

Advokatfirma DLA Piper Norway DA

Deres ref.:

Dato:
13.11.2020

Vår ref.:
19/08108-20

Saksbehandler:
Solveig Bryn

VEDTAK OM OMGJØRING AV REFUSJONSVEDTAK

Statens legemiddelverk viser til refusjonsvedtak av 04-06-2020 og klage på vedtaket fra Allergan ved Advokatfirma DLA Piper Norway DA av 13-07-2020. På bakgrunn av ny informasjon ser Legemiddelverket grunn til å omgjøre vurderingen i refusjonsvedtaket fattet av Legemiddelverket 04-06-2020. Vedtakets konklusjon er den samme som av 04-06-2020.

Regelverk

Vedtaket er fattet med hjemmel i følgende hjemler.

«Folketrygdloven § 5-14. Viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr m.m.

Trygden yter stønad til dekning av utgifter til

- a) viktige legemidler
- b) spesielt medisinsk utstyr og forbruksmaterieil.

Det er et vilkår for rett til stønad at medlemmet har behov for langvarig bruk av legemidlet, det medisinske utstyret eller forbruksmateriellet.

Legemidlet, det medisinske utstyret og forbruksmateriellet må være forskrevet av lege til bruk utenom sykehus.

Departementet gir forskrifter om stønad etter denne paragrafen.»

«Legemiddelforskriften § 14-8. Vedtak om forhåndsgodkjent refusjon

Statens legemiddelverk skal fatte vedtak om forhåndsgodkjent refusjon etter bestemmelsene i dette kapitlet.

Statens legemiddelverk kan fastsette refusjonsvilkår som bidrar til at kravet i § 14-5 oppfylles eller at fullmaktsgrensen i § 14-7 ikke overskrides. Ved betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet, skal det fattes avslag på forhåndsgodkjent refusjon. I slike tilfeller kan det ytes stønad etter søknad for den enkelte pasient, jf. blåreseptforskriften § 3.

Vedtaket om forhåndsgodkjent refusjon kan gjøres betinget av at ytterligere dokumentasjon om legemidlet gjøres tilgjengelig innen en bestemt tidsperiode.

Statens legemiddelverk skal publisere en liste over legemidler som har forhåndsgodkjent refusjon (refusjonsliste), jf. blåreseptforskriften § 1b.»

Vedtak

Legemiddelverket har med hjemmel i forvaltningsloven § 33 annet ledd vurdert at informasjon i klagen gir grunn til å omgjøre deler av vedtaket.

Med hjemmel i folketrygdloven § 5-14, jf. legemiddelforskriften § 14-8, er følgende vedtak fattet:



Botulinumtoksin type A innvilges ikke forhåndsgodkjent refusjon etter blåreseptforskriften § 2. Vedtaket gjelder alle preparatets varenumre.

Botulinumtoksin type A vil fortsatt kunne innvilges som individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3, etter vurdering av HELFO.

Forhold presisert av DLA Piper tilsier likevel at det er grunn til å endre deler av vedtaket basert på oppdaterte fakta og opplysninger. Dette gjelder spesielt beregninger av budsjettkonsekvenser.

Vedtaket kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket, jf. legemiddelforskriften § 14-11.

Begrunnelse

Bakgrunn

Botulinumtoksin type A (BtA) har markedsføringstillatelse for en rekke indikasjoner. Metoden er ikke tidligere metodevurdert, men det har påløpt betydelige kostnader til refusjon etter søknad om individuell stønad de siste årene, og det er et av legemidlene hvor bruken for folketrygdens regning vokser mest. På bakgrunn av en gjennomgang av hvilke indikasjoner som refunderes hyppigst har Helsedirektoratet bestilt en metodevurdering av BtA til behandling av kronisk migrene og til behandling av primær aksillær hyperhidrose.

Denne metodevurderingen gjelder BtA til symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for kronisk migrene (hodepine i ≥ 15 dager per måned hvorav minst 8 dager med migrene) hos pasienter som har respondert utilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene. Ifølge klinikere og dagens praksis betyr dette at pasienten har forsøkt minst tre typer av profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet (videre benevnt som TF3+).

Allergan har levert en kostnad per QALY-analyse, hvor behandling med BtA kombinert med standard støttebehandling bestående av triptaner sammenlignes med standard støttebehandling alene. I tillegg er det levert en kostnadsminimeringsanalyse mot CGRP-hemmerne erenumab, fremanezumab og galcanezumab. Legemiddelverket har gjort en forenklet vurdering av innsendt dokumentasjon. Forenklingen er begrunnet under.

Kronisk 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 imobiliserte 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 påvirker 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).

Migrene deles inn i episodisk migrene (EM) med og uten aura og kronisk migrene (KM). For at migrenen skal betegnes som kronisk må pasienten ha minst 15 hodepinedager per måned, hvorav 8 er migrenedager, over 3 måneder. Nærmere beskrivelse av kriterier for diagnose er gitt av International Headache Society (IHS) i et internasjonalt system for klassifisering av alle former for hodepine (ICHD-3) fra 2018(2).

