

Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2

Emgality (galcanezumab) til profylaktisk behandling av kronisk migrene

Vurdering av innsendt dokumentasjon

23.03.2020

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 Emgality (galcanezumab) etter forskrift av 28. juni 2007 nr. 814 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften) § 2.

Bakgrunn

Emgality er et legemiddel til forebygging av migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned. Nytte/risikoforholdet ved profylaktisk behandling av migrene er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse.

Emgality er en av flere CGRP-hemmere med samme indikasjon. Aimovig (erenumab) og Ajovy (fremanezumab) har tidligere blitt metodevurdert av Legemiddelverket og funnet kostnadseffektive med en prisrabatt for pasienter med kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) som har forsøkt tre eller flere andre profylaktiske behandlinger mot migrene uten å nå behandlingsmålet (TF3+)[1].

Legemiddelverkets vurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Eli Lilly på effekt og kostnader av Emgality ved behandling av TF3+ pasienter med kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned). Effekt og sikkerhet av Emgality er sammenlignet med Aimovig i en indirekte sammenligning av studier.

I pasientgruppen som har forsøkt minst tre tidligere behandlinger (TF3+) er det i tidligere metodevurdering anslått at om lag 10 000 pasienter vil kunne motta behandling med CGRP-hemmer hvert år i Norge, hvorav ca. 60 % av pasientene har kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) mens de øvrige har episodisk migrene (4-15 hodepinedager per måned).

Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Dokumentasjon av effekt og sikkerhet for Emgality som brukes i denne metodevurderingen er basert på studier hvor standard støttebehandling (SoC) er komparator. Dette innebærer i all hovedsak anfallskuperende behandling og symptomlindrende medikamenter.

Da det per i dag er to andre markedsførte CGRP-hemmere ved siden av Emgality; Aimovig (erenumab) og Ajovy (fremanezumab), hvorav førstnevnte allerede er i utstrakt bruk, anses det imidlertid at disse er de reelle komparatorene i norsk klinisk praksis. Innsendt dokumentasjon inkluderer en indirekte sammenligning mellom Emgality og Aimovig for pasienter med kronisk migrene som tidligere hadde feilet på minst 3 tidligere behandlinger (TF3+). Denne viser en trend i favør av Emgality, spesielt når det gjelder reduksjon i månedlige migrenedager sammenlignet med Aimovig 70mg, men det er ikke vist noen konsistent effektforskjell mellom Emgality og Aimovig på tvers av endepunkter eller Aimovigdoser. Få pasienter i TF3+-populasjonen fører til store konfidensintervaller for effektestimaterne, noe som kan forhindre at en eventuell forskjell i effekt blir oppdaget. Det er også små forskjeller i definisjonen av migrenedager mellom studiene, noe som gjør

resultatene vanskelige å tolke. Når det gjelder sikkerhet er dette i liten grad inkludert i den indirekte sammenligningen og informasjonen om bivirkninger i TF3+-populasjonen er sparsom. Overordnet viser den indirekte sammenligningen av sikkerhetsdata for Emgality og Aimovig vs. placebo, ingen vesentlige forskjeller i bivirkningsprofil eller frekvens.

Oppsummert kan det ikke konkluderes med at det er en forskjell i effekt mellom Emgality og Aimovig basert på de innsendte analysene. Til det er resultatene for inkonsistente. Det er heller ikke funnet vesentlige forskjeller i sikkerhetsprofilen mellom legemidlene.

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 kronisk migrene (TF3+) behandlet med standard støttebehandling (SoC) i en tidligere metodevurdering[1]. Absolutt prognosetap (APT) for kronisk migrene er ca. 11 QALY.

Kostnadseffektivitet

Legemiddelverket har vurdert nytten ved bruk av Emgality i forhold til den nytten behandling med Aimovig gir. Indirekte sammenligning har vist at Emgality var statistisk bedre til å redusere månedlige migrenedager sammenlignet med Aimovig 70mg, men ikke Aimovig 140mg. Det ser også ut til å være en trend som favoriserer Emgality fremfor Aimovig når det gjelder responsrate, men dette var ikke konsistent på tvers av Aimovigs to mulige doser og på tvers av forskjellige analyser. Det kan ikke konkluderes med at det er forskjell i effekt mellom Emgality og Aimovig basert på de innsendte analysene. Samtidig indikerer ingen av analysene at Emgality har dårligere effekt enn Aimovig. Basert på at Aimovig er funnet kostnadseffektiv hos denne pasientgruppen, vil også Emgality være kostnadseffektiv behandling gitt lik eller lavere pris.

Budsjettkonsekvenser

I metodevurdering av Aimovig ble det estimert at å behandle aktuelle pasienter med kronisk migrene med CGRP-hemmere 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+.

Budsjettkonsekvenser er estimert for alle CGRP-hemmere samlet.

Det er knyttet stor usikkerhet til dette budsjettanslaget.

Legemiddelverkets totalvurdering

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

Den indirekte sammenligningen mellom Aimovig og Emgality viser ingen konsistente forskjeller mellom behandlingene. Legemiddelverket mener derfor at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene, gitt at prisen for Emgality er lik eller lavere enn for Aimovig.

I metodevurderingen av Aimovig konkluderte Legemiddelverket med at merutgiftene for folketrygden ved å innføre CGRP-hemmere til maksimalpris ville overstige Legemiddelverkets fullmaktsgrense. I brev av 23. september 2019, ga derfor Helse- og omsorgsdepartementet Legemiddelverket og Sykehusinnkjøp i oppdrag å forhandle frem en løsning innenfor fullmaktsgrensen. Som et resultat av forhandlingene ble det inngått to refusjonskontrakter med CGRP-hemmere i desember 2019. Legemiddelverket legger til grunn at også nye CGRP-hemmere kan innføres innenfor fullmaktsgrensen under forutsetning av at prisene er like eller lavere enn allerede innførte alternativer.

Innholdsfortegnelse

FORORD	2
OPPSUMMERING.....	3
INNHOLDSFORTEGNELSE.....	6
LOGG.....	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 Problemstilling.....	9
1.2 Migrene	9
1.3 Alvorlighetsgrad og prognosetap	10
1.4 Profylaktisk behandling av kronisk migrene.....	11
1.4.1 Behandling med galcanezumab[8].....	11
1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis	11
1.4.3 Komparator	13
1.4.4 Behandling med erenumab[11]	13
2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT.....	15
2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier	15
2.2 Indirekte sammenligning av galcanezumab og erenumab i kronisk migrene TF3+ populasjonen	17
3 ØKONOMISK ANALYSE	32
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	33
5 OPPSUMMERING OG KONKLUSJON.....	34
REFERANSER.....	35

Logg

Legemidlets rettighetshaver	
Preparat:	Emgality
Virkestoff:	galcanezumab
Indikasjon:	Emgality er indisert som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned.
ATC-nr:	N02CD02
Saksbehandlingstid	
Dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	03-02-2020
Saksbehandling startet	07-02-2020
Opphold i saksbehandlingen	18 dager
Vedtak fattet	23-03-2020
Innstilling sendt til departementet	23-03-2020
Saksbehandlingstid:	23 dager
Saksutredere:	Ania Urbaniak Rita Hvalbye Christina Sivertsen
Kliniske eksperter:	Ikke konferert i denne metodevurderingen

Ordliste

Forkortelse	Betydning
APT	Absolutt prognosetap
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
CGPR-hemmer	kalsitonin gen-relatert peptid-hemmer (erenumab, fremanezumab og galcanezumab)
IKER	Inkrementell kostnadseffektivitetsratio
KM	Kronisk migrene
KI	Konfidensintervall
TF3+	Pasienter som ha forsøkt tre eller flere andre profylaktiske behandlinger mot migrene uten å nå behandlingsmålet
RR	Responstrate

1 Bakgrunn

1.1 Problemstilling

Galcanezumab (Emgality) har godkjent indikasjon som profylakse mot migrene hos voksne pasienter som har minst 4 migrenedager per måned. Legemiddelverket ferdigstilte i juni 2019 vurderingen av erenumab (Aimovig) til samme pasientgruppe[1]. I denne metodevurderingen ble det konkludert med at erenumab er kostnadseffektiv behandling til pasienter med kronisk migrene som har forsøkt tre eller flere forebyggende behandlinger uten å nå behandlingsmålet. I november 2019 ferdigstilte Legemiddelverket metodevurdering av fremanezumab (Ajovy) til samme pasientgruppe og konkluderte med at det ikke var vesentlige forskjeller i effekt og bivirkninger mellom fremanezumab og erenumab [2].

