

Refusjonsrapport – Migard / Tigreat (frovatriptan) tabletter, for behandling av migrene

1 Oppsummering

Formål: Å vurdere Migard / Tigreat (frovatriptan) for pliktmessig refusjon etter forskrift av 18. april 1997 nr. 330 om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler og spesielt medisinsk utstyr (blåreseptforskriften) § 9 pkt 36 bokstav b).

Indikasjon det er søkt refusjon for:

Akutt behandling av hodepinefasen av migreaneanfall med eller uten aura.

Bakgrunn:

Migrene er en anfallshodepine der de enkelte anfall vanligvis varer 4–72 timer. Hodepinen er oftest moderat til sterk (dvs. hemmer eller forhindrer normal aktivitet), ensidig, pulserende, og den forverres gjerne ved moderat fysisk aktivitet. Det skal også være ledsagerfenomener, enten kvalme, brekninger eller lys- og lydskyhet.

Minst 10 prosent av befolkningen har hatt migrene i løpet av siste år. Over to tredjedeler av disse er kvinner. Migrene forekommer hos ca. 2 prosent av barn i førskolealder, økende til nærmere 10 prosent i puberteten. Gutter blir ofte kvitt sin migrene i voksen alder, mens jenter oftest beholder den. Migrenediagnosen er rent klinisk og bygger vesentlig på pasientens beskrivelse. Det skilles mellom migrene uten aura og migrene med aura. Dessuten finnes noen mer sjeldne former.

Frovatriptan er en 5HT₁-reseptoragonist (triptan). Det finnes i dag flere triptaner på det norske markedet (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan og eletriptan). Triptaner har en karkontraherende effekt på kranielle arterier og hemmende effekt på smerteimpulser formidlet gjennom trigeminusnerven. De benyttes i første rekke når behandling med ikke-opioide analgetika og NSAIDs ikke fører frem. Denne type legemidler har meget god effekt ved migrene og har mindre alvorlige bivirkninger enn ergotaminene, men er kostbare. I motsetning til ergotaminene har triptanene effekt også om de tas et stykke ut i forløpet av migreaneanfallet, men de hjelper ikke om de tas for tidlig, f.eks. i aurfasen før smerten setter inn. Midlene kan tas på ny ved tilbakefall av migrenen etter noen timer, men det ansees ikke indisert å ta ny dose om det første inntak av legemiddel i adekvat dosering ikke hjelper.

Resultat:

Effekten av frovatriptan 2,5 mg ble undersøkt i tre placebokontrollerte studier, hvorav den ene også benytter sumatriptan 100 mg som aktivt sammenligningspreparat. Frovatriptan har signifikant bedre effekt enn placebo 2 og 4 timer etter dosering. Raten på tilbakefall innen 24 timer etter dosering var også lavere for frovatriptan sammenlignet med placebo. Sumatriptan har signifikant bedre effekt enn frovatriptan 2 og 4 timer etter dosering. Etter 6 timer er responsratene like, mens 12 og 24 timer etter dosering er responsratene for frovatriptan noe høyere enn for sumatriptan (ikke signifikante forskjeller). Studiene tyder på at behandling med frovatriptan fører til færre

Brev stiles til Statens legemiddelverk. Vennligst oppgi vår referanse.

bivirkninger enn behandling med sumatriptan, og at raten for tilbakefall 24 timer etter dosering er lavere for frovatriptan (ikke signifikante forskjeller).

Refusjonssøker foretar en kostnad-effekt-analyse der effekten av frovatriptan sammenlignes med effekten av sumatriptan. Utgangspunktet for analysen er at effekten av frovatriptan innsetter noe senere enn effekten av sumatriptan, men at frovatriptan har en lavere tilbakefallsrate og bedre effekt enn sumatriptan 24 timer etter dosering.

Vedtak:

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med frovatriptan er kostnadseffektiv behandling av migrene.

Statens legemiddelverk vedtar at frovatriptan (Migard / Tigreat) innvilges midlertidig refusjon etter § 9 pkt 36, bokstav b) for indikasjonen:

Akutt behandling av hodepinefasen av migreaneanfall med eller uten aura.

Vedtaket er begrenset til å gjelde til 2007-11-01. På oppdrag fra Legemiddelverket gjennomfører Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten for tiden en kunnskapsoppsummering der tilgjengelig dokumentasjon for de ulike triptanene skal oppsummeres. Denne er forventet ferdigstilt rundt årsskiftet 2006-2007. Når resultatene fra kunnskapsoppsummeringen foreligger, vil Legemiddelverket ta stilling til hvert enkelt triptans status i refusjonssystemet.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Innholdsfortegnelse

1 OPPSUMMERING	1
INNHALDSFORTEGNELSE.....	3
2 SØKNADSLOGG.....	4
3 INTRODUKSJON/BAKGRUNN.....	4
3.1 BESKRIVELSE AV DET UNDERLIGGENDE HELSEPROBLEM	4
3.2 EKSISTERENDE BEHANDLINGSMULIGHETER	5
4 BEHANDLING MED FROVATRIPTAN (MIGARD / TIGREAT)	6
4.1 INNLEDNING.....	6
4.2 DOSERING	7
4.3 EFFEKTSTUDIER	7
4.4 BIVIRKNINGER	9
5 EN LEGEMIDDELØKONOMISK ANALYSE AV FROVATRIPTAN (MIGARD / TIGREAT).....	11
5.1 REFUSJONSSØKNADENS MODELL- OG METODEAPPARAT	11
5.1.1 Endepunkter og utforming av analysen	11
5.2 HELSEEFFEKTER, HELSEGEVINST VED VURDERTE BEHANDLINGSALTERNATIV	13
5.3 STUDIENS KOSTNADSPERSPEKTIV	13
5.4 KOSTNADER.....	13
5.4.1 Direkte kostnader.....	14
5.4.2 Indirekte kostnader	14
5.4.3 Kostnader inkludert i de ulike analysene.....	14
5.4.4 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingsalternativer.....	15
5.4.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet.....	16
5.5 SENSITIVITETSANALYSE.....	16
6 DISKUSJON	16
6.1 GENERELT.....	16
6.2 AKTUELLE KANDIDATER FOR BEHANDLING MED FROVATRIPTAN (MIGARD / TIGREAT).....	16
6.3 KLINISK DOKUMENTASJON AV FROVATRIPTAN (MIGARD / TIGREAT)	16
6.4 LEGEMIDDELVERKETS VURDERING AV DEN HELSEØKONOMISKE ANALYSEN	17
6.4.1 Sammenligningsgrunnlag	17
6.4.2 Kostnader.....	17
6.4.3 Sensitivitetsanalyse	17
6.4.4 Dosering	18
6.4.5 Priser på de ulike preparatene	18
6.4.6 Effektdokumentasjon.....	18
6.4.7 Bivirkninger	19
6.4.8 ICER-verdiene	19
6.4.9 Diversifisert pasientgruppe.....	19
6.5 OPPSUMMERING.....	19
7 KONKLUSJON	20
8 REFERANSER.....	21