Legemiddelverket har i tidligere metodevurderinger av pasienter med kronisk migrene, som har forsøkt tre profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet, fastslått at tilstanden er alvorlig etter legemiddelforskriften.

Profylaktisk behandling av kronisk migrene

Europeiske retningslinjer for behandling av migrene (3) 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, som ble konferert ved tidligere metodevurdering av erenumab, 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 for å bekrefte indikasjonen, utelukke medikamentoverforbrukshodepine (MOH) og for å ha et grunnlag for å evaluere effekten ut fra. Det er sjelden at pasienter blir anfallsfrie med 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(3). For pasienter som har kronisk migrene vil en reduksjon av månedlige migrenedager på 30 % være klinisk relevant(4).

For pasienter som mottar profylaktisk behandling er det ifølge de faglige retningslinjer for migreneprofylakse flere mulige alternativer (1). 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 preparatomtale (off-label), se Tabell 1.

Tabell 1: 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
Topiramate (antiepileptikum)	Profylakse mot migrenehodepine hos voksne etter nøye vurdering av mulige behandlingsalternativ	Forhåndsgodkjent refusjon ved migrene
Valproat (antiepileptikum)	Ingen	Hvit resept
Flunarizin (kalsiumkanalblokker - kun på godkjeningsfritak)	Profylaktisk behandling av migrene	Hvit resept
Amitriptylin (trisyklisk antidepressivum - TCA)	Profylaktisk behandling av migrene	Forhåndsgodkjent refusjon ved migrene
Venlafaxin (selektiv, serotonin reopptakshemmer – SSRI)	Ingen	Hvit resept
Aimovig, Ajovy, Emgality (CGRP-hemmere)	Profylaktisk behandling av pasienter med minst 4 migrendager per måned	Individuell stønad for pasienter med kronisk migrene som har forsøkt minst tre andre profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet
Botulinumtoksin 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	Individuell stønad for pasienter med kronisk migrene som har forsøkt minst tre andre profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet

Ikke alle pasienter vil være kandidater for alle alternativene, og hvilke legemidler som forsøkes samt i hvilken rekkefølge er en vurdering som bør være opp til behandlende lege.

Behandling med botulinumtoksin type A(5)

- Indikasjon**
 BtA har godkjent indikasjon for en rekke tilstander innenfor neurologiske sykdommer, blæresykdommer og hud- og underhudssykdommer, som muskelspasmer, urininkontinens og hyperhidrose. Se preparatomtalen for fullstendig oversikt. Relevant indikasjon for metodevurderingen er symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for kronisk migrene (hodepine i ≥ 15 dager per måned hvorav minst 8 dager med migrene) hos pasienter som ikke har respondert tilfredsstillende eller er intolerante overfor profylaktisk behandling av migrene.
- Virkningsmekanisme**
 BtA blokkerer frigjøringen av neurotransmittere forbundet med smertegenese. Virkningsmekanismen for symptomlindring ved kronisk migrene er ikke fullt ut kjent.
- Dosering**
 Anbefalt dosering ved kronisk migrene er 155 til 195 enheter administrert intramuskulært som 0,1 ml (5 enheter) injeksjoner på 31 til 39 steder i hode/nakke. Anbefalt regime for gjentatt behandling er hver 12. uke.

- *Bivirkninger*

De vanligste bivirkningene rapportert i kliniske studier var nakkesmerter, svakhet i muskler og nedsunkne øyelokk. De fleste reaksjonene var milde og knyttet til den muskelavslappende effekten av botulinumtoksin.

I henhold til norske behandlingsretningslinjer publisert av Nasjonal kompetansetjeneste for hodepine (6) er behandling med BtA aktuelt for pasienter som er behandlet med ≥ 3 perorale profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet (TF3+). De skal dessuten være behandlet for eventuell medikamentoverforbrukshodepine (MOH) før oppstart. Etter at CGRP-hemmerne er tatt i bruk, vil det ifølge klinikere¹ Legemiddelverket har vært i kontakt med, også være aktuelt å forsøke CGRP-hemmere før behandling med BtA på grunn av enklere administrering av CGRP-hemmere (subkutan injeksjon, beregnet for selvadministrering).

Det anbefales at behandlingen gis med tre måneders intervall i tre sykluser. Pasienter som ikke oppnår en reduksjon på 30-50 % i hodepinefrekvens eller minst 30 % reduksjon i dager med moderat til alvorlig hodepine bør avslutte behandlingen. European Headache Federation gir lignende anbefalinger(7).

Flertallet av pasientene som er aktuelle for behandling med BtA i dag, ville ikke mottatt annen profylaktisk behandling dersom BtA ikke var tilgjengelig. Disse pasientene ville i stedet fått behandling ved anfall av migrene med anfallskuperende og symptomlindrende legemidler (standard støttebehandling - SoC). Standard støttebehandling vurderes på grunnlag av dette som relevant komparator i metodevurderingen.