Ettersom fullmaktsgrensen er overskredet ble rapportene oversendt Helse- og omsorgsdepartementet. I statsbudsjettet for 2020 ble det ikke bevilget midler til å dekke folketrygdens utgifter til CGRP-hemmerne. Helse- og omsorgsdepartementet ba Statens legemiddelverk om å legge til rette for forhandlinger mellom Sykehusinnkjøp og leverandørene av CGRP-hemmere for å finne en løsning innenfor fullmaktsgrensen.

Prisforhandlinger for erenumab og fremanezumab er gjennomført av Sykehusinnkjøp, og Helfo kan gi individuell stønad på blå resept til erenumab fra 09-12-2019 [3] og til fremanezumab fra 19-12-2019[4]. Det er rimelig å inkludere galcanezumab i tilsvarende forhandlingsprosess, så fremt det kan dokumenteres at effekten mellom galcanezumab og erenumab ikke er vesentlig forskjellig.

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-årsalder [2]. 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[5].

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[6].

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[7, 8]. Det er altså et potensielt pasientgrunnlag på rundt 135 000-180 000 pasienter som faller innenfor godkjent indikasjon til CGRP-hemmerne. Det vil imidlertid ikke være alle av disse som er aktuelle for profylaktisk behandling, siden dette 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 profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet, og som dermed er aktuelle for behandling med en CGRP-hemmer.

I metodevurdering av erenumab [1] legges det til grunn at om lag 10 000 norske pasienter vil være aktuelle for behandling med en CGRP-hemmer, hvorav 60 % har kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) mens de resterende har episodisk migrene (4-15 hodepinedager per måned).

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 [9].

Legemiddelverket har ikke beregnet alvorlighetsgraden i denne metodevurderingen, men legger til grunn samme beregning som i den tidligere metodevurdering for erenumab [1].

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 (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) sammenlignet med Norges befolkning som helhet.

1.4 Profylaktisk behandling av kronisk migrene

1.4.1 Behandling med galcanezumab[10]

- **Indikasjon**
Galcanezumab er indisert for profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager hver måned. Denne metodevurderingen omfatter profylaktisk behandling av pasienter med kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) som tidligere har forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler uten å nå behandlingsmålet(TF3+).
- **Virkningsmekanisme**
Galcanezumab er et humanisert IgG4 monoklonalt antistoff som bindes til kalsitoningenerelatert peptid (CGRP), med høy affinitet og spesifisitet, og hindrer slik dens biologiske aktivitet. Forhøyede blodkonsentrasjoner av CGRP har blitt forbundet med migreaneanfall.
- **Dosering**
Den anbefalte dosen er 120 mg galcanezumab injisert subkutant en gang i måneden med en bolusdose på 240 mg som innledende dose. Behandlingsnytte bør vurderes 3 måneder etter oppstart av behandlingen. Beslutning om å fortsette behandlingen bør gjøres på individuell pasientbasis ved tre måneder, og deretter regelmessig. Etter opplæring kan pasienten selv administrere, dersom helsepersonell vurderer det som hensiktsmessig.
- **Bivirkninger**
De vanligste bivirkningene vist i de kliniske studiene var smerter og reaksjoner på injeksjonsstedet, vertigo, forstoppelse og kløe. De fleste reaksjonene var milde eller moderate.

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Europeiske retningslinjer for behandling av migrene [11] 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 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 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[11]. For pasienter som har kronisk migrene vil en reduksjon av månedlige migrenedager på 30 % være klinisk relevant[12].

For pasienter som mottar profylaktisk behandling er det ifølge de faglige retningslinjer[5] 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. 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
Topiramat (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 kroniske, sterke smerter
Venlafaxin (selektiv, serotonin reopptakshemmer – SSRI)	Ingen	Hvit resept
Onabotulinumtoksin type A (Botox)	Symptomlindring hos voksne som oppfyller kriteriene for kronisk	Hvit resept eller individuell refusjon (under metodevurdering)

	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	Behandlingstilbudet når det kommer til Botox varierer betraktelig i ulike deler av landet.
--	--	--

Det kliniske fagmiljøet er enige om at CGRP-hemmere, til tross for en bred førstelinjeindikasjon, i første omgang vil være et alternativ til pasienter som ikke kommer i mål med alternativene oppgitt over. 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. 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).

Legemiddelverket vurderte i sin metodevurdering at profylaktisk behandling med erenumab til pasienter med kronisk migrene (≥ 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 med migrene) som tidligere har feilet på minst tre behandlinger er kostnadseffektivt med tilbudt rabattert pris. Så fremt effekten mellom erenumab og galcanezumab ikke dokumenteres å være forskjellig, vil det samme gjelde også for galcanezumab, gitt sammenlignbart prisnivå. På bakgrunn av dette er det erenumab som nå er den mest relevante komparatoren for galcanezumab.

1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er erenumab.

1.4.4 Behandling med erenumab[13]

- **Indikasjon**
Erenumab har godkjent indikasjon til forebyggende behandling av migrene hos voksne som har minst 4 migredager hver måned. Legemiddelverket har metodevurdert profylaktisk behandling av pasienter med kronisk migrene som fra tidligere har forsøkt tre eller flere profylaktiske legemidler (TF3+).
- **Virkningsmekanisme**
Erenumab er et fullt humant antistoff mot kalsitonin-gen-relatert-peptid (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.

2 Dokumentasjon for å vise relativ effekt

Det finnes ikke effekt- og sikkerhetsdata fra direkte sammenlignende studier mellom galcanezumab og erenumab. Dokumentasjon av relativ effekt baserer seg derfor på en indirekte sammenligning (ITC) av studier.

En systematisk litteraturgjennomgang ble gjennomført i oktober 2019 for å identifisere alle fase 2 og 3 randomiserte kontrollerte studier av galcanezumab og erenumab (70 mg og 140 mg) i profylakse av episodisk og kronisk migrene hos pasienter med en tidligere forebyggende behandlingssvikt.

2.1 Oversikt over relevante, innsendte studier

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

- REGAIN (NCT02614261, I5Q-MC-CGAI) [14-16] - en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3-studie av galcanezumab hos pasienter med kronisk migrene utført av 121 utprøvere ved 116 studiesteder i 12 land i Europa, Sør-Amerika, Asia og USA. I den 3-måneders, dobbeltblinde behandlingsfasen ble pasienter som oppfylte alle kriterier, randomisert 2: 1: 1 til behandling med placebo eller galcanezumab 120 mg / måned eller 240 mg / måned. Pasienter som ble randomisert til 120 mg-dosen fikk en bolusdose på 240 mg (2 injeksjoner på 120 mg hver) ved første injeksjon.
- CONQUER (NCT03559257, I5Q-MC-CGAW) [17, 18] - en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 3b-studie av galcanezumab hos pasienter med episodisk migrene med eller uten aura eller kronisk migrene, og som hadde feilet på behandling med 2 til 4 kategorier av *standard-of-care* forbyggende migrenemidler de siste 10 årene. CONQUER ble utført av 65 utprøvere ved 64 studiesteder i Europa og USA. I den 3-måneders dobbeltblinde behandlingsfasen ble pasienter som oppfylte alle kriterier, randomisert 1: 1 til behandling med galcanezumab 120 mg / måned eller placebo. Pasienter som ble randomisert til galcanezumab-armen, fikk en bolusdose på 240 mg, administrert som to injeksjoner på 120 mg hver ved første injeksjon.
- Studie 295 (NCT02066415; AMG334_20120295) [19, 20]- en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase 2-studie utført i 69 hodepine- og kliniske forskningssentre i Nord-Amerika (Canada og USA) og Europa. Studien undersøkte effekt og sikkerhet av erenumab 70 eller 140 mg hos voksne diagnostisert med kronisk migrene (med eller uten aura).