2 Søknadslogg

Refusjonssøker:	Menarini O.L S.A. 1, Avenue del la Gare L-1611 Luxembourg
Preparat:	Migard / Tigreat
Virkestoff:	Frovatriptan
Indikasjon:	Akutt behandling av hodepinefasen av migreaneanfall med eller uten aura.
ATC-nr:	N02CC07
Søknadsprosess:	Søknad mottatt Statens legemiddelverk: 2006-01-11 Saksbehandling startet: 2006-01-18 Vedtak fattet: 2006-09-22 Saksbehandlingstid: 247 dager

3 Introduksjon/Bakgrunn

3.1 Beskrivelse av det underliggende helseproblem

Migrene er en anfallshodepine der de enkelte anfall vanligvis varer 4–72 timer. Hodepinen er oftest moderat til sterk (dvs. hemmer eller forhindrer normal aktivitet), ensidig, pulserende, og den forverres gjerne ved moderat fysisk aktivitet. Det skal også være ledsagerfenomener, enten kvalme, brekninger eller lys- og lydskyhet [1]. Flimmerskotom¹ er det vanligste aurasymptomet², men parestesier³ og afasi⁴ forekommer. Auraen skal ikke vare mer enn én time (typisk er 5–25 minutter). Den skal utvikle seg gradvis i løpet av minst 5 minutter (synsforstyrrelse eller parestesier) og komme innen én time før hodepine, men hodepinen kan komme først eller utebli helt.

Minst 10 prosent av befolkningen har hatt migrene i løpet av siste år. Dette utgjorde om lag 460 000 personer i Norge. To tredjedeler av disse er kvinner. Migrene forekommer hos ca 2 prosent av barn i førskolealder, økende til nærmere 10 prosent i puberteten. Gutter blir ofte kvitt sin migrene i voksen alder, mens jenter oftest beholder den. Migrenediagnosen er rent klinisk og bygger vesentlig på pasientens beskrivelse. Migrene er en anfallsvis opptredende hodepine, og det skilles mellom migrene uten aura og migrene med aura. Dessuten finnes noen mer sjeldne former [1]. Man skal være oppmerksom på at migrene og spenningshodepine ofte forekommer hos en og samme pasient («blandingshodepine»), og at behandlingen for disse to hodepineformer er forskjellig.

¹ Lysglimt eller andre synsfenomener og bortfall av en del av synsfeltet.

² Aura: forvarsel.

³ Unormale følelsesfølelser (sticking, prikking, brennende følelse og lignende).

⁴ Manglende taleevne eller evne til å forstå ord.

Arvelige faktorer spiller nok en vesentlig rolle, og i patogenesen er både vaskulære og nevrogene mekanismer viktige. Mye tyder på at selve migreanfallet utløses fra hjernestammen, mens auraen er knyttet til en langsomt spredende bølge i hjernebarken av først økt, og så redusert, nevronaktivitet ledsaget av tilsvarende forandringer i blodgjennomstrømmingen. Videre synes det å være en aktivering av det «trigeminovaskulære systemet» som fører til at hodets arterier dilateres (utvides). Smertesignaler føres sentralt via den kaudale trigeminuskjerne til thalamus og cortex, der smerten oppfattes. I løpet av anfallet skjer en gradvis sensitivisering av nevroner både perifert og sentralt, hvilket kan forklare at pasientene blir overfølsomme for en mengde ulike stimuli. En rekke faktorer kan utløse migrene, som stress, menstruasjon, alkohol/vin, uregelmessig søvn og uregelmessige måltider, samt visse matsorter. Hormonelle forhold er viktige, f.eks. blir mange kvinner verre under menstruasjon og ved bruk av p-piller, og bedre under graviditet og etter menopausen.

Diagnosen er vanligvis ikke vanskelig om man kjenner kriteriene. I enkelte tilfeller kan man være i tvil i forhold til tensjonshodepine eller tilstander som gir økt intrakranielt trykk (tumor eller idiopatisk intrakraniell hypertensjon). Aura kan mistolkes som TIA⁵, som i sin tur også kan ledsages av hodepine. Utredning med cerebral CT eller MR og dopplerundersøkelse av precerebrale kar kan være indisert i enkelte tvilstilfeller [1].

3.2 Eksisterende behandlingsmuligheter

Ikke-medikamentelle tiltak inkluderer forsøk på å unngå eller redusere anfallsutløsende faktorer som nevnt over. Seponering av p-piller kan overveies [1].

Behandling med legemidler

Valg av legemiddel er avhengig av mange faktorer, og det er vanskelig å angi en enkel og kortfattet behandlingsstrategi. Ikke-opioide analgetika som paracetamol og acetylsalisylsyre bør være førstevalg. Disse legemidlene har i de fleste tilfeller god effekt og lite bivirkninger, de er billige og lett tilgjengelige. Hvis ikke disse gir tilstrekkelig effekt, kan andre ikke-steroide antiinflammatoriske midler prøves. I alvorligere tilfeller vil det bli aktuelt å forskrive selektive 5HT₁-reseptoragonister (triptaner). Ergotamin kan være et alternativ når anfallene kommer sjelden, har lang varighet og når triptanene ikke har god nok effekt. Ved usikker migreediagnose, hyppige anfall eller hvis det er vanskelig å skille mellom migrene og spenningshodepine, bør ergotamin og triptaner unngås, da det er fare for feilbruk eller misbruk med bivirkninger og legemiddelutløst hodepine som følge. Hos barn er migreanfallene ofte kortvarige, men om behandling er nødvendig, bør man holde seg til paracetamol og acetylsalisylsyre. Sumatriptan nesenspray har vist effekt hos ungdom og er godkjent for aldersgruppen 12 til 17 år [1].

Triptaner

Triptaner bør forsøkes når analgetika/NSAID⁶ ikke har tilstrekkelig effekt. Denne type legemidler har meget god effekt ved migrene og har mindre alvorlige bivirkninger enn

⁵ Transitorisk iskemisk anfall: forbigående tilstand med blodmangel.