Klinisk effekt

Botulinumtoksin type A (BtA) fikk markedsføringstillatelse til behandling av kronisk migrene i 2010 basert på to randomiserte kontrollerte studier med identisk studiedesign; PREEMPT-1 (8) og PREEMPT-2(9). Resultatene av disse studiene er slått sammen til en samlet analyse (pooled analysis) for å øke statistisk styrke(10). Disse er presentert i Tabell 2 under:

¹ Kliniske eksperter: Lars Jacob Stovner (St. Olavs hospital HF) og Kamaljit Kaur (Helse Fonna HF). Deres innspill til denne metodevurderingen er lagt ved separat.

Tabell 2: Oversikt over klinisk effektdokumentasjon

	PREEMPT-1 (N=679)(8)	PREEMPT-2 (N=705)(9)	PREEMPT pooled (N=1384)(10)
<i>Pasienter</i>	Voksne pasienter med kronisk migrene Rundt 60 % av pasientene hadde tidligere vært behandlet med ≥ 1 profylaktiske legemidler	Voksne pasienter med kronisk migrene Rundt 65 % av pasientene hadde tidligere vært behandlet med ≥ 1 profylaktiske legemidler	Voksne pasienter med kronisk migrene 35 % av pasientene (N= 479) hadde tidligere vært behandlet med ≥ 3 profylaktiske legemidler (TF3+)
<i>Intervensjon</i>	BtA gitt som injeksjoner på 31 bestemte steder + inntil 8 follow-the-pain injeksjoner	BtA gitt som injeksjoner på 31 bestemte steder + inntil 8 follow-the-pain injeksjoner	BtA gitt som injeksjoner på 31 bestemte steder + inntil 8 follow-the-pain injeksjoner
<i>Komparator</i>	Placeboinjeksjoner på 31 bestemte steder + inntil 8 follow-the-pain injeksjoner	Placeboinjeksjoner på 31 bestemte steder + inntil 8 follow-the-pain injeksjoner	Placeboinjeksjoner på 31 bestemte steder + inntil 8 follow-the-pain injeksjoner
<i>Primært endepunkt</i>	Gjennomsnittlig endring fra baseline til de siste 4 av 24 uker i frekvens av hodepineepisoder	Gjennomsnittlig endring fra baseline til de siste 4 av 24 uker i frekvens av hodepinedager	Gjennomsnittlig endring fra baseline til de siste 4 av 24 uker i frekvens av hodepinedager
<i>Viktigste sekundære endepunkter</i>	Frekvens av hodepineepisoder Bruk av akuttmedisin Livskvalitet (HIT-62 og MSQ3)	Frekvens av hodepinedager Bruk av akuttmedisin Livskvalitet (HIT-6 og MSQ)	Frekvens av hodepinedager Bruk av akuttmedisin Livskvalitet (HIT-6 og MSQ) 50 % responderanalyse
<i>Resultat primært endepunkt</i>	ITT: reduksjon sammenlignet med placebo på 0,1 hodepineepisoder etter 24 uker ($p = 0,344$) Reduksjon i hodepinedager var 1,4 sammenlignet med placebo ($p = 0,006$)	ITT: reduksjon sammenlignet med placebo på 2,3 hodepinedager etter 24 uker ($p < 0,001$)	ITT: reduksjon sammenlignet med placebo på 1,8 hodepinedager etter 24 uker ($p < 0,001$) TF3+ (N=479): reduksjon sammenlignet med placebo på 2,7 hodepinedager etter 24 uker ($p < 0,001$)
<i>Varighet</i>	Dobbelblindet fase over 24 uker etterfulgt av en 32 uker åpen forlengelsesfase	Dobbelblindet fase over 24 uker etterfulgt av en 32 uker åpen forlengelsesfase	Samlet analyse av data fra PREEMPT-1 og 2 (24 uker + 32 uker)

For å støtte opp under resultatene fra de pivotale studiene henviser Allergan til flere nyere studier, blant annet COMPEL- og REPOSE-studiene(11, 12).

Legemiddelverket vurderer at det er vist en moderat, men klinisk relevant effekt av BtA sammenlignet med placebo i den relevante subgruppen av pasienter som har forsøkt tre andre profylaktiske legemidler tidligere (TF3+) i PREEMPT. Det er en svakhet at kun 35 % av pasientene i ITT-populasjonen inngår i denne analysen og at den er gjennomført post hoc. Når det gjelder overførbarhet til norsk klinisk praksis er det ganske god overensstemmelse. Den største forskjellen

² HIT-6: Headache Impact Test-6 – angir verdier fra 36 til 78 hvor en høyere verdi tilsvarer lavere helse relatert livskvalitet

³ MSQ: Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire – verdier fra 0 (høy funksjon) til 100 (lav funksjon)



er at en høyere andel av pasientene i PREEMPT-studiene (71,0 og 72,2 % i henholdsvis BtA- og placeboarmene) hadde medikamentoverforbrukshodepine (MOH) ved baseline. MOH er vanlig i denne pasientpopulasjonen, men klinikere oppgir at de fleste har gjennomført medikamentavvenning før de starter behandling med BtA i norsk klinisk praksis. Legemiddelverket påpeker at dette kan påvirke overførbarheten av resultatene. En subgruppeanalyse av PREEMPT-data fant imidlertid at effekten av BtA sammenlignet med placebo var omtrent lik uavhengig av MOH-status(13).