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Viktigste sekundære utfallsmål
REGAIN (NCT02614261, I5Q-MC-CGAI)	Voksne pasienter (18-65 år) med kronisk migrene som har feilet på 0-3 tidligere kategorier av profylaktiske behandlinger	Galcanezumab subkutan injeksjon, 240mg / måned eller 120 mg / måned med en 240 mg bolusdose ved første injeksjon	Placebo	Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall månedlige migrenehodepine dager (MHD) i løpet av den 3-måneders dobbeltblinde behandlingsperioden	Andel pasienter med minst 50 %, 75 % eller 100 % reduksjon i MHD (responstrate) Endring fra baseline i antall dager med akutt migrenebehandling per måned Helserelatert livskvalitet (QoL)
CONQUER (NCT03559257, I5Q-MC-CGAW)	Voksne pasienter (18-75 år) med behandlingsresistent migrene (kronisk eller episodisk), definert som tidligere forsøk med to til fire vanlige kategorier av legemidler for migreneforebygging uten å nå behandlingsmålet	Galcanezumab subkutan injeksjon, 120 mg / måned med en 240 mg bolusdose ved første injeksjon	Placebo	Gjennomsnittlig endring fra baseline i antall MHD i løpet av den 3-måneders dobbeltblinde behandlingsperioden i den totale populasjonen (pasienter med både kronisk og episodisk migrene)	Endring fra baseline i antall MHD (EM populasjon) Andel pasienter med minst 50 %, 75 % eller 100 % reduksjon i MHD (responstrate) QoL
Studie 295 (NCT02066415, AMG334_20120295)	Voksne pasienter (18-65 år) med kronisk migrene med eller uten aura som har feilet på 0-3 tidligere profylaktiske behandlinger (35 % hadde feilet på 3)	Erenumab subkutan injeksjon, 70 eller 140 mg, hver 4. uke	Placebo (standard støttebehandling)	Endring i antall migredager per måned (MMD) fra baseline til de siste fire ukene av den dobbeltblinde behandlingsfasen (uke 9-12)	Andel pasienter med minst 50 % reduksjon i MMD (responstrate) Endring fra baseline i antall dager med akutt migrenebehandling per måned Sikkerhet og tolerabilitet

2.2 Indirekte sammenligning av galcanezumab og erenumab i kronisk migrene TF3+ populasjonen

Sammenligning av inkluderte studier

For sammenligning av effektdata ble Bucher metoden for indirekte behandlingssammenligning (ITC) benyttet. Dette er en etablert metode for å utføre indirekte sammenligninger mellom par av behandlinger i situasjoner der behandlingene sammenlignes i randomiserte studier med en felles komparator, som placebo [12].

Den viktigste forutsetningen for å bruke Bucher metoden for ITC er at studiedesign og pasientegenskaper er tilstrekkelig sammenlignbare. Legemiddelverket har sammenlignet de kliniske studiene som er inkludert i innlevert ITC og vurdert om forskjeller i studiedesign kan ha medført skjevhet som favoriserte den ene CGRP-antagonisten fremfor den andre (Tabell 3).

Tabell 3 Sammenligning av studiedesign

	Galcanezumab, REGAIN (CGAI, chronic migraine) [14, 15] and CONQUER (CGAW, chronic and episodic migraine)[17, 18]	Erenumab, Study 295 (chronic migraine population) [19, 20]	Impact on ITC (as assessed by Legemiddelverket)
Mechanism of Action (MoA)	A humanised IgG4 monoclonal antibody that binds calcitonin gene-related <u>peptide</u> (CGRP)	The only fully human monoclonal antibody that potently binds in a competitive and reversible manner to the CGRP <u>receptor</u>	Different MoA. It is unclear whether MoA affects efficacy.
Trial design	REGAIN/CONQUER: Double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicentre phase 3 trials. In REGAIN, TF3+ population was analysed post hoc. In CONQUER, subgroups analyses were conducted according to the number of failed migraine preventive medication categories; two, three or four.	Double blind, placebo-controlled, multicentre (US/Europe) phase 2 study. TF3+ population was analysed post hoc.	Not identified
Stratification factors	REGAIN: CM patients were stratified by country and acute headache medication overuse. CONQUER: Patients were stratified by country and migraine attack frequency in the prospective baseline period (low frequency episodic, high frequency episodic, and chronic).	Region (North America vs. Europe), medication overuse (yes vs. no)	Patients were not stratified by number of previous lines of therapy. The impact is minimal if patient characteristics balanced (see discussion below).
Study phases	REGAIN: 3- to 45-day screening period, 1-month prospective baseline period, 3 months	Screening visit, a run-in period (28days), a 12-week DB	No

	<p>double-blind (DB) + 9 months open-label</p> <p>CONQUER: 3-30-day screening period, 30-40-days baseline, 3-months DB + 3 months open-label</p>	<p>treatment period, 12 weeks safety follow-up period</p>	
Randomised patients, Intention to treat (ITT) population	<p>REGAIN (chronic migraine patients): Placebo, n=558 Galcanezumab 120 mg, n=278 Galcanezumab 240 mg, n=277</p> <p>CONQUER (chronic and episodic migraine): Placebo, n=230 Galcanezumab 120 mg, n=232</p> <p>CONQUER (chronic migraine): Placebo, n=98 Galcanezumab 120 mg, n=95</p>	<p>ITT (chronic migraine patients): Placebo, n= 286, Erenumab 70mg, n=191, Erenumab 140mg, n=190</p>	No
Patients in TF 3+ subpopulation	<p>REGAIN: Placebo, n=103 Galcanezumab 120mg, n=36</p> <p>CONQUER: Placebo, n=43 Galcanezumab 120mg, n=43</p>	<p>Placebo, n= 98, Erenumab 70mg, n=66, Erenumab 140mg, n=65</p>	<p>The studies were not powered to detect an effect in the TF 3+ population. The effect estimates from REGAIN and CONQUER are more uncertain due to a lower sample size. High uncertainty of the estimates (i.e broad confidence intervals) makes it difficult to detect differences in effect between the studies.</p>
Inclusion criteria for Chronic Migraine patients	<p>REGAIN:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ICHD-3 (beta) diagnosis of CM - For ≥3 months, a history of ≥15 headaches per month, of which ≥8 have features of migraine, and ≥1 headache-free day per month - ≥15 headache days during the prospective baseline period, of which ≥8 are MHDs, and >1 headache-free day <p>Age 18-65, diagnosis of migraine with onset at or before age 50 years.</p> <p>Additional in CONQUER: Age 18-75 Documented failure following 2-4 pharmacological classes of migraine preventive medications in the last 10 years</p>	<p>Patients who experienced 15 or more headache days per month, with 8 or more migraine days per month.</p> <p>Age 18-65, diagnosis of migraine with onset at or before age 50 years. Participants were required to have migraine in each of the 3 months before screening</p>	<p>Inclusion criteria in terms of history of migraine are similar. Older patients were allowed in CONQUER as well as patients who are more heavily pretreated. See exclusion criteria below for comments.</p>