⁶ Ikke-steroide antiinflammatoriske midler.

ergotaminene, men er kostbare. I motsetning til ergotaminene har triptanene effekt også om de tas et stykke ut i forløpet av migreaneanfallet, men de hjelper ikke om de tas for tidlig, f.eks. i aurafasen før smerten setter inn. Midlene kan tas på ny ved tilbakefall av migrenen etter noen timer, men det ansees ikke indisert å ta ny dose om det første inntak av legemiddel i adekvat dosering ikke hjelper. Triptaner må ikke brukes sammen med ergotamin, og det må gå en viss tid både før og etter inntak av ergotamin. Triptaner bør heller ikke tas mer enn 10 dager i måneden på grunn av fare for å utvikle legemiddelutløst hodepine. De triptaner som per i dag finnes på det norske markedet, regnes for å være nokså likeverdige i effekt og bivirkningsprofil, men naratriptan synes å ha en mer beskjeden effekt og mindre bivirkninger enn de øvrige. Det kan derfor forsøkes om et av de andre triptanene ikke kan tas på grunn av bivirkninger som for eksempel brystmerter [1]

Profylakse (sykdomsforebygging)

Ved to eller flere migreaneanfall i måneden kan anfallsprofylakse (forebyggende behandling med legemidler) være indisert, særlig hvis anfallene er langvarige eller responderer dårlig på akuttbehandling. Generelt bør man starte med en lav dose og øke gradvis for å unngå bivirkninger. Hvert legemiddel bør prøves ut i minst 2 måneder, såfremt ikke bivirkningene er uakseptable. Man anser effekten som god dersom anfallshyppigheten eller dager med hodepine per måned reduseres til under det halve. Dersom et legemiddel ikke virker, bør pasienten få tilbud om å prøve minst ett legemiddel til. Anfallsprofylaksen bør seponeres om det ikke er oppnådd tilfredsstillende effekt etter 2–3 måneder. Selv om effekten er god, bør man prøveseponere etter 6–12 måneder for å vurdere om legemidlene fortsatt er nødvendige. Seponering bør skje gradvis over 1–2 uker for å unngå å utløse hodepine pga. for rask nedtrapping [1].

4 Behandling med frovatriptan (Migard / Tigreat)

4.1 Innledning

Frovatriptan er en 5HT₁-reseptoragonist (triptan). Det finnes i dag flere triptaner på det norske markedet (sumatriptan, zolmitriptan, rizatriptan, almotriptan, naratriptan og eletriptan).

Indikasjon

Akutt behandling av hodepinefasen av migreaneanfall med eller uten aura.

Virkningsmekanisme

Frovatriptan er en selektiv agonist for 5-HT-reseptorer, som viser høy affinitet til 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-bindingssteder ved radioligandanalyser og viser potente agonisteffekter på 5-HT_{1B}- og 5-HT_{1D}-reseptorer i funksjonelle bioanalyser. Den viser uttalt selektivitet for 5-HT_{1B/1D}-reseptorer og har ingen signifikant affinitet til 5-HT₂-, 5-HT₃-, 5-HT₄-, 5-HT₆-, α -adrenoreseptorer eller histaminreseptorer. Frovatriptan har ingen signifikant affinitet til bindingssteder for benzodiazepiner.

Frovatriptan antas å virke selektivt på ekstracerebrale, intrakraniale arterier og dermed hemme den kraftige dilatasjonen av disse karene ved migrene. Ved klinisk relevante konsentrasjoner ga frovatriptan konstriksjon av humane isolerte cerebrolarterier med liten eller ingen effekt på isolerte humane koronararterier.

Aktuelle pasienter

Frovatriptan vil være aktuell å benytte i den samme pasientgruppen som de eksisterende orale triptanene. Det tar lengre tid for frovatriptan å nå full effekt, målt mot sumatriptan. På den annen side tyder dokumentasjonen på at frovatriptan kan ha en noe mer langvarig effekt, og en lavere frekvens av tilbakefall. Legemiddelverket antar derfor at frovatriptan først og fremst kan være et alternativ for pasienter som har anfall som utvikler seg langsomt og som er plaget med tilbakefall.

4.2 Dosering

Voksne (18 til 65 år)

Den anbefalte dosen av frovatriptan er 2,5 mg. Dersom hodepinen kommer tilbake etter en første lindring, kan en ny dose tas, forutsatt at det går minst 2 timer mellom de to dosene. Total døgndose skal ikke overskride 5 mg per dag.

Barn og ungdom (under 18 år) og eldre (over 65 år)

Det foreligger ikke data for bruk av frovatriptan hos disse aldersgruppene. Frovatriptan anbefales derfor ikke til disse.

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. Frovatriptan er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

4.3 Effektstudier

Effekten av frovatriptan er vurdert i tre randomiserte, dobbeltblinde, parallellgruppestudier der i alt 2 676 pasienter deltok [2]. Den legemiddeløkonomiske analysen tar utgangspunkt i én av disse studiene (VML 251/96/09 [3]) der frovatriptan sammenlignes med sumatriptan og placebo. I tillegg er sikkerhet og tolerabilitet vurdert i en studie der frovatriptan sammenlignes med placebo og sumatriptan [4]. To studier som tar for seg dosering av frovatriptan [5] [6] inngår også i dokumentasjonsunderlaget for søknaden.

VML 251/96/09

I denne studien ble 2,5 mg frovatriptan sammenlignet med 100 mg sumatriptan og placebo. 1196 pasienter (Overvekt av kaukasiske kvinner. Alle i alderen mellom 18 og 69 år) ble randomisert, i forholdet 2:2:1, til behandling med henholdsvis frovatriptan, sumatriptan og

placebo. Studien ble foretatt i Europa, Australia og Sør Afrika. Pasientene tok en enkeltdose for behandling av migrene av grad 2 eller 3, og kunne ta en ytterligere dose av medikamentet dersom de opplevde tilbakefall innen 24 timer etter første dosering. Behandlingsperioden var 12 uker. Totalt tre anfall kunne behandles innen denne perioden med maksimalt to tabletter per anfall. Det første anfallet ble behandlet med enten frovatriptan, sumatriptan eller placebo. Administrasjonen var dobbeltblindet ved det første anfallet. For anfall 2 og 3 ble alle pasientene gitt frovatriptan (åpen administrasjon).

Primærendepunkter i VML 251/96/09 er:

- Andelen pasienter som oppnår fullstendig (grad 0)⁷ eller nesten fullstendig (grad 1) smertelindring 2 timer etter inntak av studiemedisinen, ved hodepine av moderat (grad 2) eller alvorlig (grad 3) grad før dosering.
- Andel pasienter som oppnår smertelindring 4 timer etter dosering og får tilbakefall innen 24 timer etter første dosering.

Sekundære endepunkter er andelen pasienter som oppnår smertelindring 4, 6, 12 og 24 timer etter første dosering, tid til første smertelindring etter første dosering, andel pasienter som 2, 4 og 6 timer etter første dosering oppnår fullstendig smertelindring (grad 0) og andel pasienter som har behov for ytterligere en dose studiemedisin ved tilbakefall.