Flere observasjonsstudier har i etterkant vist at BtA reduserer hodepinefrekvensen hos pasienter med kronisk migrene, men ikke alle studier ser spesifikt på pasientene som er relevante i denne metodevurderingen (TF3+). En nylig publikasjon basert på gjennomgang av pasientjournaler hos 211 australske TF3+ pasienter rapporterer at 74 % nådde behandlingsmålet på 50 % reduksjon i månedlige hodepinedager etter to behandlingssykluser. Gjennomsnittlig reduksjon i månedlige hodepinedager i denne gjennomgangen var 14,7 dager(14). Effekt i klinisk praksis hos den gjeldende pasientgruppen støttes også av norske klinikere som Legemiddelverket har vært i kontakt med. De kliniske ekspertene anslår at om lag 80 % av pasientene som blir behandlet med BtA for sin kroniske migrene oppnår klinisk meningsfull respons i løpet av tre behandlingssykluser.

Effektstørrelsen sammenlignet med placebo er relativt beskjeden i de randomiserte kliniske studiene. Oppfølgingsstudier og data fra bruk i klinisk praksis støtter imidlertid at BtA gir en klinisk meningsfull reduksjon i månedlige hodepinedager, hos de pasientene som responderer, som er minst tilsvarende det som ble observert i PREEMPT. Dette reduserer usikkerheten rundt effektestimaterne. Både norske og europeiske retningslinjer gir anbefalinger om at behandlingen avsluttes hos ikke-responderer.

Helseøkonomisk analyse

Allergan har levert en kostnad per QALY-analyse (CUA) av BtA mot standard støttebehandling med en inkrementell kostnad effekt ratio (IKER) på 234 803 kroner/QALY. Legemiddelverket har ikke verifisert dette estimatet. Legemiddelverket så at det var behov for å etterspørre ytterligere dokumentasjon fra Allergan for å kunne vurdere innsendt analyse. Samtidig med denne metodevurderingen har Legemiddelverket metodevurdert CGRP-hemmere til TF3+ pasienter med kronisk migrene. Legemiddelverket vurderer at resultatene fra disse metodevurderingene gir tilstrekkelig grunnlag til å vurdere om ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet ved behandling med BtA. Legemiddelverket fant det derfor ikke hensiktsmessig å gå videre med å vurdere innsendt CUA fra Allergan.

Behandlingen med BtA ved kronisk migrene innebærer injeksjoner hver 12. uke (4,3 ganger per år). I tillegg til legemiddelkostnadene tilkommer det injeksjonskostnader. Allergan har lagt til grunn en halvtime med sykepleier som setter injeksjonene og to årlige nevrologbesøk for pasientene. Dette virker rimelig ut fra det som beskrives av kliniske eksperter Legemiddelverket har vært i kontakt med.

I Allergans første innsendte CUA, var det ikke tatt hensyn til kostnader relatert til pasientenes reise- og tidsbruk i forbindelse med behandling. I henhold til Prioriteringsmeldingen skal det i tilfeller der intervensjonen medfører ulik behandlings- og reisetid inkluderes slike kostnader. Legemiddelverket ba om en begrunnelse for hvorfor slike kostnader ikke var inkludert, og Allergan sendte en ny analyse der reisekostnader var inkludert, men ikke kostnader relatert til pasientenes tidsbruk. I dette tilfellet mener Legemiddelverket det er rimelig å inkludere kostnader knyttet til både reise- og tidsbruk da disse ikke påløper ved standard støttebehandling. I beregningen av verdien av tid antar Legemiddelverket at hvert besøk til spesialist tilsvarer en tidsbruk på to timer for pasienten

basert på en tidligere metodevurdering (15). For å estimere tidskostnaden, bruker vi gjennomsnittslønn etter skatt, tilsvarende 237 kr i timen. For reise- og transportkostnader bruker Legemiddelverket estimatet Allergan sendte inn, det vil si tariff for reise- og transportkostnader til spesialisthelsetjeneste hentet fra Legemiddelverkets enhetskostnadsdatabase, KPI-justert til dagens priser.

Tabell 3: Kostnader ved behandling med botulinumtoksin type A (BtA)

	Kostnader per 12 uker (NOK)	Årlige kostnader (NOK)
Legemiddelkostnad (200 E hetteglass) AUP eks mva	3 296	14 270
Spesialsykepleier (30 minutter)	243	1 045
To årlige nevrologbesøk	1 102	4 777
Reise og tidsbruk	977	4 230
Totalt	5 618	24 323

Legemiddelverket har tidligere vurdert at behandlingen med CGRP-hemmere er kostnadseffektive ved rabatterte priser, sammenlignet med standard støttebehandling, til pasienter som ikke har nådd behandlingsmålet med minst tre andre profylaktiske legemidler mot migrene (TF3+). Beregningene av kostnadseffektivitet baserte seg på reduksjon i månedlige migredager ved behandling med CGRP-hemmere som var i samme størrelsesorden (1,7 – 5,1 dager), som vist i dokumentasjonen for BtA. Legemiddelverket understreker at vi ikke har vurdert noen effektsammenligning av BtA mot CGRP-hemmerne ettersom disse ikke anses som komparatorer i denne saken. Likevel mener vi at en prissammenligning er relevant for å sette kostnadene forbundet med BtA i kontekst, særlig ettersom CGRP-hemmerne også er metodevurdert mot standard støttebehandling.