Exclusion criteria	<p>REGAIN excluded patients who had been unsuccessfully treated to ≥ 3 classes of migraine preventive treatments. However, as patients were allowed to have switched to other treatments within the same class, REGAIN included patients who had previously failed to three or more migraine preventive treatments.</p> <p>A post hoc <u>subgroup analysis</u> was performed on patients with ≥ 3 prior treatment failures.</p> <p>CONQUER excluded patients with >4 previous treatment categories.</p> <p>A <u>subgroup analysis</u> was performed patients who were unsuccessfully treated with ≥ 3 prior preventive migraine treatment categories</p>	<p>Patients were excluded if they had no therapeutic response to >3 preventive treatment categories</p> <p>A post hoc <u>subgroup analysis</u> was performed on patients with ≥ 3 prior treatment failures.</p>	<p>Patients in CONQUER potentially more heavily pretreated. In CONQUER, patients who previously failed on 2-4 classes of preventative medications were included, whereas in Study 295 patients were excluded if they had no therapeutic response to >3 preventive treatment categories. In REGAIN patients who had ≥ 3 preventative medication categories were excluded.</p>
Definition of failure to previous treatments	<p>REGAIN: Due to inadequate efficacy (that is, maximum tolerated dose for at least 2 months). Failure to respond due to tolerability <u>issues is not considered</u> a treatment failure.</p> <p>CONQUER: Due to inadequate efficacy (that is, maximum tolerated dose for at least 2 months) and/or safety/tolerability reasons.</p>	<p>1. Efficacy failure - Lack of efficacy as recorded by the investigator</p> <p>2. Tolerability failure - Poor or unacceptable tolerability as recorded by investigator</p>	<p>The definition of failure is based on class/category of preventative medication. The definition appears more similar for CONQUER and Study 295 (failure based on inadequate efficacy or tolerability) than in REGAIN (failure based on inadequate efficacy).</p> <p>Legemiddelverket accepts that subgroups used for the ITC included patients difficult to treat who failed on ≥ 3 previous treatments (i.e TF3+ population) and who might have tried even a higher than documented number of preventative treatments (but discontinued eg due to the tolerability issues or the failure was self-reported).</p>
Primary endpoint definition: monthly migraine days (MMDs)/ monthly migraine headache days (MHDs)	<p>Overall mean change from baseline in the number of monthly migraine headache days (MHDs) <u>during</u> the double-blind treatment period.</p>	<p>Mean change in monthly migraine days (MMDs) from baseline <u>to the last 4 weeks of the 12-week</u> double-blind treatment phase.</p>	<p>The definitions are different; the minimum duration of migraine headache of 30min was required for the primary endpoint in REGAIN/CONQUER vs 4h in Study 295. However, the</p>

	Migraine headache- defined according to ICHD-3 (beta) with the exception that a headache, with or without aura, required minimum duration of <u>30 min</u> rather than 4 h untreated in the original criteria.	Migraine defined according to ICHD-3 (beta)- a migraine headache (with or without aura) lasting for at <u>least 4 h continuously</u>	analysis of changes from baseline in MHDs according to the ICHD definition (with the exclusion of probable migraine days) in REGAIN substantially confirmed consistency of treatment effect independently of the definition of the primary endpoint [16]. See detailed discussion in the assessment section below. There is also a difference in the timing of measurement of the change in MMD/MHD. For the ITC in the TF3+ population, Eli Lilly has provided a sensitivity analysis where change from baseline to Month 3 is compared across the trials.
Analysis method for the MMD/MHD endpoint	REGAIN: <u>Mixed-effects repeated measures</u> (MMRM) analysis method includes treatment, country, acute headache medication overuse, concurrent preventive use, month, treatment × month, baseline, and baseline × month. CONQUER: as above, but without fixed effects of acute headache medication overuse, concurrent preventive use	A <u>linear mixed-effects model</u> includes treatment group, baseline value, stratification factor, scheduled visit, and the interaction of treatment group with a scheduled visit. Unstructured covariance matrix assumed.	There is a difference in the analysis method of the primary endpoint. However, it is more the inclusion of different time points, rather than analytical method itself that is of concern. For the ITC in the TF3+ population, Eli Lilly has provided a sensitivity analysis where change from baseline to Month 3 is compared across the trials.
Endpoint definition: 50% (or 75%) response rate	Proportion of patients with ≥50% (or ≥75%) reduction from baseline in monthly MHDs <u>across months 1–3</u>	At least a 50% (or 75%) reduction from baseline in monthly migraine <u>days in the last 4 weeks of the 12-week double-blind treatment phase</u> , calculated based on the following: if (change in monthly migraine days from baseline <u>to the last 4 weeks of the double-blind treatment phase</u>) *100/baseline monthly migraine days is less than or equal to – 50%	The definitions are different. For the ITC in the TF3+ population, Eli Lilly has provided a sensitivity analysis where response at Month 3 is compared across the trials.

Sammenligning av pasientkarakteristika

Pasientegenskaper for TF3 + -populasjonen er rapportert i begrenset grad. Det er enkelte små ubalanser når det gjelder alder og kjønn innenfor studiene, og pasienter i REGAIN og CONQUER er jevnt over noe eldre enn i Studie 295. Antall månedlige migrene-hodepine dager (MHD) ved baseline er stort sett likt, men månedlige migrenedager med akutt medisinerer er gjennomsnittlig høyere i galcanezumab-studiene. Eli Lilly oppgir at erenumab-studiene hadde strengere kriterier for bruk av akuttmedisin, noe som kan være med på å forklare dette. Til slutt er sykdomsvarigheten i placebo-armen i REGAIN i gjennomsnitt 2 år lenger enn i galcanezumab-armen.

Tabell 4 Baseline-demografi og kliniske egenskaper hos pasienter med ≥ 3 tidligere behandlingssvikt

Trials	Patient number	Age, years (mean, sd)	Female (n, %)	Disease duration years (sd)	Number of monthly migraine headache days ^a (mean, sd)	Monthly migraine days with acute medication [^] (mean, sd)
Galcanezumab						
REGAIN (CGAI)*						
Galcanezumab 120mg	36	44.1 (11.5)	32 (88.9)	23.9 (13.9)	20.4 (4.6)	17.3 (6.0)
Placebo	103	45.7 (11.0)	87 (84.5)	26.0(13.5)	19.7 (4.8)	16.4 (5.9)
CONQUER (CGAW)						
Galcanezumab 120mg						
Placebo						
Erenumab						
Study 295 (Ashina (2018))						
Erenumab 70mg	69	42.8 (11.5)	62 (89.9)	24.5(13.3)	18.9 (4.4)	11.0 (7.6)
Erenumab 140mg	65	44.1 (11.3)	59 (90.8)	24.6(11.9)	19.0 (4.7)	12.5 (6.1)
Placebo	98	42.4 (11.5)	72 (73.5)	24.8(13.2)	18.6 (4.3)	12.0 (7.1)

*subgroup analysis, ^abortive medication restricted to ergots and triptans only, NA - not available, SD - standard deviation

Legemiddelverkets vurdering av studiedesign og pasientkarakteristika

REGAIN, CONQUER og Studie 295 var alle dobbeltblindede studier med tre måneders varighet. Hovedforskjellen er definisjonen av det primære endepunktet; gjennomsnittlig endring fra baseline i antall månedlige migrene (hodepine) dager (MMD/MHD). I REGAIN, CONQUER og Studie 295 ble migrenehodepine definert i henhold til ICHD-3 (beta) med unntak av varighet. I REGAIN og CONQUER ble hodepine med eller uten aura registrert som en episode med en minimum varighet på 30 minutter, mens varigheten måtte være 4 timer ubehandlet i Studie 295 (i henhold til opprinnelige kriterier).