Responsratene er gjengitt i tabellen nedenfor. Vi ser at sumatriptan har signifikant høyere responsrater 2 og 4 timer etter dosering med henholdsvis 47 prosent og 70 prosent for sumatriptan vs 37 prosent og 62 prosent for frovatriptan. Responsraten er den samme 6 timer etter dosering, og frovatriptan har en noe høyere responsrate 12 og 24 timer etter dosering, men disse resultatene er ikke signifikante. Vi ser også at frovatriptan har en lavere, men ikke signifikant, tilbakefallsrate (25 prosent vs 31 prosent). Frovatriptan har en signifikant høyere responsrate 2 og 4 timer etter dosering sammenlignet med placebo.

⁷ I studien fikk pasientene beskjed om å gradere hodepinen på en skala fra 0 til 3. 0 er ingen hodepine, 1 er mild hodepine der man kan opprettholde normalt aktivitetsnivå, 2 er moderat hodepine der normal aktivitet forstyrres, men det ikke er nødvendig å være sengeliggende, 3 er alvorlig hodepine der normal aktivitet må avbrytes, og det kan være nødvendig å være sengeliggende.

ITT observed:	VML 251	Sumatriptan	Placebo	V vs S	V vs P
Headache response: n (%)					
2 hours	160/438 (37%)	206/441 (47%)	51/225 (23%)	p<0.001	p<0.001
4 hours	242/388 (62%)	275/391 (70%)	65/202 (32%)	p=0.010	p<0.001
6 hours	253/338 (75%)	257/341 (75%)	80/178 (45%)	p=0.624	NT
12 hours	284/336 (85%)	281/337 (83%)	103/161 (64%)	p=0.878	NT
24 hours	351/407 (86%)	346/407 (85%)	160/206 (78%)	p=0.644	NT
Complete relief: n (%)					
2 hours	40/438 (9%)	80/441 (18%)	7/225 (3%)	p<0.001	NT
4 hours	122/388 (31%)	164/391 (42%)	19/202 (9%)	p=0.001	NT
6 hours	157/338 (46%)	188/341 (55%)	29/178 (16%)	p=0.012	NT
Time to first response (Attack 1)	3.7	2.8		p=0.081	NT
Recurrence rate*	611/242 (25%)	86/279 (31%)	20/65 (31%)	p=0.190	p=0.385
Time to recurrence: mean [SD]	13.7 [6.1]	14.2 [6.2]	8.2 [4.9]		

*Recurrence within 24 hours after response at 4 hours post first dose.
NT=not tested.

VML 251/96/06 og VML 251/96/07 [2]

Dette er to dobbeltblinde studier der pasienter ble randomisert i forholdet 2:1 til behandling med henholdsvis frovatriptan eller placebo. Totalt 1419 pasienter (ITT) deltok på sentere i USA og Nord Amerika. Primærendepunkt i VML 251/96/06 var responsrater 2 timer etter dosering, mens primærendepunkter i VML 251/96/07 var responsrater 2 og 4 timer etter dosering og 24-timers tilbakefallsrater. Responsratene 2 og 4 timer etter dosering var signifikant høyere for frovatriptan sammenlignet med placebo. Insidens av tilbakefall var relativt lav ved behandling med frovatriptan (10 prosent i studie VML 251/96/06 og 24 prosent i studie VML 251/96/07).

4.4 Bivirkninger

Frovatriptan er administrert til over 2700 pasienter i anbefalt dose på 2,5 mg, og de vanligste bivirkningene (<10 prosent) omfatter svimmelhet, tretthet, parestesi, hodepine og vaskulær rødming. Bivirkninger rapportert fra kliniske studier med frovatriptan har vært forbigående, generelt lette til moderate og har forsvunnet spontant. Noen av symptomene som ble rapportert som bivirkninger kan være migrenerelaterte symptomer.

Tabellen under viser alle bivirkninger som anses å være relatert til behandling med 2,5 mg frovatriptan og har forekommet hyppigere enn med placebo i de fire placebokontrollerte studiene. De er oppført etter fallende frekvens per organsystem.

Tabell 1 Bivirkninger ved behandling med frovatriptan

<i>Organsystem</i>	<i>Vanlige (>1/100, <1/10)</i>	<i>Mindre vanlige (>1/1000, <1/100)</i>	<i>Sjeldne (>1/10 000, <1/1000)</i>
<i>Sentrale og perifere nervesystem</i>	Svimmelhet, parestesi, hodepine, døsigheit, dysestesi, hypestesi	Tremor, hyperestesi, vertigo, ufrivillige muskelsammen- trekninger	Økt eller redusert muskeltonus, langsomme reflekser, tungeparalyse
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	Kvalme, munntørrhet, dyspepsi, buksmerter	Diaré, dysfagi, flatulens, forstoppelse	Betennelse i lepper, raping, uspesifikke gastrointestinale plager, gastroøsofageal refluks, hikke, øsofagospasme, mavesår, spyttkjertelsmerter, stomatitt, tannverk
<i>Generelle lidelser</i>	Tretthet, følelse av unormal kroppstemperatur, brystmerter	Smerter, asteni, feber	Bensmerter
<i>Psykiatriske lidelser</i>		Angst, søvnløshet, forvirring, nervøsitet, uro, konsentrasjons- vansker, eufori, depresjon, unormal tankevirksomhet, depersonalisasjon	Amnesi, forverret depresjon, endret drømmemønster, personlighetsforandring
<i>Vaskulære lidelser</i>	Rødme		
<i>Respirasjonsorganer</i>	Tetthet i svelget	Rhinitt, faryngitt, sinusitt, laryngitt	Hyperventilasjon
<i>Muskler og skjelett</i>	Skjelettsmerter	Ryggsmerter, artralgi, artrose, muskelsvakhet	
<i>Øyesykdommer</i>	Synsforstyrrelse		
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Økt svetting	Kløe	Urticaria
<i>Hjertesykdommer</i>	Palpitasjon	Takykardi	Bradykardi
<i>Sykdommer i øre og labyrint</i>		Tinnitus, øreverk, uspesifikke øresymptomer	Hyperakusi
<i>Spesielle sanseforstyrrelser</i>		Smaksforstyrrelse	
<i>Stoffskifte og ernæringsbetingede sykdommer</i>		Tørste, dehydrering	Hypokalsemi, hypoglykemi
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>		Hyppig vannlating, polyuri	Nokturi, nyresmerter, mørk urin
<i>Kardiovaskulære</i>		Hypertensjon	

<i>sykdommer generelt</i>			
<i>Blodsykdommer</i>			Neseblødning, Purpura
<i>Autonome nervesystem</i>			Synkope
<i>Sykdommer i lever- og galleveier</i>			Bilirubinemi
<i>Sekundærskader</i>			Påført skade
<i>Sykdommer i lymfatiske organer</i>			Lymfadenopati

I to åpne langtidsstudier var de observerte bivirkningene ikke forskjellige fra ovenstående.