Nedenfor presenteres årskostnader ved bruk av maksimalpriser for behandlingene.

Tabell 4: Prissammenligning av BtA og CGRP-hemmerne

	Beskrivelse	Maks AUP ekskludert mva per dosering (NOK)	Maks AUP ekskludert mva per år (NOK)
Botox	200 E hver 12. uke	3 296	14 270
Botox inkludert administrasjonskostnader, reise og tidsbruk	Legemiddel + administrasjon, reise og tidsbruk	4516	19 545
Aimovig 70 mg/ml 1 ferdigfylt penn	1 penn hver 4. uke	4 298	55 871
Aimovig 140 mg/ml 1 ferdigfylt penn	1 penn hver 4. uke	4 298	55 871
Ajovy 225 mg 1 ferdigfylt sprøyte	1 sprøyte hver måned	4 724	56 682
Emgality 120 mg 1 ferdigfylt penn	1 penn hver måned (innledende bolusdose på 240 mg)	4 362	52 340 (56 702 i år 1)

Tabell 4 viser at med maksimalpriser er Botox et billigere behandlingsalternativ enn CGRP-hemmerne. Siden kostnadene i tabellen over er med maksimalpriser, representerer de dermed ikke den reelle forskjellen i pris, ettersom MT-innehaverne for CGRP-hemmerne tilbyr disse til rabatterte priser som er konfidensielle. Legemiddelverket mener det er sannsynlighetsovervekt for at også Botox er kostnadseffektiv behandling for pasienter med kronisk migrene i TF3+-gruppen.

Budsjettmessige konsekvenser

Budsjettvirkningen for år 1-5 etter innføring basert på antagelsen om at Botox fortsatt vil dekkes av folketrygden er beregnet. En ser derfor på to scenarier:

- Botox vil fortsatt dekkes av folketrygden til pasienter med kronisk migrene i TF3+-gruppen. Det vil si at både eksisterende pasienter og nye pasienter vil få Botox på blå resept.
- Botox vil ikke lenger dekkes av folketrygden for nye pasienter med migrene og det blir en utfasing av dagens praksis. Det vil si at eksisterende pasienter fortsatt vil få Botox på blå resept, men ikke nye pasienter.

Budsjettvirkningen blir differansen mellom budsjettvirkningene i de to scenariene.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Klinikere oppgav i forbindelse med metodevurderingen av erenumab i 2019 (16) en prevalens på om lag 0,5 % for kronisk migrene i Norge; altså rundt 25 000 pasienter. Av disse er det kun en mindre andel som har forsøkt tre tidligere profylaktiske behandlinger uten å nå behandlingsmålet. I metodevurderingen av erenumab ble det lagt til grunn at 6 000 pasienter med kronisk migrene kan være i aktuell populasjon (TF3+). Tall fra Helfo viser imidlertid at over 5 000 pasienter har fått innvilget individuell stønad for minst én CGRP-hemmer i perioden januar 2020 til juli 2020, så antall aktuelle pasienter er antagelig flere enn først antatt. Klinikere har i forbindelse med denne metodevurderingen anslått at antall pasienter kommer til å øke i årene framover for både CGRP-hemmere og Botox.

Legemiddelverket har fått tall fra Helfo på hvor mange pasienter som har fått innvilget vedtak om individuell stønad for Botox årlig fra 2014 til 2019. Siden vedtakene varer ut livet, er det rimelig å anta at dette er nye pasienter. Tallene er presentert i Tabell 5. Nedgangen i 2019 kan trolig forklares av to forhold. For det første, ble CGRP-hemmere markedsført i 2019 og tilgjengelig for



pasienter på hvit resept. For det andre, ble krav om å ha forsøkt topiramamat før Botox innført i 2019. Siden kravet om å ha forsøkt spesifikke legemidler nå er fjernet, forventer Legemiddelverket en vekst i antall pasienter fremover sammenlignet med 2019. Dette fordi behandling med topiramamat for en del pasienter har vært krevende å gjennomføre på grunn av bivirkningsprofilen.

Tabell 5: Antall pasienter som har fått innvilget vedtak om individuell stønad for Botox fra Helfo til kronisk migrene (refusjonskoder G43 og N89).

	2014	2015	2016	2017	2018	2019
Antall pasienter	97	707	818	1 101	1161	1 057
Prosentvis vekst		629 %	16 %	35 %	5 %	-9 %

Andre argumenter som tilsier at Botox-populasjonen kan komme til å øke i årene som kommer, er fokuset på migrene som har vært både i fagmiljøene og i media det siste halvannet året. På den andre siden kan det forventes at innføringen av CGRP-hemmere vil føre til at færre pasienter blir behandlet med Botox; eller at behandlingen blir forskjøvet i tid fordi CGRP-hemmer forsøkes først.

