Kronisk migrene

Alder	A	42
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	33
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	22
Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	11

Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad – Episodisk migrene

Alder	A	42
Forventede gjenværende QALYs for gjennomsnittspopulasjon uten sykdommen (udiskontert)	$QALY_{SA}$	33
Forventet gjenværende QALYs med sykdom uten den nye behandlingen (udiskontert) (prognose)	P_A	28

Antall mistede QALYs som følge av sykdom (absolutt prognosetap)	APT	5
--	------------	----------

Beregning av alvorlighetsgrad ut i fra dagens behandling tilsier et absolutt prognosetap på ca. 11 QALYs for kronisk migrene og 5 QALYs for episodisk migrene.

Forventede gjenværende QALYs i den generelle befolkningen.

Tabell 17 viser hhv. forventede gjenværende QALYs og (helserelaterte) livskvalitetsvekter fordelt på alder for den generelle befolkningen. Forventede gjenværende QALYs er basert på dødelighetsdata for norsk befolkning fra Statistisk sentralbyrå (2016) og de aldersspesifikke livskvalitetsvektene i høyre kolonne.

I påvente av gode norske tall, er det brukt livskvalitetsvekter fra to svenske studier (Burstrøm et al (2001) og Sun et al (2012)). I studiene kombineres svenske aldersspesifikke livskvalitetsdata for en gjennomsnittsbefolkning med britiske befolkningsbaserte EQ-5D-verdsettingstariffer, Dolan et al (1997)⁷.

Livskvalitetsvektene for aldersgruppene 21-73 år er hentet fra Sun et al (2012), som er den nyeste av de to svenske studiene samtidig som den har flest respondenter. I denne publikasjonen er ikke livskvalitetsvekter for de andre aldersgruppene presentert. For aldersgruppen 0-20 år har vi antatt at livskvalitetsvektene er noe høyere enn for aldersgruppen 20-33 år, vi har satt den lik 0,89.

For å få noenlunde jevnstore aldersintervaller har vi etablert en aldersgruppe 74-88 år basert på data fra Burstrøm et al (2001). For denne gruppen har vi beregnet et forenklet veid snitt som gir en livskvalitet på 0,76 (avrundet). Snittberegningen er basert på følgende: For aldersgruppen 74-79 år antar vi en livskvalitet lik 0,79 basert på Burstrøm et al (2001). For aldersgruppen 80-88 år henter vi en livskvalitetsvekt lik 0,74 fra Burstrøm et al (2001).

Dette gir et fall fra 0,80 til 0,76 fra aldersgruppen 55-73 til 74-88 år. Vi antar et tilsvarende (relativt) fall fra aldersgruppen 74-88 år til siste aldergruppe 89-105 år, noe som gir en vekt på ca. 0,72 for denne aldersgruppen.

⁷ Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. Medical care. 1997;35(11):1095-108.