Eli Lilly hevder at minst 30 min varighet av hodepinen, slik en hodepineepisode er definert i CONQUER og REGAIN, er i tråd med klinisk praksis, da kliniske retningslinjer anbefaler at akuttbehandling administreres så snart migrenehodepinen inntreffer. Retningslinjer fra European Federation of Neurological Associations [21] gjør oppmerksom på at desto tidligere triptaner tas i forløpet, desto bedre er effektiviteten deres, og at de kan være mindre effektive hvis de tas for sent. Tilsvarende spesifiserer American Academy of Neurology retningslinjer [22] at migreaneanfall skal behandles raskt og konsekvent, og at "unntakelse av å bruke en effektiv behandling omgående kan øke smerter, funksjonshemming og virkningen av hodepinen." Basert på dette ble det i studiene ansett som hensiktsmessig å klassifisere hodepine med varighet så kort som 30 minutter som migrene, hvis den oppfyller de andre nødvendige kriteriene.

Legemiddelverket har sammenlignet MHD fra det primære endepunktet i REGAIN (basert på minimum 30min varighet) med MHD fra det sekundære endepunktet (ICHD MHD unntatt sannsynlig migrene). De publiserte resultatene fra den randomiserte totalpopulasjonen (ikke TF3 + spesifikk) indikerer at gjennomsnittlig endring fra baseline for hver behandlingsarm og forskjellen versus placebo er lik mellom de primære og sekundære endepunktene [16]. Etersom migrenen måtte vare lenger for å bli inkludert i analysen av det sekundære endepunktet, var endringen fra baseline i MHD mindre for det sekundære endepunktet. Forskjellen versus placebo for galcanezumab 120 mg (LS gjennomsnittlig endringsforskjell i MHD på -2,09 (95% KI: -2,92, -1,26)) i den primære analysen var numerisk mindre enn i den sekundære endepunktetsanalysen (-2,29 (-3.10, - 1.48)). Hvis det samme mønsteret gjelder for TF3 + -populasjonen, vil det være rimelig å forvente en større behandlingseffekt for ICHD MHD-endepunktet i REGAIN sammenlignet med det som er oppgitt. Legemiddelverket har ikke bedt om en oppdatert analyse med justerte definisjoner av migreaneanfall, da konklusjonene i ITCen sannsynligvis ikke vil påvirkes av dette.

Det var også forskjeller i tidspunktet for måling av endepunkter mellom studiene. I REGAIN og CONQUER ble respons målt gjennom 12 uker, mens den i 295-studien er basert på resultatene i uke 9-12. I base case bruker Eli Lilly tidspunktet for endepunkter som definert i den primære analysen i REGAIN og CONQUER, mens respons gjennom den tredje behandlingsmåned, som definert i 295-studien er levert som en sensitivitetsanalyse.

Sammenligningen av pasientegenskaper ble begrenset grunnet utilgjengelighet av disse for TF3 + -populasjonen i erenumab-studien. Blant de rapporterte karakteristikkene ble det observert noe ubalanse i og mellom studiene på grunn av manglende stratifisering av tidligere behandlingslinjer og en lav populasjonsstørrelse. Disse ubalansene var imidlertid ikke så uttalte at de gjorde en ITC via Butcher metoden uegnet.

Pasienter i CONQUER er potensielt kraftig forbehandlet med andre forebyggende alternativer. Studien inkluderte pasienter som tidligere hadde forsøkt 2-4 klasser forebyggende legemidler uten å nå behandlingsmålet, mens Studie 295 ekskluderte pasienter dersom de ikke hadde hatt noen terapeutisk respons på > 3 forebyggende behandlingsskategorier. Pasienter i REGAIN er tilsynelatende minst forbehandlet da de som hadde forsøkt ≥3 kategorier av forebyggende medisiner ble ekskludert. Samtidig er definisjonen på terapivikt forskjellig mellom studiene, og det er dermed vanskelig å avgjøre om den tidligere behandlingshistorikken påvirker utfallet. Legemiddelverket anerkjenner at undergruppene som inngår i ITCen inkluderte pasienter som var vanskelige å behandle, som hadde forsøkt ≥ 3 tidligere behandlingsskategorier (dvs. TF3 + -populasjonen) uten å nå behandlingsmålet, og som også kan ha prøvd et enda større antall forebyggende behandlinger enn dokumentert (men avbrutt f.eks. på grunn av toleranseproblemer eller selvrapporert terapivikt).

Totalt sett vurderer Legemiddelverket at studiene og pasientkarakteristikkene er tilstrekkelig overlappende til å kunne gjennomføre en ITC ved bruk av Bucher metoden.

Resultater for effekt

Analyser av effekt ble utført av Eli Lilly for studier i både kronisk migrene (KM) og episodisk migrene (EM), og blant pasienter som hadde sviktet på henholdsvis minst to eller minst tre tidligere forebyggende migrenebehandlinger. Forespørselen fra Legemiddelverket gjaldt effekten av galcanezumab sammenlignet med erenumab ved KM med et spesifikt fokus på pasientpopulasjonen som ikke hadde respondert på minst tre tidligere behandlinger (TF3+ populasjon) eller var

kontraindisert for annen tilgjengelig behandling. Derfor presenterer denne rapporten resultatene som er spesifikke for denne underpopulasjonen.

Resultatene inkludert i Bucher analysen var:




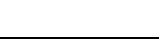
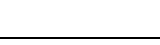

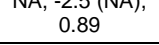
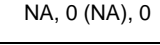
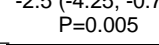
- forskjell i absolutt endring fra baseline i antall månedlige migrenedager (MMDs)¹ for aktiv behandling versus placebo
- 50% og 75% responsrate (RR), definert som andelen pasienter som oppnår henholdsvis minst 50% eller 75% reduksjon i MMD fra baseline.

Base case analyser ble utført ved bruk av estimatene for effekt basert på den primære endepunktdefinisjonen (endring fra baseline / respons over 3 måneder i REGAIN / CONQUER vs i den tredje måneden (uke 9-12) i Studie 295). En sensitivitetsanalyse som belyser endring fra baseline til måned 3 på tvers av studier ble også levert.

Resultatene av base case analysene er presentert i Tabell 5-Tabell 10. Effekten av galcanezumab versus placebo var lik mellom REGAIN og CONQUER med hensyn til 50 % responsrate (RR) og MMD. 75 % RR endepunktet ble ikke analysert for TF3 +- populasjonen i REGAIN. Galcanezumab og erenumab var statistisk signifikant bedre enn placebo med hensyn til reduksjon i MMD og andel pasienter med 50 % respons. Bare erenumab 140 mg, ikke erenumab 70 mg eller galcanezumab, var statistisk signifikant bedre enn placebo med hensyn til andel pasienter som oppnådde 75 % respons.

ITC-resultatene viser at galcanezumab var statistisk signifikant bedre til å redusere MMD sammenlignet med erenumab 70 mg, men ikke erenumab 140 mg. Oddsen (eller risikoen) for å oppnå 50 % RR var numerisk (men ikke statistisk signifikant) større for galcanezumab enn for erenumab (begge doser). Tilsvarende er oddsen (risikoen) for å oppnå 75 % RR også numerisk (men ikke statistisk signifikant) høyere for galcanezumab sammenlignet med erenumab 70 mg, men ikke erenumab 140 mg.

Tabell 5 Base case analyse for KM TF 3+- populasjonen: Endring fra baseline i antall MMD- Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 70 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test	Control	Mean Difference (95% CI)
		N, Mean(SD), SE	N, Mean(SD), SE	
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	36, -5.64 (5.82), 0.97	102, -0.39 (7.68), 0.76	-5.25 (-7.67, -2.83)
CONQUER				
Pooled data				
FE Meta-analysis				
RE Meta-analysis				
tau ² /DL/				
I ² [%]				
Test of heterogeneity: Q (df)				
Study 295	Erenumab_70 vs. Placebo	NA, -2.5 (NA), 0.89	NA, 0 (NA), 0	-2.5 (-4.25, -0.75) P=0.005
FE ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_70			

¹ MMD ble brukt i Studie 295, månedlige dager med migrenehodepine (MHD) ble brukt i CONQUER og REGAIN. Se diskusjon om definisjonen av endepunktene ovenfor.