Reseptdata tyder imidlertid ikke på at det har vært en reduksjon i antall pasienter som får Botox for kronisk migrene etter innføringen av CGRP-hemmere. Legemiddelverket har hentet data fra Farmalogg på antall ekspederte resepter på Botox for migrene (refusjonskodene G43 og N89) i hhv. 2019 og 2020 for periodene januar til august. I disse periodene ble det ekspedert 6 824 resepter i 2019 og 6 902 resepter i 2020.

Klinikkerne Legemiddelverket har vært i kontakt med anslår at de som står på behandling med Botox antageligvis kommer til å fortsette med denne behandlingen, mens nye pasienter vil bli tilbudt Botox dersom de ikke responderer på CGRP-hemmere. Kliniske studier for CGRP-hemmerne viser at en betydelig andel av pasientene ikke vil få optimal effekt. Legemiddelverket har valgt å ikke inkludere CGRP-hemmere i beregninger av budsjettkonsekvenser siden det antas at de fleste nye pasienter allerede har forsøkt CGRP-hemmer og eksisterende pasienter som har effekt av Botox kommer til å fortsette på Botox. Allergan sendte uoppfordret inn en analyse av budsjettvirkninger som inkluderte CGRP-hemmere. Fordi Legemiddelverket mener det ikke er relevant å inkludere CGRP-hemmere i budsjettberegningene, er denne ikke vurdert.

I Allergan sin først innsendte analyse av budsjettvirkninger antok de en prevalens på 3 500 pasienter. Hvis man summerer antall pasienter per år fra 2014 til 2019 i Tabell 5, får man at totalt 4 941 pasienter har fått vedtak om individuell stønad for Botox i denne perioden. Ikke alle disse pasientene forventes å fortsatt stå på behandling med Botox, siden ikke alle oppnår klinisk relevant effekt. Omsetningen i 2019 tilsvarer en prevalens på om lag 3 500 pasienter. Legemiddelverket anser derfor 3 500 som et rimelig anslag for antall pasienter i år 0 i budsjettberegningene. Videre antas det at antall nye pasienter som får innvilget individuell stønad per år de fem neste årene er det samme antallet som i 2019, det vil si 1 057 pasienter. Vedtak som allerede er innvilget har ingen tidsbegrensning, så disse kan antas å være nye pasienter. Klinikere anslår at om lag 80 % av pasientene kommer til å fortsette på behandling med Botox etter initiert behandling. Dette estimatet brukes for å beregne hvor mange pasienter som fortsetter etter forrige år. Legger vi disse antagelsene til grunn, blir pasientantall som forventes å bli behandlet med Botox som presentert i Tabell 6. Dette gjelder for situasjonen der Botox fortsatt dekkes av folketrygden.

Tabell 6 : Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Botox over den neste femårs-perioden – dersom Botox fortsatt dekkes av folketrygden.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Pasienter for kohorten som starter behandlingen i år 1	3 857	3 086	2 468	1 975	1 580
Pasienter for kohorten som starter behandlingen i år 2	0	1 057	846	676	541
Pasienter for kohorten som starter behandlingen i år 3	0	0	1 057	846	676
Pasienter for kohorten som starter behandlingen i år 4	0	0	0	1 057	846
Pasienter for kohorten som starter behandlingen i år 5	0	0	0	0	1 057
Totalt	3 857	4 143	4 371	4 554	4 700

Dersom Botox ikke får refusjon videre, blir det en gradvis utfasing av eksisterende pasienter som får individuell stønad i dag. For å estimere denne utfasingen, har Legemiddelverket tatt utgangspunkt i samme antagelser som over, dvs. 3 500 pasienter i år 0 og at 80 % fortsetter hvert år etter dette. Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Botox de fem neste årene dersom Botox ikke lenger dekkes av folketrygden til nye pasienter er presentert i Tabell 7.

Tabell 7: Antall pasienter som er forventet å bli behandlet med Botox over den neste femårs-perioden – dersom Botox IKKE dekkes av folketrygden

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Botox	2 800	2 240	1 792	1 434	1 147

Budsjettvirkning

Legemiddelverkets estimerte budsjettvirkninger er presentert i Tabell 8. For årlige legemiddelkostnader per pasient, legger Legemiddelverket til grunn de samme legemiddelprisene som i Tabell 3, men inkludert mva. Dette gir en legemiddelutgift for Botox per pasient per år på 17 838 kr (maks AUP inkl. mva). Legemiddelverket er enige med Allergan i at det er rimelig å ta hensyn til at ikke alle pasientene starter på behandlingen ved starten av året. Legemiddelverket har derfor brukt Allergan sin antagelse om at pasientene i snitt får 2,5 injeksjoner det første året med Botox-behandling. Dette gir en legemiddelutgift per pasient det første året på 10 299 kr (maks AUP inkl. mva).

Tabell 8: Forventet budsjettvirkning på Folketrygdens legemiddelbudsjett av Botox ved kronisk migrene.