Tabell 17: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning

Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter	Alder	Forventede gjenværende QALYs	Livskvalitetsvekter
0	69,1	0,89	36	38,0	0,85	72	11,3	0,8
1	68,3	0,89	37	37,2	0,85	73	10,7	0,8
2	67,5	0,89	38	36,3	0,85	74	10,1	0,76
3	66,6	0,89	39	35,5	0,85	75	9,5	0,76
4	65,7	0,89	40	34,7	0,85	76	9,0	0,76
5	64,8	0,89	41	33,8	0,85	77	8,5	0,76
6	63,9	0,89	42	33,0	0,85	78	8,0	0,76
7	63,1	0,89	43	32,2	0,85	79	7,5	0,76
8	62,2	0,89	44	31,4	0,85	80	7,0	0,76
9	61,3	0,89	45	30,6	0,82	81	6,5	0,76
10	60,4	0,89	46	29,8	0,82	82	6,1	0,76
11	59,5	0,89	47	29,0	0,82	83	5,6	0,76
12	58,6	0,89	48	28,2	0,82	84	5,2	0,76
13	57,7	0,89	49	27,4	0,82	85	4,8	0,76
14	56,8	0,89	50	26,7	0,82	86	4,4	0,76
15	56,0	0,89	51	25,9	0,82	87	4,1	0,76
16	55,1	0,89	52	25,1	0,82	88	3,7	0,76
17	54,2	0,89	53	24,4	0,82	89	3,4	0,72
18	53,3	0,89	54	23,6	0,82	90	3,1	0,72
19	52,4	0,89	55	22,9	0,8	91	2,9	0,72
20	51,6	0,89	56	22,1	0,8	92	2,7	0,72
21	50,7	0,87	57	21,4	0,8	93	2,5	0,72
22	49,9	0,87	58	20,7	0,8	94	2,3	0,72
23	49,0	0,87	59	20,0	0,8	95	2,1	0,72
24	48,2	0,87	60	19,3	0,8	96	2,0	0,72
25	47,3	0,87	61	18,6	0,8	97	1,9	0,72
26	46,5	0,87	62	17,9	0,8	98	1,8	0,72
27	45,6	0,87	63	17,2	0,8	99	1,6	0,72
28	44,8	0,87	64	16,5	0,8	100	1,5	0,72
29	43,9	0,87	65	15,8	0,8	101	1,5	0,72
30	43,1	0,87	66	15,1	0,8	102	1,5	0,72
31	42,2	0,87	67	14,5	0,8	103	1,3	0,72
32	41,4	0,87	68	13,8	0,8	104	1,1	0,72
33	40,5	0,87	69	13,2	0,8	105	0,8	0,72
34	39,7	0,87	70	12,5	0,8			
35	38,8	0,85	71	11,9	0,8			

APPENDIKS 2: BUDSJETTBEREGNINGER

A.1 FOLKETRYGDENS LEGEMIDDELBUJSJETT

Dette beregnes for at en skal kunne vurdere om forventet virkning på folketrygdens legemiddelbudsjett er over fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner i minst ett av de første fem årene etter tidspunktet for refusjonsvedtaket. Budsjettberegninger i appendix 2 er basert på maksimal AUP inkludert mva.

Novartis har levert en budsjettkonsekvensanalyse med følgende forutsetninger:

- Årskostnad for erenumab er kr 71 048,90 (AUP inkl mva), for Botox kr 16 466 og for andre forebyggende behandlinger kr 713 (Sarotex).
- Prisen holder seg konstant på dagens prisnivå.
- Pasientgrunnlag for migreneprofylaktisk behandling (alle nye anti-CGRP preparater samlet) per år er anslått til ca. 5 000 pasienter. Maksimalt antall pasienter aktuelle for behandling med nye anti-CGRP preparater er 10 000 pasienter (NB: Avvik fra opprinnelig dokumentasjon av pasientgrunnlaget etter innsending av oppdatert dokumentasjon fra Novartis i februar 2019).
- En økning av pasientgrunnlaget basert på årlig befolkningsvekst er inkludert.
- Ikke-respondere avslutter behandlingen etter 12 uker og tilbakeføres til tidligere behandling

A.1.2 Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Firmaets pasientanslag:

Novartis har anslått forventet pasientgrunnlag på bakgrunn av tall fra Reseptregisteret. Antall pasienter som mottar forebyggende behandling i perioden 2006-2016 i andre- og tredje-linje er 14 160. Av disse antar Novartis at halvparten vil være aktuelle for anti-GCRP-behandling. Novartis justerte deretter dette til en tredjedel ettersom det er forventet tre nye anti-GCRP-behandlinger på markedet fra 2019. Antagelsen er at det er vanskelig å legge noen annet til grunn p.t. enn at markedet vil deles likt mellom de tre. Legemiddelverket har endret dette til å gjelde hele den aktuelle gruppen. Budsjettberegningene skal ta hensyn til konsekvensene av å innføre behandlingen, dvs. innføre anti-GCRP-behandling eller ikke, og det innebærer at det ikke er vesentlig hvilket av de tre legemidlene som forskrives.

Firmaet har levert en oppdatert budsjettkonsekvensanalyse med 10 000 pasienter som pasientgrunnlaget, hvorav 50% (ca. 5 000 pasienter) kan være aktuelle for nye anti-GCRP behandlinger. Pasientgrunnlaget inneholder både pasienter med kronisk og høyfrekvent episodisk migrene.