RE ITC

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator: DerSimonian-Laird; FE – Fixed Effect; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; RE – Random Effect; a negative mean difference in the change from baseline favors galcanezumab 120mg, ITC- indirect treatment comparison

Tabell 6 Base case analyse for KM TF 3+- populasjonen: Endring fra baseline i antall MMD- Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 140 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test	Control	Mean Difference (95% CI)
		N, Mean(SD), SE	N, Mean(SD), SE	
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	36, -5.64 (5.82), 0.97	102, -0.39 (7.68), 0.76	-5.25 (-7.67, -2.83)
CONQUER				
Pooled data				
FE Meta-analysis /Inverse/				
RE Meta-analysis /Inverse/				
tau ² /DL/				
I ² [%]				
Test of heterogeneity: Q (df)				
Study 295	Erenumab_140 vs. Placebo	NA, -4.1 (NA), 0.89	NA, 0 (NA), 0	-4.1 (-5.85, -2.35) P<0.001
FE ITC				
RE ITC				

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator: DerSimonian-Laird; FE – Fixed Effect; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; RE – Random Effect; a negative mean difference in the change from baseline favors galcanezumab 120mg, ITC- indirect treatment comparison

Tabell 7 Base case analyse for KM TF3+- populasjonen : 50% eller større reduksjon i MMD - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 70 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test	Control	Odds Ratio	Risk Ratio	Risk Difference
		n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	11/36 (30.6)	7/102 (6.9)	5.97 (2.1, 16.98)	4.45 (1.87, 10.61)	0.24 (0.08, 0.4)
CONQUER						
Pooled data						
FE Meta-analysis /MH/						
RE Meta-analysis /MH/						
tau ² /DL/						
I ² [%]						
Test of heterogeneity: Q (df)						
Study 295	Erenumab_70 vs. Placebo	23/69 (33.3)	15/98 (15.3)	2.77 (1.32, 5.82) P=0.007	2.18 (1.23, 3.86) P=0.008	0.18 (0.05, 0.31) P=0.007
FE ITC						
RE ITC						

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator: DerSimonian-Laird; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; FE – Fixed Effect; MH - pooling method: Mantel-Haenszel; RE – Random Effect; OR – Odds Ratio: an OR higher than 1 favors galcanezumab 120mg, ITC- indirect treatment comparison

Tabell 8 Base case analyse for KM TF3+- populasjonen : 50% eller større reduksjon i MMD - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 140 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test n/N (%)	Control n/N (%)	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
REGAIN CONQUER	Galcanezumab_120 vs. Placebo	11/36 (30.6)	7/102 (6.9)	5.97 (2.1, 16.98)	4.45 (1.87, 10.61)	0.24 (0.08, 0.4)
Pooled data						
FE Meta-analysis /MH/						
RE Meta-analysis /MH/						
tau ² /DL/ I ² [%]						
Test of heterogeneity: Q (df)						
Study 295	Erenumab_140 vs. Placebo	25/65 (38.5)	15/98 (15.3)	3.46 (1.65, 7.27) P=0.001	2.51 (1.44, 4.39) P=0.001	0.23 (0.09, 0.37) P=0.001
FE ITC RE ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_140					

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator: DerSimonian-Laird; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; FE – Fixed Effect; MH - pooling method: Mantel-Haenszel; RE – Random Effect; OR – Odds Ratio: an OR higher than 1 favors galcanezumab 120mg, ITC- indirect treatment comparison

Tabell 9 Base case analyse for KM TF3+- populasjonen : 75% eller større reduksjon i MMD - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 70 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test n/N (%)	Control n/N (%)	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
CONQUER	Galcanezumab_120 vs. Placebo					
Study 295	Erenumab_70 vs. Placebo	8/69 (11.6)	4/98 (4.1)	3.08 (0.89, 10.68) P=0.076	2.84 (0.89, 9.06) P=0.078	0.08 (-0.01, 0.16) P=0.084
ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_70					

ITC- indirect treatment comparison

Tabell 10 Base case analyse for KM TF3+- populasjonen : 75% eller større reduksjon i MMD - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 140 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test n/N (%)	Control n/N (%)	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
CONQUER	Galcanezumab_120 vs. Placebo					
Study 295	Erenumab_140 vs. Placebo	15/65 (23.1)	4/98 (4.1)	7.05 (2.22, 22.38) P<0.001	5.65 (1.96, 16.28) P=0.001	0.19 (0.08, 0.3) P<0.001
ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_140					

ITC- indirect treatment comparison

Resultatene fra sensitivitetsanalysen med justerte tidspunkter for måling av endepunkter er presentert nedenfor. Galcanezumab-effekten over placebo var numerisk større i CONQUER enn i REGAIN. Likevel er konklusjonene fra denne ITCen lik basecase. Galcanezumab var statistisk signifikant bedre i å redusere MMD enn erenumab 70 mg, men ikke erenumab 140 mg. Videre viser galcanezumab en numerisk, men ikke statistisk signifikant fordel fremfor erenumab 70 mg når det gjelder 50 % og 75 % responsrate. Forskjellen er mindre for sammenligningen av galcanezumab og erenumab 140 mg.

Tabell 11 Sensitivitetsanalyse for KM TF 3+- populasjonen: Endring fra baseline i antall MMD ved måned 3- Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 70 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test	Control	Mean Difference (95% CI)
		N, Mean(SD), SE	N, Mean(SD), SE	
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	34, -5.26 (6.76), 1.16	100, -0.31 (8.4), 0.84	-4.95 (-7.76, -2.14)
CONQUER				
Pooled data				
FE Meta-analysis /Inverse/				
RE Meta-analysis /Inverse/				
tau ² /DL/				
I ² [%]				
Test of heterogeneity: Q (df)				
Study 295	Erenumab_70 vs. Placebo	NA, -2.5 (NA), 0.89	NA, 0 (NA), 0	-2.5 (-4.25, -0.75) P=0.005
FE ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_70			
RE ITC				

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator: DerSimonian-Laird; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; FE – Fixed Effect; MH - pooling method: Mantel-Haenszel; RE – Random Effect

Tabell 12 Sensitivitetsanalyse for KM TF 3+- populasjonen: Endring fra baseline i antall MMD ved måned 3- Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 140 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test	Control	Mean Difference (95% CI)
		N, Mean(SD), SE	N, Mean(SD), SE	
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	34, -5.26 (6.76), 1.16	100, -0.31 (8.4), 0.84	-4.95 (-7.76, -2.14)
CONQUER				
Pooled data				
FE Meta-analysis /Inverse/				
RE Meta-analysis /Inverse/				
tau ² /DL/				
I ² [%]				
Test of heterogeneity: Q (df)				
Study 295	Erenumab_140 vs. Placebo	NA, -4.1 (NA), 0.89	NA, 0 (NA), 0	-4.1 (-5.85, -2.35) P<0.001
FE ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_140			
RE ITC				

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator: DerSimonian-Laird; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; FE – Fixed Effect; MH - pooling method: Mantel-Haenszel; RE – Random Effect

Tabell 13 Sensitivitetsanalyse for KM TF3+- populasjonen : 50% eller større reduksjon i MMD ved måned 3 - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 70 mg via Placebo