5 En legemiddeløkonomisk analyse av frovatriptan (Migard / Tigreat)

I dette kapittelet vil vi presentere den legemiddeløkonomiske analysen slik den fremstår i søknaden. I kapittel 6 gir vi Legemiddelverkets vurdering av analysen.

5.1 Refusjonssøknadens modell- og metodeapparat

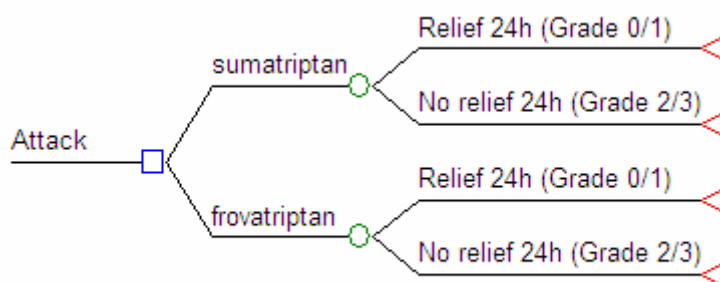
Refusjonssøker benytter en kostnad-effekt-analyse der man beregner en merkostnad per mereffekt som her er smertelindring. Frovatriptan (Migard / Tigreat) sammenlignes med sumatriptan (Imigran) som er det triptanet som forskrives mest i Norge. Effektratene i analysen er hentet fra en direkte sammenlignende studie mellom de to preparatene [3]. I studien blir frovatriptan 2,5 mg sammenlignet med sumatriptan 100 mg. Refusjonssøker tar utgangspunkt i at frovatriptans effekt innsetter senere enn sumatriptans effekt (sumatriptan har bedre virkning 2 og 4 timer etter dosering), men at frovatriptan har en lavere tilbakefallsrate og bedre effekt enn sumatriptan 24 timer etter dosering. Prisen på frovatriptan er lavere enn prisen på sumatriptan.

5.1.1 Endepunkter og utforming av analysen

Endepunkt i analysen er merkostnad (NOK) per mereffekt (smertelindring). Smertelindring måles ved andel pasienter som oppnår lindring (det vil si en overgang fra hodepine av grad 2 eller 3 til hodepine av grad 0 eller 1) ved ulike tidspunkter (2, 4 og 24 timer etter dosering). Den legemiddeløkonomiske analysen ser på kostnadene og helseeffektene av *ett* anfall, og tidshorisonten er 2 – 24 timer. Diskontering er ikke foretatt grunnet det korte tidsperspektivet. Refusjonssøker benytter tre ulike analyser for å belyse tidsperspektivet i behandlingseffekten. De tre analysene har ulike tilnærminger når det gjelder måling av effekt og kostnader.

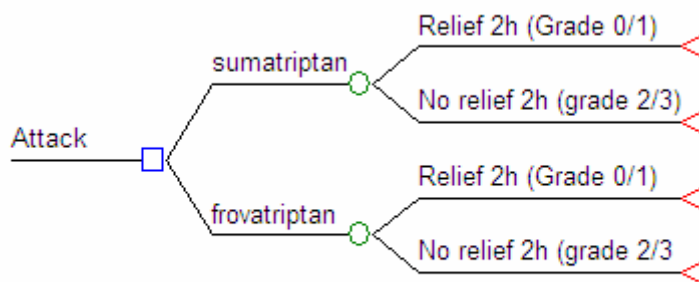
Analyse 1: Smertelindring 24 timer etter dosering.

I analyse 1 benytter man kostnad per smertelindring 24 timer etter dosering som effektmål. Dette illustreres i et beslutningstre der de to strategigrenene representerer behandling med sumatriptan og behandling med frovatriptan. Behandlingen kan resultere i lindring etter 24 timer (relief 24 h) eller ingen lindring etter 24 timer (no relief 24 h).



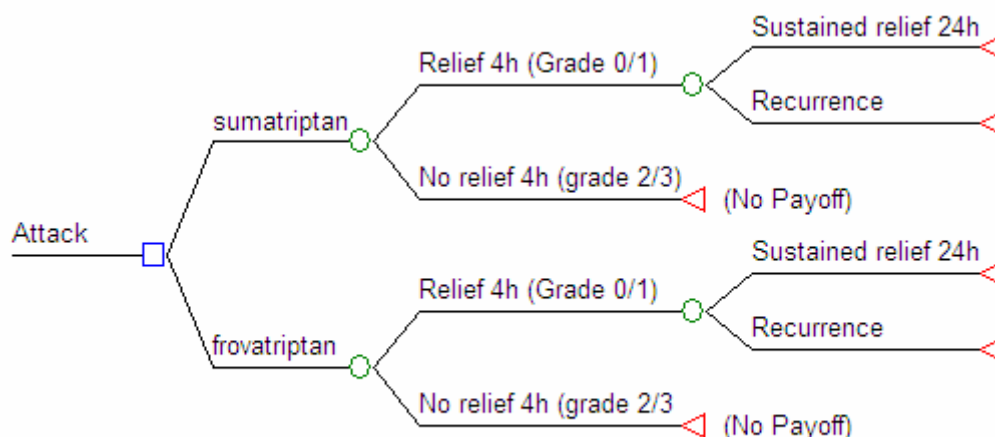
Analyse 2: Smertelindring 2 timer etter dosering.

I analyse 2 ser man på kostnad per smertelindring 2 timer etter dosering. Også her har man behandling med sumatriptan eller behandling med frovatriptan som strategialternativer. Behandlingen kan resultere i lindring etter 2 timer eller ikke.



Analyse 3: Smertelindring 4 timer etter dosering.

I analyse 3 benytter man kostnad per smertelindring 4 timer etter dosering for pasienter som ikke får tilbakefall innen 24 timer som effektmål. Beslutningstreet nedenfor viser at behandling med sumatriptan eller frovatriptan kan resultere i lindring eller ingen lindring 4 timer etter dosering. Pasientene som oppnår lindring etter 4 timer kan enten få fortsatt lindring eller få tilbakefall (recurrence) 24 timer etter dosering.



5.2 Helseeffekter, helsegevinst ved vurderte behandlingsalternativ

Refusjonssøker sammenligner effekten av behandling med frovatriptan med effekten av behandling med sumatriptan, og ser på smertelindring, målt ved andel pasienter som oppnår lindring, ved ulike tidspunkt.

I analysen hevdes det at frovatriptan har en bedre virkning på smerter 24 timer etter dosering, en lavere tilbakefallsrate (andel pasienter som opplever tilbakefall av migrene etter initial lindring) og færre bivirkninger. I tillegg beregner refusjonssøker en kortere tid til pasienten kan gjenoppta normal aktivitet (6 minutter kortere enn ved behandling med sumatriptan).