Siden Legemiddelverket vurderer pasientgruppene med kronisk og episodisk migrene for seg, er det nødvendig med pasientestimat for hver av gruppen. Legemiddelverkets estimater baseres på tilbakemeldinger fra klinisk praksis og er presentert under.

Kronisk migrene

Legemiddelverket har innhentet pasientestimater fra klinikere. Det anslås at mellom 0,1 % og 0,5 % av befolkningen (mellom 5 000 – 25 000) pasienter har kronisk migrene. Dersom man krever at andre forebyggende behandlinger skal være prøvd, vil behandling med Aimovig være aktuelt for 40 % av pasientene (mellom 2 000 – 10 000) pasienter med kronisk migrene. I og med at det er stor usikkerhet knyttet til pasientgrunlaget, legger Legemiddelverket til grunn **6 000 pasienter**. I sensitivitetsanalysen er budsjettkonsekvensen i tillegg anslått for hhv. 2 000 og 10 000 pasienter.

Følgende forutsetninger er lagt til grunn:

- Dersom man krever 30 % reduksjon i MMD vil omtrent 48,3 % av pasientene fortsette behandlingen etter 12 uker. Responsverdiene baseres på studiedata for subpopulasjonen med kronisk migrene (TF 3+).

- Pasientgrunlaget for Botox er justert til ca. 1 100 basert på tallene fra Reseptregisteret (2017) og er bare inkludert i budsjettanslaget for kronisk migrene pga. indikasjon.

- Markedsandeler er oppgitt som 50 % for hele pasientgruppen i det oppdaterte anslaget fra Novartis men justeres til hhv. 60 % for kronisk migrene. Justeringen er foretatt på bakgrunn av tilbakemeldinger fra kliniske eksperter om forventet opptak. Den er også i samsvar med firmaets anslag om forventete markedsandeler som opprinnelig ble levert for hele populasjonen.

Legemiddelverket mener at å ta i bruk erenumab for pasientgruppen med kronisk migrene ikke vil være mindre relevant enn for den samlede pasientpopulasjonen. Dette både på bakgrunn av sykdomsbyrden og sammensetningen av gruppen. Populasjonen som inngår i budsjettberegningene inneholder alle pasienter som behandles med Botox, i tillegg til pasienter som er aktuelle for behandlingen, men av geografiske årsaker ikke kan ta den i bruk.

Antall pasienter med kronisk migrene som forventes å bli behandlet med erenumab (100 % markedsandel for anti-GCRP legemidler) samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 18. Dette gjelder for situasjonen der erenumab får forhåndsgodkjent refusjon. Dersom legemidlet til vurdering ikke får forhåndsgodkjent refusjon, er antall pasienter med kronisk migrene som anslått i Tabell 19.

Tabell 18:: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med anti-GCRP legemidler over den neste femårs-perioden – dersom erenumab refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erenumab (100% markedsandel)	600	1 510	2 430	3 054	3 685
Botox	1 100	1 087	850	611	368
Andre forebyggende behandlinger	4 300	3 442	2 794	2 443	2 088
Totalt	6 000	6 039	6 074	6 107	6 142

Tabell 19: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med anti-GCRP legemidler over den neste femårs-perioden – dersom erenumab IKKE refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erenumab (100% markedsandel)	300	362	425	489	553
Botox	1 100	1 057	1 033	1 008	983
Andre forebyggende behandlinger	4 600	4 620	4 616	4 611	4 606
Totalt	6 000	6 039	6 074	6 107	6 142

Episodisk migrene

Pasientestimatet for episodisk migrene baseres også på innspill fra klinikere. Klinikere tar utgangspunkt i 72 000 pasienter med over 4 MMD som kan være aktuelle for behandling med erenumab dersom man krever tidligere forebyggende behandling. Dersom man trekker fra 6 000 kroniske pasienter og legger til grunn 40 % respondere fra den helseøkonomiske modellen vil tallet reduseres til 26 000 pasienter som potensielt blir stående på medikamentet. Dette tallet vil antakeligvis reduseres betraktelig ved innføring av refusjonsvilkår i form av en skår på > 11 på MIDAS (Migraine Disability Assessment) eller > 50 på HIT-6 (Headache Impact Test).