Trial		Test	Control	Odds Ratio	Risk Ratio	Risk Difference
		n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	9/34 (26.5)	9/100 (9)	3.64 (1.31, 10.14)	2.94 (1.27, 6.8)	0.17 (0.02, 0.33)
CONQUER						
		Pooled data				
		FE Meta-analysis /MH/				
		RE Meta-analysis /MH/				
		tau2 /DL/ I2 [%]				
		Test of heterogeneity: Q (df)				
Study 295	Erenumab_70 vs. Placebo	23/69 (33.3)	15/98 (15.3)	2.77 (1.32, 5.82) P=0.007	2.18 (1.23, 3.86) P=0.008	0.18 (0.05, 0.31) P=0.007
FE ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_70					
RE ITC						

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator; DerSimonian-Laird; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; FE – Fixed Effect; MH - pooling method: Mantel-Haenszel; RE – Random Effect; OR – Odds Ratio: an OR higher than 1 favors galcanezumab 120mg, ITC- indirect treatment comparison

Tabell 14 Sensitivitetsanalyse for KM TF3+- populasjonen : 50% eller større reduksjon i MMD ved måned 3 - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 140 mg via Placebo

Trial		Test	Control	Odds Ratio	Risk Ratio	Risk Difference
		n/N (%)	n/N (%)	(95% CI)	(95% CI)	(95% CI)
REGAIN	Galcanezumab_120 vs. Placebo	9/34 (26.5)	9/100 (9)	3.64 (1.31, 10.14)	2.94 (1.27, 6.8)	0.17 (0.02, 0.33)
CONQUER						
		Pooled data				
		FE Meta-analysis /MH/				
		RE Meta-analysis /MH/				
		tau ² /DL/ I ² [%]				
		Test of heterogeneity: Q (df)				
Study 295	Erenumab_140 vs. Placebo	25/65 (38.5)	15/98 (15.3)	3.46 (1.65, 7.27) P=0.001	2.51 (1.44, 4.39) P=0.001	0.23 (0.09, 0.37) P=0.001
FE ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_140					
RE ITC						

CI – Confidence Interval; DL - tau estimator; DerSimonian-Laird; Inverse - pooling method: Inverse variance weighting; FE – Fixed Effect; MH - pooling method: Mantel-Haenszel; RE – Random Effect; OR – Odds Ratio: an OR higher than 1 favors galcanezumab 120mg, ITC- indirect treatment comparison

Tabell 15 Sensitivitetsanalyse for KM TF3+- populasjonen : 75% eller større reduksjon i MMD ved måned 3 - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 70 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test n/N (%)	Control n/N (%)	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
CONQUER	Galcanezumab_120 vs. Placebo					
Study 295	Erenumab_70 vs. Placebo	8/69 (11.6)	4/98 (4.1)	3.08 (0.89, 10.68) P=0.076	2.84 (0.89, 9.06) P=0.078	0.08 (-0.01, 0.16) P=0.084
ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_70					

ITC- indirect treatment comparison

Tabell 16 Sensitivitetsanalyse for KM TF3+- populasjonen : 75% eller større reduksjon i MMD ved måned 3 - Galcanezumab 120 mg vs. Erenumab 140 mg via Placebo

Trial	Comparison	Test n/N (%)	Control n/N (%)	Odds Ratio (95% CI)	Risk Ratio (95% CI)	Risk Difference (95% CI)
CONQUER	Galcanezumab_120 vs. Placebo					
Study 295	Erenumab_140 vs. Placebo	15/65 (23.1)	4/98 (4.1)	7.05 (2.22, 22.38) P<0.001	5.65 (1.96, 16.28) P=0.001	0.19 (0.08, 0.3) P<0.001
ITC	Galcanezumab_120 vs. Erenumab_140					

ITC- indirect treatment comparison

Legemiddelverkets vurdering

REGAIN og CONQUER har hver for seg få pasienter i TF3+ gruppen. Dette er en utfordring ettersom brede konfidensintervaller (KI) gjør det er vanskelig å avdekke en eventuell forskjell mellom galcanezumab og erenumab. Å samle resultatene i en metaanalyse bedret presisjonen, og kunne godtas i dette tilfellet grunnet lignende studiedesign mellom studiene. Eli Lilly presenterer to estimater; den ene via en *fixed effect* (FE) metaanalyse, den andre via en *random effects* (RE) metaanalyse. Estimater for galcanezumab-effekt versus placebo påvirkes i liten grad av dette. Når variansparameteren mellom studier (τ^2) er null, blir en RE-modell i praksis en FE-modell. I sensitivitetsanalysene for 50 % responsrate-endeponktet, hvor variabiliteten mellom REGAIN og CONQUER var større, var KI-ene bredere rundt galcanezumab-effekten sammenlignet med placebo i RE-metaanalysen. Dette skyldes at RE metaanalyser tilfører en ekstra variabilitet mellom studiene som FE metaanalyser ikke gjør. Valget av en metode fremfor en annen bør være styrt av grad av likhet i studiepopulasjonene. I dette tilfellet kan det antas at REGAIN og CONQUER estimerer den samme effektstørrelsen, og følgelig kan FE-metaanalyseresultater være akseptable. Generelt var konklusjonene fra ITC upåvirket av valg av metode.

ITC-resultatene var like mellom base case og sensitivitetsanalyser. Galcanezumab var statistisk signifikant bedre til å redusere MMD sammenlignet med erenumab 70 mg, men ikke erenumab 140 mg. Det ser også ut til å være en trend som favoriserer galcanezumab fremfor erenumab når det gjelder odds ratio og risiko ratio med RR-endeponktet, men dette var ikke konsistent på tvers av erenumabs to mulige doser og på tvers av forskjellige analyser. Risikodifferansen i responsrate (RR), som anses som mer klinisk relevant enn odds ratio og risiko ratio, var liten for 50 % og 75 % RR endeponktene.

Samlet viser ikke resultatene noen konsistent effektforskjell mellom galcanezumab og erenumab i KM TF3 + -populasjonen. Samtidig er det ingen av analysene som indikerer at effekten av galcanezumab er dårligere enn av erenumab.

Legemiddelverket har også gjennomgått ITC-resultater for subpopulasjonen med kronisk migrene som var behandlet med minst to tidligere forebyggende medisiner (ikke vist her) for å sjekke robustheten til konklusjonene. Analysene var basert på de samme studiene; CONQUER, REGAIN og Studie 295 men subpopulasjonene var naturlig nok større. Sensitivitetsanalysene basert på måned 3 viser samme mønster i 50 % eller 75 % responsrate som i TF3 + -populasjonen.

Resultater for sikkerhet

Når det gjelder sikkerhet er det begrensede data tilgjengelig både for erenumab og galcanezumab. Studiene har kort varighet (12 uker), og det er ikke rapportert sikkerhet spesifikt for den pasientgruppen denne metodevurderingen gjelder (TF3+). Bivirkningsprofilen avdekket i studiene er litt forskjellig mht. hvilke bivirkninger som oppstår, men sammenlignbar for de to legemidlene. Eli Lilly konkluderer i sin innlevering med at sikkerhetsprofilen er sammenlignbar. Noen flere pasienter som ble behandlet med galcanezumab opplevde smerter på injeksjonsstedet (omtrent 10 % vs omtrent 5 %) i henhold til preparatomtalen[10, 13]. Smerten avtok i løpet av en time for de fleste pasienter med begge virkestoffer. Muskelkramper ble registrert blant noen få pasienter behandlet med erenumab (2 % ved 140 mg dosering), men ikke hos pasienter som fikk galcanezumab. Motsatt opplevde en liten andel av pasientene som mottok galcanezumab, vertigo (1,2 % ved 240 mg dosering), noe som ikke var registrert for erenumab. Forstoppelse og kløe forekom i tilsvarende rater i studiene av begge legemidler. Det samme gjaldt utviklingen av antistoffer i den dobbeltblinde 12 ukers studieperioden. Bivirkningene forbundet med begge legemidler var milde til moderate, og en sammenlignbar liten andel av pasientene avsluttet behandlingen grunnet bivirkninger i studiene av begge legemidler.