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Botox (botulinumtoksin type A) får fortsatt stønad etter § 3	60 832 073	65 926 569	70 002 165	73 262 641	75 871 023
Botox (botulinumtoksin type A), stopper å få stønad etter § 3	49 946 030	39 956 824	31 965 459	25 572 368	20 457 894
Budsjettvirkning av anbefaling	10 886 043	25 969 744	38 036 705	47 690 274	55 413 129

Konklusjon budsjettkonsekvenser for folketrygdens legemiddelbudsjett:

Basert på data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med Botox (botulinumtoksin type A) vil ha en total årlig budsjettkonsekvens på 55 millioner NOK inkl. mva. i det femte budsjettåret. Budsjettberegningene er usikre og forenklede.

Legemiddelverkets totalvurdering

Legemiddelverket mener at blåreseptforskriften § 1b om alvorlig sykdom og behov for langvarig behandling er oppfylt for pasienter med kronisk migrene.

Legemiddelverket vurderer at ressursbruken ved behandling med BtA står i et rimelig forhold til nytten for pasienter som har forsøkt minst tre tidligere profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet, jf. legemiddelforskriften § 14-5. Pasienter med medikamentoverforbrukshodepine (MOH) må ha gjennomført medikamentavvenning. Behandlingen må evalueres etter to til tre behandlingssykluser, og avsluttes ved manglende effekt. Behandlingen bør initieres av spesialist, men kan følges opp i primærhelsetjenesten. Dette er i tråd med vilkårene for individuell stønad til CGRP-hemmere, bortsett fra tid for evaluering, som skjer etter 12 uker for CGRP-hemmere og etter 24-36 uker for BtA.

Legemiddelverket vurderer at budsjettvirkningen for folketrygdens legemiddelbudsjett ved å innføre BtA til behandling av aktuelle pasienter er under Legemiddelverkets fullmaktsgrense, jf. legemiddelforskriften § 14-7.

Det følger av legemiddelforskriften § 14-8 at Legemiddelverket skal fatte vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon ved betydelig risiko for forskrivning utenfor refusjonsvilkårene eller der det av andre grunner er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet. Legemiddelverket vurderer at det både foreligger betydelig risiko for foreskrivning utenfor refusjonsvilkårene, samt at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av legemidlet.

Legemiddelverket vurderer at det er betydelig risiko for forskrivning av BtA utenfor refusjonsvilkårene, av følgende grunner:

- Kronisk migrene er en diagnose som ikke kan stilles ved objektive målinger hos legen, men er basert på at pasienten rapporterer om hodepine i ≥ 15 dager per måned hvorav minst 8 dager med migrene. Videre skal pasientene ha forsøkt minst tre tidligere profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet, og pasienter med MOH må ha gjennomført medikamentavvenning for å oppfylle refusjonsvilkårene. Dette er en begrenset gruppe innenfor den totale migrenepopulasjonen og det er derfor en risiko for at migrenepasienter som ikke oppfyller vilkårene kan få Botox på blå resept.
- BtA (Botox) har markedsføringstillatelse til flere bruksområder enn migrene, som ved muskelspasmer, urinlekkasje og kraftig svetting i armhulene (aksillær hyperhidrose).
- Botox er mest kjent for allmenheten som kosmetisk behandling (rynkebehandling). Noen pasienter kan derfor ønske BtA på blå resept til annen bruk enn ved kronisk migrene.
- Kontroller utført av Helfo viser at legemidler i noen tilfeller blir forskrevet på blå resept i strid med regelverket. Helfo kontrollerte forskrivning av testosteron på blå resept i 2017 (17). Utvalget av leger som ble kontrollert var basert på vurdering av risiko for feil. Kontrollen avdekket brudd på refusjonsvilkårene for 16 (76 %) av 21 forskrivninger. Denne kontrollen var blant annet basert på risikoen ved at testosteron blir brukt som

prestasjonsfremmende middel, og kan være relevant å se hen til med tanke på at BtA blir brukt som kosmetisk behandling.

Legemiddelverket vurderer at det er behov for særlig kontroll av forskrivning og bruk av BtA, av følgende grunner:

- Det er behov for at legen aktivt vurderer og bekrefter at vilkårene om kronisk migrene, antall hodepinedager, tidligere behandlinger og eventuell medikamentavvenning er oppfylt før BtA forskrives på blå resept.
- Behandling med BtA ved muskelspasmer, urinlekkasje og hyperhidrose er ikke metodevurdert, og det er derfor ikke kjent om BtA er kostnadseffektiv behandling ved disse tilstandene. Helsedirektoratet har bestilt en metodevurdering av Botox ved primær aksillær hyperhidrose, men dokumentasjon til hurtig metodevurdering er foreløpig ikke levert av Allergan.
- Folkestrygden yter ikke stønad til kosmetisk behandling (rynkebehandling).

For å sikre at forskrivningen av BtA blir i tråd med vilkårene for refusjon blir det derfor fattet vedtak om avslag på forhåndsgodkjent refusjon. I slike tilfeller kan Helfo vurdere om det skal ytes stønad etter søknad for den enkelte pasient, jf. blåreseptforskriften § 3.