Pasientanslaget beskrevet over er usikkert og det er lagt til grunn flere momenter som ikke er videre utredet i denne rapporten. I og med at vi ser større sikkerhet i pasientanslaget for kroniske pasienter (6 000 pasienter), og på bakgrunn av bekreftende tilbakemeldinger fra klinikere på antagelsen om en samlet pasientpopulasjon på rundt 10 000 pasienter, velger vi å ta utgangspunkt i 40 % pasientandel av pasienter med episodisk migrene som er aktuelle for behandling med erenumab. Det tilsvarer rund 4 000 pasienter. Størrelsen av pasientpopulasjonen samsvarer i summen med oppdaterte pasientanslag levert av Novartis i Februar. Novartis har i den helseøkonomiske modellen lagt til grunn 67 % pasienter med kronisk migrene og 33 % med episodisk migrene. Dersom man legger en slik fordeling til grunn, vil budsjettvirkningene for kronisk migrene økes mens virkningene for episodisk migrene minskes. Sensitivitetsanalyser utføres med 3 000 pasienter (fordeling 67 % KM/33 % EM) og 13 000 pasienter (opprinnelig klinikeranslag).

Antall pasienter med episodisk migrene som forventes å bli behandlet med erenumab ved 100 % markedsandel for anti-GCRP legemidler samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med konkurrerende legemidler i de første fem årene, presenteres i Tabell 20. Dette gjelder for situasjonen der erenumab får forhåndsgodkjent refusjon. Dersom legemidlet til vurdering ikke får forhåndsgodkjent refusjon, er antall pasienter med høyfrekventert episodisk migrene som anslått i Tabell 21.

Tabell 20: Antall pasienter (EM) som er forventet å bli behandlet med erenumab over den neste femårs-perioden – dersom erenumab refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erenumab (100% markedsandel)	400	604	1 012	1 221	1 433
Botox	-	-	-	-	-
Andre forebyggende behandlinger	3 600	3 422	3 037	2 850	2 661

Totalt	4000	4 026	4 049	4 071	4 094
--------	------	-------	-------	-------	-------

Tabell 21: Antall pasienter (EM) som er forventet å bli behandlet med erenumab over den neste femårs-perioden – dersom erenumab IKKE refunderes.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Erenumab (100% markedsandel)	200	242	283	326	368
Botox	-	-	-	-	-
Andre forebyggende behandlinger	3 800	3 785	3 766	3 746	3 726
Totalt	4 000	4 026	4 049	4 071	4 094

A.1.3 Estimat av utgifter per pasient

Det er beregnet en årskostnad på 71 048,90 NOK for erenumab, basert på maksimal AUP.

Årskostnaden for Botox (kun Folketrygdens andel av legemiddelkostnaden) er beregnet til 16 466,67 NOK. Årskostnaden for andre forebyggende behandlinger er satt til 743,14 NOK basert på monobehandling med Sarotex på bakgrunn av at det er den mest brukte behandlingen i 2. og 3. linje.

Kronisk migrene

Responsraten med krav om 30% reduksjon av antall MMD er lagt til grunn som hhv. 48,3 % respondere for behandling av kronisk migrene og 40% respondere for pasienter med episodisk migrene. Dvs. at kun henholdsvis 48,3% (KM) og 40 % (EM) av pasientene faktisk fortsetter behandlingen over tid. Respons vurderes etter 12 uker. Pasientene som ikke responderer, vil etter å ha forsøkt behandlingen gå tilbake til de alternative behandlingene.

Tabell 22 oppsummerer legemiddelutgifter dersom erenumab får forhåndsgodkjent refusjon og

Tabell 23 oppsummerer utgiftene dersom erenumab ikke får forhåndsgodkjent refusjon.