Legemiddelverkets vurdering

Det foreligger begrensede tilgjengelige data for sikkerhet i pasientpopulasjonen med kronisk migrene som helhet, og ingen spesifikk informasjon om sikkerhet i TF3+ gruppen. Legemiddelverket vurderer at galcanezumab og erenumab har få, relativt milde og sammenlignbare bivirkninger. Den indirekte sammenligningen som er levert viser heller ingen vesentlige forskjeller i bivirkningsprofil eller frekvens.

Med bakgrunn i virkemekanismen foreligger det en økt teoretisk potensiell risiko for å utvikle kardiovaskulære tilstander da erenumab og galcanezumab hemmer effekten av CGRP og demper vasodilatasjon. Det er ikke oppdaget spesifikke sikkerhetssignaler for pasienter med kardiovaskulære risikofaktorer i dataene som foreligger. Imidlertid er disse dataene basert på et begrenset antall pasienter og svært kort behandlingsvarighet.

Konklusjon indirekte sammenligning

Målet med denne metodevurderingen er å sammenligne og evaluere tilgjengelig dokumentasjon for effekten av forebyggende behandling med virkning mot CGRP (inkludert galcanezumab og erenumab), ved å bruke Bucher metoden til ITC. Dessuten er det foretatt en oppsummering og en indirekte sammenligning av tilgjengelige sikkerhetsdata for de respektive behandlingene. Denne evalueringen fokuserte på en underpopulasjon av pasienter med kroniske migrene som ikke hadde

respondert på minst tre tidligere behandlinger (dvs. TF3+ populasjon) eller at tilgjengelig behandling var kontraindisert.

De inkluderte studiene, REGAIN, CONQUER og Studie 295, ble identifisert via et systematisk litteratursøk. Studiene var tilstrekkelig like med tanke på design og pasientegenskaper for å utføre en ITC. Totalt sett indikerer effektresultatene (endring i antall dager med migrene per måned og responsrate) ikke konsistente forskjeller mellom galcanezumab og erenumab i denne pasientpopulasjonen. Samtidig er det ingen av analysene som indikerer at effekten av galcanezumab er dårligere enn av erenumab.

Overordnet viser den indirekte sammenligningen av sikkerhetsdata for galcanezumab og erenumab vs. placebo, ingen vesentlige forskjeller i bivirkningsprofil eller frekvens. De rapporterte bivirkningene er primært identifisert fra studier med kun 12 ukers varighet av behandling. Det foreligger dermed usikkerhet med hensyn på sjeldne bivirkninger og bivirkninger som fremkommer etter lang tids behandling.

3 Økonomisk analyse

Eli Lilly har levert en kostnadsminimeringsanalyse. Gjennom den indirekte sammenligningen er det sannsynliggjort at det ikke er konsistente forskjeller mellom effekt og bivirkningsprofil for galcanezumab og erenumab, se kapittel 2. Forutsetningen for en kostnadsminimeringsanalyse er dermed oppfylt.

I kostnadsminimeringsanalysen er det kun legemiddelkostnader det er relevant å sammenligne. Øvrige kostnader vil være like for galcanezumab og erenumab.

Legemiddelverket har ikke gjort noen vurdering av kostnadene forbundet med legemidlene. Å sammenligne prisene på AUP-nivå er ikke hensiktsmessig ettersom legemidlene ikke er kostnadseffektive til den prisen. Prisnivået på legemidlene vil framkomme i forhandlingene som utføres av Sykehusinnkjøp.

Basert på at erenumab er funnet kostnadseffektiv til den aktuelle pasientgruppen, vil også galcanezumab være kostnadseffektiv behandling gitt lik eller lavere pris.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

I metodevurdering av Aimovig [1] ble det estimert at å behandle aktuelle pasienter med kronisk migrene med CGRP-hemmere 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+.

Budsjettkonsekvenser er estimert for alle CGRP-hemmere samlet, og Legemiddelverket har derfor ikke gjort egne beregninger for Emgality.

Det er knyttet stor usikkerhet til dette budsjettanslaget.

5 Oppsummering og konklusjon

Legemiddelverket har i denne metodevurderingen kun vurdert hvorvidt effekt og bivirkningsprofil er tilnærmet like for galcanezumab og erenumab. Ettersom det ikke er funnet konsistente forskjeller vil prioriteringskriteriene som ble vurdert å være oppfylt for erenumab, også være oppfylt for galcanezumab så lenge prisen er lik eller lavere enn for erenumab.

Prisnivå er ikke ferdig forhandlet på tidspunkt for ferdigstillelse av denne metodevurderingen og beslutning om innføring på forhåndsgodkjent refusjon er derfor ikke tatt på nåværende tidspunkt.

Metodevurderingen kan legges til grunn for at Eli Lilly kan inngå forhandlinger med Sykehusinnkjøp for Emgality på like vilkår som Novartis for Aimovig.

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

Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten hensyntatt tilstandens alvorlighet samt usikkerhet i analysen og budsjettvirkningene gitt at prisen for galcanezumab er lik eller lavere enn erenumab.

Budsjettvirkninger for folketrygdens legemiddelbudsjett for å innføre CGRP-hemmere til maksimalpris er over Legemiddelverkets fullmaktsgrense. Beslutning om innføring på forhåndsgodkjent refusjon for galcanezumab beror derfor på prisforhandlinger som gjennomføres av Sykehusinnkjøp.

Statens legemiddelverk, 23-03-2020

Hallstein Husbyn
Enhetsleder

Saksutredere
Ania Urbaniak
Rita Hvalbye
Christina Sivertsen

Referanser

1. Statens Legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Aimovig (erenumab) til profylaktisk behandling av migrene*. 2019.
2. Statens Legemiddelverk, *Hurtig metodevurdering ved forhåndsgodkjent refusjon §2 - Ajovy (fremanezumab) til profylaktisk behandling av kronisk migrene*. 2019.
3. Helsedirektoratet, *Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten - erenumab*. 2019.
4. Helsedirektoratet, *Vedlegg 1 til § 5-14 legemiddellisten - fremanezumab*. 2019.
5. Norsk Helseinformatikk AS. *Migrene*. 2018; Available from: <https://nevrologi.legehandboka.no/handboken/sykdommer/hodepine/migrene/migrene2/#behandling>.
6. Arnold, M., *Headache classification committee of the international headache society (ihs) the international classification of headache disorders*. *Cephalalgia*, 2018. **38**(1): p. 1-211.
7. 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.
8. 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.
9. Lovdata, *Forskrift om legemidler, Legemiddelforskriften*.
10. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Emgality*. 2019.
11. 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.
12. 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.
13. Statens Legemiddelverk, *Preparatomtale Aimovig*. 2018.
14. Detke, H.C., et al., *Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study*. *Neurology*, 2018. **91**(24): p. e2211-e2221.
15. Ruff, D.D., et al., *Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure*. *Cephalalgia*, 2019. **39**(8): p. 931-944.
16. EMA, *Emgality CHMP assessment report*. 2018.
17. Mulleners WM, K.B., Lainez MJ, *A randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: double-blind results from the CONQUER study*. . Abstract presented at: International Headache Congress, Dublin, 5–8 Sep 2019 [IHC-OR-042], 2019.
18. Eli Lilly. *A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine (CONQUER)*. 2019; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03559257>.
19. Ashina, M., et al., *Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Cephalalgia*, 2018. **38**(10): p. 1611-1621.
20. Tepper, S., et al., *Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial*. *Lancet Neurol*, 2017. **16**(6): p. 425-434.
21. Evers, S., et al., *EFNS guideline on the drug treatment of migraine--revised report of an EFNS task force*. *Eur J Neurol*, 2009. **16**(9): p. 968-81.
22. Silberstein, S.D., *Practice parameter: evidence-based guidelines for migraine headache (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2000. **55**(6): p. 754-62.