I sumatriptans favør hevder refusjonssøker at sumatriptan har bedre virkning 2 og 4 timer etter dosering, at færre pasienter som behandles med sumatriptan må ta en andre dose, og at tiden til inntak av andre dose er lengre for denne gruppen enn for pasienter som behandles med frovatriptan. I tillegg opererer refusjonssøker med en lavere andel i sumatriptan-gruppen som har behov for tilleggsmedisinering sammenlignet med pasientene som blir behandlet med frovatriptan. Tilleggsmedisinering er behandling med andre medikamenter (for eksempel andre smertestillende) i tillegg til det aktuelle preparatet (frovatriptan eller sumatriptan).

5.3 Studiens kostnadsperspektiv

Analysen tar et samfunnsmessig kostnadsperspektiv.

5.4 Kostnader

De tre analysene inkluderer ulike kostnadsparametere avhengig av analysens tidsperspektiv. En skjematisk oversikt over kostnader som inkluderes i de ulike analysene har vi gitt i Tabell 3 i avsnitt 5.4.3.

5.4.1 Direkte kostnader

Prisene på frovatriptan og sumatriptan inkluderes som direkte kostnader i analysen. Prisene som er benyttet er gjengitt i tabellen nedenfor.

Tabell 2 Priser benyttet i søknaden

Preparat (6 pkn)	AIP/dose (NOK)	AUP/dose (NOK)
Frovatriptan	26,02	39,61
Sumatriptan	77,50	107,45

Refusjonssøker tar også hensyn til andelen av pasienter som har behov for en andre dose av legemiddelet. Denne andelen er 38,9 prosent for frovatriptan-gruppen og 36,1 prosent for sumatriptan-gruppen.

I tillegg inkluderer refusjonssøker priser på andre legemidler (såkalt rescue medication). Gjennomsnittlig kostnad på slike legemidler er satt til NOK 7,11. 33 prosent av pasientene som behandles med sumatriptan benytter slike tilleggsmedikamenter, mens det tilsvarende tallet for pasientene som behandles med frovatriptan er 38 prosent. Refusjonssøker beregner dermed en gjennomsnittskostnad per pasient per anfall på NOK 2,35 for pasienter behandlet med sumatriptan, og en tilsvarende kostnad på NOK 2,70 for frovatriptan-pasienter. Type tilleggsmedikamenter og hyppigheten av behandling med disse er hentet fra den sammenlignende studien mellom frovatriptan og sumatriptan.

5.4.2 Indirekte kostnader

Refusjonssøker inkluderer indirekte kostnader i analysen ved å ta hensyn til pasientenes aktivitetsnivå og tid til pasienten kan gjenoppta normalt aktivitetsnivå etter dosering. Søker antar at bedringen i funksjonsnivå er bedre for sumatriptan-pasienter i perioden opp til 6 timer etter dosering. Mellom 6 timer og 24 timer etter dosering er bedringen i funksjonsnivå bedre eller lik for frovatriptan sammenlignet med sumatriptan. I søknaden beregnes pasienttid i normal aktivitet ved å se på arealet under kurven (AUC). Behandling med frovatriptan beregnes på denne måten å gi 6 minutter mer aktivitet per pasient gjennom 24 timer sammenlignet med sumatriptan. Kostnaden per time med normal aktivitet er prissatt til NOK 50.

5.4.3 Kostnader inkludert i de ulike analysene

Tabell 3 viser hvilke kostnadsparametere (både direkte og indirekte kostnader) som inngår i de ulike analysene. Vi ser at analyse 1 inkluderer alle de ovenfor nevnte kostnadsparametere, analyse 3 inkluderer alle de direkte kostnadene nevnt ovenfor, mens analyse 2 kun inkluderer kostnaden for én dose frovatriptan eller sumatriptan.

Tabell 3 Kostnadsparametere som inngår i de ulike analysene

	Analyse 1	Analyse 2	Analyse 3
Direkte kostnader:			
Kostnad aktuelt legemiddel (én dose frovatriptan eller sumatriptan)	x	x	x
Eventuelt annen dose av aktuelt legemiddel	x		x
Kostnad andre legemidler (rescue medication)	x		x
Indirekte kostnader:			
Kostnader knyttet til tiden der pasientene ikke kan opprettholde normalt aktivitetsnivå	x		

5.4.4 Sammenligning av kostnadssiden ved behandlingalternativer

Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnad per smertelindring representert ved en inkrementell kostnadseffektivitetsrate for de ulike analysene. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten (ICER) beregnes ved å bruke formelen:

$$\frac{\text{kostnad sumatriptan} - \text{kostnad frovatriptan}}{\text{effekt sumatriptan} - \text{effekt frovatriptan}}$$

Kostnadene knyttet til preparatene beregnes ved å bruke kostnadsparametrene beskrevet ovenfor. Effekten beregnes ved å bruke responsratene fra studie VML 251/96/06 (Gjengitt i tabellen i avsnitt 4.3).

Et eksempel:

Analyse 2: Effekt ved to timer:

$$\frac{\text{kostnad én dose sumatriptan} - \text{kostnad én dose frovatriptan}}{\text{responsrate ved 2 timer sumatriptan} - \text{responsrate ved 2 timer frovatriptan}}$$

$$\frac{85,96 - 31,69^8}{0,47 - 0,37^9}$$

$$\text{ICER} = 542,7 \text{ NOK/smertelindring}$$

Jo høyere den inkrementelle kostnadseffektivitetsraten er, jo mer kostnadseffektiv er behandling med frovatriptan sammenlignet med sumatriptan. Dersom kostnaden på sumatriptan overstiger kostnaden på frovatriptan og effekten av sumatriptan ikke er høyere

⁸ Priser (AUP) eksklusiv moms.

⁹ Responsrater 2 timer etter dosering: 0,47 for sumatriptan og 0,37 for frovatriptan.

enn effekten av frovatriptan, dominerer frovatriptan sumatriptan. I analyse 1 kommer refusjonssøker fram til at frovatriptan dominerer sumatriptan grunnet den lavere kostnaden knyttet til behandling med frovatriptan og den større effekten 24 timer etter dosering for frovatriptan. I analyse 2 beregner refusjonssøker en ICER på 543 NOK per vunne mereffekt. Kostnaden knyttet til behandling med frovatriptan er fortsatt lavere, men effekten 4 timer etter dosering er større for sumatriptan sammenlignet med frovatriptan. I analyse 3 er også kostnaden lavere for behandling med frovatriptan sammenlignet med sumatriptan, mens effekten av sumatriptan er større enn effekten av frovatriptan 4 timer etter dosering. Refusjonssøker beregner en ICER i analyse 3 på 4028 NOK per vunne mereffekt.

5.4.5 Legemiddelets kostnadseffektivitet

Refusjonssøker kommer i analyse 1 fram til at frovatriptan dominerer sumatriptan. For analyse 2 og 3 beregner refusjonssøker ICER-verdier på mellom 543 (analyse 2) og 4028 (analyse 3) NOK per smertelindring.