Tabell 22: Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab) (helårspasienter)	20 589 971	51 818 094	83 389 383	104 802 954	126 456 740
Aimovig (erenumab) (12-ukers pasienter)	5 509 842	13 866 436	22 314 861	28 045 097	33 839 614
Botox (helårspasienter)	18 113 333	17 899 267	13 996 667	10 061 133	6 059 733
Botox (12-ukers pasienter)	780 383	2 313 991	3 619 131	3 901 204	3 525 449
Andre forebyggende behandlinger	3 195 502	2 557 888	2 076 333	1 815 491	1 551 676
Andre forebyggende behandlinger (12- ukerspasienter)	137 673	330 680	536 879	703 957	902 739
Totalt	48 326 704	88 786 356	125 933 255	149 329 836	172 335 952

Tabell 23 Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab IKKE får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab)	-	-	-	-	-
Botox	18 113 333	17 405 267	17 010 067	16 598 400	16 186 733
Andre forebyggende behandlinger	3 418 444	3 433 307	3 430 334	3 426 619	3 422 903
Totalt	21 531 777	20 838 573	20 440 401	20 025 019	19 609 636

Episodisk migrene

Ved krav om 30% reduksjon av antall MMD er det lagt til grunn 40% respondere for pasienter med episodisk migrene. Respons vurderes etter 12 uker. Pasientene som ikke responderer vil etter å ha forsøkt behandlingen gå tilbake til de alternative behandlingene.

Utgiftene for de to alternative scenarier er oppsummert i Tabell 24 og Tabell 25.

Tabell 24: Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab) (helårspasienter)	11 367 824	17 163 090	28 770 458	34 712 520	40 726 185
Aimovig (erenumab) (12-ukers pasienter)	4 262 934	6 436 159	10 788 922	13 017 195	15 272 319
Botox (helårspasienter)	-	-	-	-	-
Botox (12-ukers pasienter)	-	-	-	-	-
Andre forebyggende behandlinger	2 675 304	2 543 176	2 256 947	2 117 952	1 977 754
Andre forebyggende behandlinger (12-ukerspasienter)	133 765	201 958	338 542	408 462	479 225
Totalt	18 439 827	26 344 383	42 154 869	50 256 129	58 455 483

Tabell 25: Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab IKKE får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab)	-	-	-	-	-
Botox	-	-	-	-	-
Andre forebyggende behandlinger	2 823 932	2 812 454	2 798 614	2 783 595	2 768 856
Totalt	2 823 932	2 812 454	2 798 614	2 783 595	2 768 856

A.1.4 Budsjettvirkning

De estimerte budsjettvirkninger ved innføring av metoden er presentert i Tabell 26 (kronisk migrene) og Tabell 27 (episodisk migrene).

Tabell 26: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av erenumab ved aktuell indikasjon (KM). Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab) anbefalt tatt i bruk	48 326 704	88 786 356	125 933 255	149 329 836	172 335 952
Aimovig (erenumab) ikke anbefalt tatt i bruk	21 531 777	20 838 573	20 440 401	20 025 019	19 609 636
Budsjettvirkning av anbefaling	26 794 927	67 947 783	105 492 854	129 304 817	152 726 315

Tabell 27: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av erenumabt ved aktuell indikasjon (EM). Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig (erenumab) anbefalt tatt i bruk	18 439 827	26 344 383	42 154 869	50 256 129	58 455 483
Aimovig (erenumab) ikke anbefalt tatt i bruk	2 823 932	2 812 454	2 798 614	2 783 595	2 768 856
Budsjettvirkning av anbefaling	15 615 895	23 531 929	39 356 255	47 472 535	55 686 627

Budsjettberegningene er forenklede og usikre. Usikkerhetsmomentene med størst vekt på utfallet av budsjettberegningene er diskutert nærmere.

Sensitivitetsanalyser knyttet til budsjettberegninger

Pasientpopulasjon og responskrav

Den totale pasientgruppen av migrenepasienter i Norge er anslått av klinikere til å være ca. 100.000 pasienter. Bare ca. 10 000 pasienter av pasientgruppen er inkludert i beregningene som aktuelle for behandling med anti-CGRP legemidler.

Legemiddelverket har endret responskravet (fra firmaets 50 %) til 30% reduksjon av antall MMD med vurdering av respons etter 12 uker. Basert på tilbakemeldinger fra klinisk praksis er det stor sannsynlighet for at andelen av pasienter som fortsetter å bruke Aimovig etter 12 uker vil overstige responsratene som er lagt til grunn i anslaget. Legemiddelverket har vurdert sensitiviteten for endringer i responsraten.

Dette – i tillegg til stor usikkerhet knyttet til pasientpopulasjonen - fører til at Legemiddelverket ser stor fare for utglidning og at dette i seg selv kan gi større budsjettkonsekvenser enn beregnet over. Det er imidlertid svært vanskelig å anslå hvor stor en slik utglidning med tilhørende budsjettvirkning vil kunne bli.