Klage

Vedtaket kan påklages til Helse- og omsorgsdepartementet. Klagen sendes Statens legemiddelverk. Frist for å klage er 3 uker fra det tidspunkt underretning om vedtaket er kommet frem til dere. For nærmere informasjon om klageretten, se [melding om rett til å klage](#) over forvaltningsvedtak.

Publisering

Statens legemiddelverk vil publisere refusjonsvedtaket/ refusjonsrapporten på våre nettsider: www.legemiddelverket.no.

Statens legemiddelverk vil imidlertid ikke publisere opplysninger som anses for å være forretningshemmeligheter etter taushetspliktbestemmelsen i legemiddeloven § 30:

"Enhver som i medhold av stilling eller verv etter loven får kjennskap til drifts- eller forretningshemmelighet skal med de begrensninger som følger av hans gjøremål etter loven, tie med det han slik får vite."

[Retningslinjer om taushetsplikt i forbindelse med metodevurderinger](#) er publisert på Statens legemiddelverk sine nettsider.

Statens legemiddelverk ber på dette grunnlag om deres tilbakemelding med hensyn til om vedtaket må anses for å inneholde forretningshemmeligheter. I så fall ber vi om en redegjørelse for hvilke opplysninger dette er, og en begrunnelse om hvorfor det vil være av konkurransemessig betydning å hemmeligholde opplysningene. Vi ber om at deres tilbakemelding er oss i hende senest tre uker etter mottak av dette vedtaket.



Med vennlig hilsen
STATENS LEGEMIDDELVERK

Hallstein Husbyn
enhetsleder

Kirsti Hjelme
lagleder

Vennlig hilsen
Statens legemiddelverk

Dokumentet er elektronisk godkjent og har derfor ikke håndskrevne signaturer.

Vedlegg:

- Vedlegg 1 Innspill til metodevurdering fra Lars S. Stovner 20.02.2020
- Vedlegg 2 Innspill til metodevurdering fra Kamaljit Kaur 24.02.2020
- Vedlegg 3 Metodevurdering av Botox - utkast til gjennomlesning av Lars S. Stovner
- Vedlegg 3a. Refusjonsvedtak gjennomlest av Lars J. Stovner
- Vedlegg 4 Metodevurdering av Botox - utkast til gjennomlesning Kamaljit Kaur
- Vedlegg 4b. Refusjonsvedtak gjennomlest av Kamaljit Kaur

Mottaker:
Advokatfirma DLA Piper Norway DA

Kopi: Helse- og omsorgsdepartementet
Hesledirektoratet v/avdeling for legemiddel- og tannhelserefusjon
Helseøkonomiforvaltningen
Helseklage

Referanser

1. Norsk Helseinformatikk AS. Migrene 2018 [Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/hodepine/migrene/migrene2/#behandling>].
2. Arnold M. Headache classification committee of the international headache society (ihs) the international classification of headache disorders. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
3. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby P, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine—revised report of an EFNS task force. European journal of neurology. 2009;16(9):968-81.
4. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Diener H-C, Lipton RB, Aurora SK, et al. Assessing clinically meaningful treatment effects in controlled trials: chronic migraine as an example. The Journal of Pain. 2015;16(2):164-75.
5. Statens Legemiddelverk. Preparatomtale Botox.
6. Stovner LJ, Linde M, Hagen K. Retningslinjer for Botox-behandling ved kronisk migrene. 2018.
7. European Headache Federation. EHF guideline for Treatment of Headache 2007 [Available from: https://ehf-org.org/wp-content/uploads/2013/12/JHP-suppl-S1-S47_by-Paolo.pdf].
8. Aurora S, Dodick DW, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. 2010;30(7):793-803.
9. Diener H, Dodick DW, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. 2010;30(7):804-14.
10. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. 2010;50(6):921-36.
11. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Adams AMJTjoh, pain. Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. 2018;19(1):13.
12. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti PJTjoh, pain. An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. 2019;20(1):26.
13. Frampton JE, Silberstein SJD. OnabotulinumtoxinA: a review in the prevention of chronic migraine. 2018;78(5):589-600.
14. Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, et al. Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. 2019;20(1):81.
15. Statens legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2: Itulazax (allergen av bjørkepollen) til behandling av voksne pasienter med moderat til alvorlig allergisk rhinitt og/eller konjunktivitt, induisert av pollen fra homologe grupper av bjørk.; 2020.
16. Statens Legemiddelverk. Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Aimovig (erenumab) til profylaktisk behandling av migrene. 2019.
17. Helfo. Forskrivning av testosteron på blå resept. Kontrollrapport 9-2016 2017 [Available from: https://www.helfo.no/om-helfo/analyse-og-kontrollrapporter-fra-helfo/analyse-og-kontrollrapporter/Helfo-Kontrollrapport%209-2016-Forskrivning%20av%20testosteron%20p%C3%A5%20bl%C3%A5%20resept.pdf/_attachment/inline/c26be28b-84e4-4c2f-8ec5-adcd0403234c:643778d814a4fd3de4507f2d22569bef634c08a8/Helfo-Kontrollrapport%209-2016-Forskrivning%20av%20testosteron%20p%C3%A5%20bl%C3%A5%20resept.pdf].