5.5 Sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker foretar sensitivitetsanalyser for hver av de tre analysene der ulike parametere endres for å se på resultatenes sensitivitet for endringer i disse. I sensitivitetsanalysene ble blant annet responsratene for frovatriptan, prisene på sumatriptan, andel pasienter som må ta en andre dose frovatriptan, kostnadene på tilleggsmedisinering og tilbakefallsrater inkludert.

6 Diskusjon

6.1 Generelt

Minst 10 prosent av befolkningen har hatt migrene i løpet av det siste året. Over to tredjedeler av disse er kvinner. Triptaner har vist å ha en god effekt ved behandling av migrene og har mindre alvorlige bivirkninger enn ergotaminer.

6.2 Aktuelle kandidater for behandling med frovatriptan (Migard / Tigreat)

Frovatriptan vil være aktuell å benytte i den samme pasientgruppen som de eksisterende orale triptanene. Det tar lengre tid for frovatriptan å nå full effekt, målt mot sumatriptan. På den annen side tyder dokumentasjonen på at frovatriptan kan ha en noe mer langvarig effekt, og en lavere frekvens av tilbakefall. Legemiddelverket antar derfor at frovatriptan først og fremst kan være et alternativ til pasienter som er plaget av migrene der anfallene utvikler seg langsomt og som er plaget med tilbakefall. Frovatriptan kan også være et alternativ for pasienter som opplever uønskede bivirkninger ved behandling med andre migrenemidler.

6.3 Klinisk dokumentasjon av frovatriptan (Migard / Tigreat)

Effekten av frovatriptan 2,5 mg ble undersøkt i tre placebokontrollerte studier hvorav den ene også benytter sumatriptan 100 mg som aktivt sammenligningspreparat. Frovatriptan har signifikant bedre effekt enn placebo 2 og 4 timer etter dosering. Raten på tilbakefall innen 24 timer etter dosering var også lavere for frovatriptan sammenlignet med placebo. Sumatriptan

har signifikant bedre effekt enn frovatriptan 2 og 4 timer etter dosering. Etter 6 timer er responsratene like, mens 12 og 24 timer etter dosering er responsratene for frovatriptan noe høyere enn for sumatriptan (ikke signifikante forskjeller). Studiene tyder på at behandling med frovatriptan fører til færre bivirkninger enn behandling med sumatriptan, og at raten for tilbakefall 24 timer etter dosering er lavere for frovatriptan (ikke signifikante forskjeller).

6.4 Legemiddelverkets vurdering av den helseøkonomiske analysen

Generelt mener Legemiddelverket den legemiddeløkonomiske analysens utforming er lettfattelig og transparent. Tredelingen av analysen og mangelen på en kobling mellom de ulike analysene kompliserer imidlertid analysen noe, og resultatene, i form av ICER-verdier, er ikke intuitivt enkle å forstå.

6.4.1 Sammenligningsgrunnlag

Sumatriptan er det mest forskrevne triptanet i Norge i dag. Legemiddelverket slutter seg til refusjonssøkers vurdering av dette som det mest relevante referansealternativ.

6.4.2 Kostnader

Refusjonssøker inkluderer direkte kostnader knyttet til medikamentbruk i analysen. Her inkluderes både kostnader for aktuelt preparat (frovatriptan eller sumatriptan) dosert én eller to ganger per anfall, og eventuell tilleggsmedikasjon. I tillegg inkluderer refusjonssøker indirekte kostnader ved tid til pasienten kan gjenoppta normalt aktivitetsnivå.

Migrenepasienter ønsker ofte en raskt innsettende virkning i anfallssituasjonen. Mange migrenepasienter kan også etter et anfall, ved bruk av legemidler med rask virkning og en pause i et stille rom på arbeidsplassen, fortsette arbeidsdagen som vanlig. Det er rimelig å anta at andelen pasienter som ikke behøver å avslutte arbeidsdagen etter et anfall er større for pasienter som behandles med legemidler som gir en raskere effekt enn for legemidler som har en effekt som innsetter senere. Dette kan for eksempel gi utslag i redusert fravær i timene etter at anfallet har startet. Dette har ikke refusjonssøker tatt hensyn til i sin analyse. Det er rimelig å tro at å inkludere dette i analysen vil gå i favør av sumatriptan.

6.4.3 Sensitivitetsanalyse

Refusjonssøker har foretatt en omfattende sensitivitetsanalyse der man blant annet har sett på endringer i responsrater og endringer i pris. Sensitivitetsanalysen som er foretatt er en enveisanalyse. En slik analyse ser på endringer i en variabel av gangen, alt annet like. Det hadde vært ønskelig med en toveisanalyse som ser på effekten av å endre flere variabler samtidig da dette er et mer realistisk scenario. En toveis sensitivitetsanalyse fordrer informasjon om korrelasjon mellom variablene i modellen.

Sensitivitetsanalysen viser at resultatene i analysen er relativt følsomme for endringene. I analyse 1 vil en reduksjon på 10 prosent i responsraten for frovatriptan føre til at sumatriptan ikke lenger er dominert, og vi vil få en ICER på 1019. I analyse 2 gir sensitivitetsanalysen et spenn på ICER-verdien på mellom 109 (AUP sumatriptan reduseres med 50 prosent) og 7236

(Frovatriptans responsrate øker med 25 prosent). Når det gjelder analyse 3, gir sensitivitetsanalysen ICER-verdier på mellom 540 (frovatriptans responsrate reduseres med 25 prosent) og 4273 (10 prosent færre frovatriptan-pasienter trenger en andre dose). Dersom frovatriptans responsrater øker med 10 og 25 prosent, blir sumatriptan dominert av frovatriptan.

6.4.4 Dosering

Det er knyttet usikkerhet til dosering med de to alternativene. Den definerte døgndose (DDD) for frovatriptan er av verdens helseorganisasjon (WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) angitt å være 2,5 mg. DDD er en teknisk verdi som ligger nært opp til gjennomsnittet av de dosene som benyttes og er ikke nødvendigvis den mest forskrevne eller brukte dose. I frovatriptans SPC er anbefalt døgndose satt til 2,5 mg. Total døgndose skal ikke overskride 5 mg.

DDD for sumatriptan er 50 mg. Sumatriptans SPC anbefaler en startdose på 50 mg/dag, men nevner også at 100 mg kan være nødvendig for enkelte pasienter. Maksimal døgndose er satt til å være 300 mg. Tall fra farmastat viser at 50 mg sumatriptan står for omtrent en tredjedel av salget, mens 100 mg står for de resterende to tredjedelene. I tilfeller der det finnes slike salgstall som kan indikere fordeling på de ulike dosene, ville det vært ønskelig å benytte en vektet pris fremfor å velge den ene dosen fremfor den andre.