Utvikling av legemiddelkostnader

Budsjettkonsekvenser er beregnet på bakgrunn av maksimal AUP for erenumab. Samtidig vet vi at flere nye anti-CGRP legemidler forventes markedsført i løpet av de neste to årene. De nye legemidler vil konkurrere om pasientgruppen og det er derfor sannsynlighet for endringer i prisbildet. Legemiddelverket mener at det vil kunne bidra til lavere budsjettkonsekvenser de senere budsjettårene anslått over.

På bakgrunn av usikkerhetsmomentene diskutert over, har Legemiddelverket beregnet «best-case» og «worst-case» scenarier for begge pasientgruppene med følgende forutsetninger og anslåtte budsjettvirkninger:

Kronisk migrene

1. Alternativt scenario – lavere budsjettvirkning:
 - a. Forutsetning: 2 000 pasienter (TF3+), 60% markedsandel i år 5, 48,3 % av pasienter fortsetter behandlingen, 30 % nedgang i pris sammenlignet med nåværende nivå
 - b. Budsjettvirkning: 25 millioner kroner
2. Alternativt scenario – høyere budsjettvirkning:
 - a. Forutsetning: 10 000 pasienter (TF3+), 60% markedsandel i år 5, 58,3 % av pasienter fortsetter behandlingen (+ 10 % utglidning pga ikke-respondere som fortsetter behandlingen), ingen prisreduksjon
 - b. Budsjettvirkning: 296 millioner kroner

Episodisk migrene

1. Alternativt scenario – lavere budsjettvirkning:
 - a. Forutsetning: 3 000 pasienter (TF3+), 35 % markedsandel i år 5, 40 % av pasienter fortsetter behandlingen, 30 % nedgang i pris sammenlignet med nåværende nivå
 - b. Budsjettvirkning: 29 millioner kroner
2. Alternativt scenario – høyere budsjettvirkning:
 - a. Forutsetning: 13 000 pasienter (TF3+), 35 % markedsandel i år 5, 50 % av pasienter fortsetter behandlingen (+10 % utglidning pga utglidning), ingen prisreduksjon
 - b. Budsjettvirkning: 205 millioner kroner

Konklusjon budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kronisk migrene med Aimovig (erenumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 153 millioner NOK inkl. mva i budsjettår 5. Behandlingen av pasienter med episodisk migrene med Aimovig (erenumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 56 millioner NOK inkl. mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er svært usikre og forenkede.

A.2 BUDSJETTKONSEKVENSER FOR HELSE- OG OMSORGSTJENESTEN SAMLET

Budsjettkonsekvensene for helse- og omsorgstjenesten samlet inkluderer konsekvensene for folketrygdens legemiddelbudsjett, som ble beregnet i foregående avsnitt. Under vises beregningen av budsjettkonsekvensene av virkningene på andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten enn legemiddelutgiftene til folketrygden basert på maksimal AUP.

A.2.1 Budsjettvirkninger

Tabell 28 Forventet budsjettvirkning på folketrygdens helse- og omsorgstjenesten samlet av forhåndsgodkjent refusjon for legemiddel ved aktuell indikasjon (kronisk migrene). Kroner

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Aimovig får forhåndsgodkjent refusjon	172 043 884	213 156 506	250 788 428	274 728 792	298 242 890
Hvorav: Legemiddelkostnader for Folketrygden	48 326 704	88 786 356	125 933 255	149 329 836	172 335 952
Hvorav: Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten	123 717 180	124 370 150	124 855 173	125 398 956	125 906 938
Minus:					
Aimovig får ikke forhåndsgodkjent refusjon	145 358 277	145 449 388	145 746 670	145 988 539	146 258 278
Hvorav: Legemiddelkostnader for Folketrygden	21 531 777	20 838 573	20 440 401	20 025 019	19 609 636
Hvorav: Andre relaterte kostnader i helse- og omsorgstjenesten	123 826 500	124 610 815	125 306 269	125 963 520	126 648 642

Budsjettvirkning av anbefaling	26 685 607	67 707 118	105 041 758	128 740 253	151 984 612
---------------------------------------	-------------------	-------------------	--------------------	--------------------	--------------------

Budsjettkonsekvensene for pasienter med episodisk migrene er marginale og blir derfor ikke presentert.

Konklusjon budsjettkonsekvenser for helse- og omsorgstjenesten samlet:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med kronisk migrene med Aimovig (erenumab) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 152 millioner NOK inkl mva i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklete. Behandlingen av pasienter med episodisk migrene vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 56 millioner NOK inkl. mva.

APPENDIKS 5: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

Legemiddeløkonomisk evaluering – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

Intervensjon – er det behandlingalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

Komparator – er det behandlingalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

ICER – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

Kostnadseffektivitet – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

Modeller – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

QALY – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

LYG – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

TTO – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

SG – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

Analyseperspektiv – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

Ekstrapolering – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

Diskontering – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

Deterministisk sensitivitetsanalyse (DSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivitetsanalyse* endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

Probabilistisk sensitivitetsanalyse (PSA) – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivitetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

Cost effect acceptability curve (CEAC) – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

Tabell 1: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse – kronisk migrene. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorison.	8
Tabell 2: Resultater fra Legemiddelverkets hovedanalyse – episodisk migrene. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorison.	9
Tabell 3: Resultater fra Novartis sin hovedanalyse - Samlet ITT-populasjon TF2+, 50 % reduksjon i MMD, [REDACTED]. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorison. Maksimal AUP.	9
Tabell 4: Dagens tilgjengelige migreneprofylakse	19
Tabell 5 Oversikt over relevante studier for metodevurderingen	22
Tabell 6 Viktigste resultater i studier relevante for metodevurderingen	27
[REDACTED]	30
[REDACTED]	31
[REDACTED]	31
Tabell 10: Resultater fra Novartis sin hovedanalyse - Samlet ITT-populasjon TF2+, 50 % reduksjon i MMD, [REDACTED]. Per pasient. Diskontert. 10 års tidshorison. Maksimal AUP.	37
Tabell 11: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – kronisk migrene. Per pasient. 10-års periode. Diskonterte tall	38
Tabell 12: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – episodisk migrene. Per pasient. 10-års periode. Diskonterte tall	38
Tabell 13: Kostnad per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALY) og vunne leveår – kronisk migrene ved 70/30 fordeling mellom 70mg og 140mg. Per pasient. 10-års periode. Diskonterte tall	43
Tabell 14: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av erenumab ved aktuell indikasjon (KM). Kroner	44
Tabell 15: Beregnet alvorlighetsgrad – Kronisk migrene	52
Tabell 16: Beregnet alvorlighetsgrad – Episodisk migrene	52
Tabell 17: Forventede gjenværende QALYs og livskvalitetsvekter i den generelle befolkning	55
Tabell 18:: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med anti-GCRP legemidler over den neste femårs-perioden – dersom erenumab refunderes.	57
Tabell 19: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med anti-GCRP legemidler over den neste femårs-perioden – dersom erenumab IKKE refunderes.	58
Tabell 20: Antall pasienter (EM) som er forventet å bli behandlet med erenumab over den neste femårs-perioden – dersom erenumab refunderes.	58
Tabell 21: Antall pasienter (EM) som er forventet å bli behandlet med erenumab over den neste femårs-perioden – dersom erenumab IKKE refunderes.	59

<i>Tabell 22: Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner</i>	59
<i>Tabell 23 Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab IKKE får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner</i>	60
<i>Tabell 24: Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner</i>	60
<i>Tabell 25: Legemiddelutgifter per år – dersom erenumab IKKE får forhåndsgodkjent refusjon. Kroner</i>	60
<i>Tabell 26: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av erenumab ved aktuell indikasjon (KM). Kroner</i>	61
<i>Tabell 27: Forventet budsjettvirkning på folketrygdens legemiddelbudsjett av erenumabt ved aktuell indikasjon (EM). Kroner</i>	61
<i>Tabell 28 Forventet budsjettvirkning på folketrygdens helse- og omsorgtjenesten samlet av forhåndsgodkjent refusjon for legemiddel ved aktuell indikasjon (kronisk migrene). Kroner</i>	63