6.4.5 Priser på de ulike preparatene

Sumatriptan inngår fra og med 2006-06-01 i trinnprissystemet. De oppdaterte prisene på frovatriptan og sumatriptan inngår i Tabell 4 nedenfor. Den nederste raden representerer den vektete prisen på sumatriptan dersom man antar at 50 mg har 1/3 av salget og 100 mg har 2/3 av salget. Vi ser at prisen på frovatriptan er lavere enn den vektete prisen på sumatriptan.

Tabell 4 Oppdaterte priser på preparatene med vektet pris på sumatriptan

Preparat (6 pkn)	Styrke	AIP	AUP/trinnpris	AUP per dose
Frovatriptan	2,5 mg	157,11	239,00	39,83
Sumatriptan	50 mg	234,10	239,70	39,95
	100 mg	278,63	400,10	66,68
Vektet sumatriptan		263,79	346,63	57,77

6.4.6 Effektdokumentasjon

Refusjonssøker baserer seg på effektrater fra én sammenlignende studie i beregningen av kostnadseffektivitet. Studien er av kort varighet i det den kun studerer sammenlignbare effektrater knyttet til *ett* anfall hos pasientene. I tillegg har resultatene lavt signifikansnivå. Det er ikke vist at frovatriptan har en bedre effekt enn sumatriptan. I den sammenlignende studien, har sumatriptan signifikant bedre effekt 2 og 4 timer etter dosering. Forskjellen i responsrate mellom sumatriptan og frovatriptan ved en lengre tidshorison i denne studien er liten og ikke signifikant.

6.4.7 Bivirkninger

Refusjonssøker har ikke inkludert bivirkninger i sine beregninger. Slike bivirkninger kunne vært tatt hensyn til ved for eksempel å inkludere eventuelle behandlingstkostnader for disse eller ved å inkludere bivirkningene i effektmålet. Den underliggende studien gir tall som kan tyde på at andelen pasienter som opplever bivirkninger er lavere i frovatriptan-gruppen sammenlignet med sumatriptan-gruppen. Dette kan bety at å inkludere bivirkninger ville gitt resultater som i større grad ville gått i favør av frovatriptan.

6.4.8 ICER-verdiene

Refusjonssøker beregner en inkrementell kostnadseffektivitetsrate ved å se på kostnadene knyttet til hvert preparat og effekten av preparatene målt i responsrater ved henholdsvis 24 timer, 2 timer og 4 timer etter dosering slik formelen nedenfor viser.

$$\frac{\text{kostnad sumatriptan} - \text{kostnad frovatriptan}}{\text{responsrate ved x timer sumatriptan} - \text{responsrate ved x timer frovatriptan}}$$

Ofte beregner man en nytteverdi eller kvalitetsjusterte leveår når man opererer med slike rater. Refusjonssøker har benyttet forskjell i responsrate mellom de ulike legemidlene som effektmål. Dette effektmålet er uklart. Legemiddelverket mener det er vanskelig å vurdere størrelsen på den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen fordi det er lite å sammenligne denne ratioen med. Det er derfor vanskelig å fastslå hva som er akseptabel størrelse på merkostnad per mereffekt i denne sammenheng. Det naturlige ville være å bruke kvalitetsjusterte leveår (QALY) fremfor responsrater og benytte følgende formel:

$$\frac{\text{kostnad frovatriptan} - \text{kostnad sumatriptan}}{\text{QALY frovatriptan} - \text{QALY sumatriptan}}$$

6.4.9 Diversifisert pasientgruppe

Migræne karakteriseres ved en sterkt diversifisert pasientgruppe med behov for flere ulike legemidler. Pasientene har en fordel av å kunne velge mellom flere preparater med ulike virkningsmekanismer. Noen legemidler kan gi ønsket effekt hos én pasient, mens andre pasienter vil ha behov for behandling med andre legemidler. Det er derfor viktig å åpne for at flere typer preparater skal være tilgjengelig for denne pasientgruppen. Frovatriptan kan representere et nytt tilbud til pasienter som ikke oppnår ønsket effekt etter behandling med andre migrenemidler. Dette kan være pasienter som har større behov for langtidseffekt eller pasienter som opplever uønskede bivirkninger ved bruk av andre migrenemidler.

6.5 Oppsummering

Refusjonssøker kan ikke vise til en bedre effekt ved behandling med frovatriptan sammenlignet med sumatriptan. For noen pasienter kan imidlertid frovatriptan vise seg å være et godt behandlingsalternativ. Dette kan være pasienter som har behov for en større effekt senere i anfallsforløpet eller pasienter som opplever uønskede bivirkninger ved behandling

med andre legemidler. Frovatriptan kan være et kostnadseffektivt alternativ til disse pasientene. Prisen på frovatriptan er lavere enn prisen på sumatriptan.

7 Konklusjon

Etter en samlet vurdering mener Statens legemiddelverk at det er en sannsynlighetsovervekt for at behandling med frovatriptan er kostnadseffektiv behandling av migrene.

Statens legemiddelverk vedtar at frovatriptan (Migard / Tigreat) innvilges midlertidig refusjon etter § 9 pkt 36, bokstav b) for indikasjonen:

Akutt behandling av hodepinefasen av migreaneanfall med eller uten aura.

Vedtaket er begrenset til å gjelde til 2007-11-01. På oppdrag fra Legemiddelverket gjennomfører Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten for tiden en kunnskapsoppsummering der tilgjengelig dokumentasjon for de ulike triptanene skal oppsummeres [8]. Denne er forventet ferdigstilt rundt årsskiftet 2006-2007. Når resultatene fra kunnskapsoppsummeringen foreligger, vil Legemiddelverket ta stilling til hvert enkelt triptans status i refusjonssystemet.

Vedtaket er betinget i den forstand at det kan revurderes og endres dersom det tilkommer nye forhold som endrer grunnlaget eller premissene for refusjonsvedtaket.

Statens legemiddelverk, 2006-09-22

Erik Hviding
seksjonssjef

Ivar W. Grosvold
rådgiver

Lea Gjønnnes
forsker

8 REFERANSER

1. Norsk legemiddelhåndbok for helsepersonell, www.legemiddelhandboka.no
2. Ryan R, Géraud G, Goldstein J, Cady R et al: Clinical efficacy of Frovatriptan: Placebo-controlled studies. *Headache*, 2002; 42 [suppl 2]: S84-S92
3. Vanguard Medica Limited: A double-blind, placebo-controlled, parallel-group comparison of the efficacy and safety of VML 251 (2,5 mg) with that of sumatriptan (100 mg) in the acute treatment of one migraine attack; followed by open-label treatment with VML 251 for up to two further attacks (VML 251/69/09)
4. Géraud G, Spierings EL, Keywood C: Tolerability and safety of frovatriptan with short- and long-term use for treatment of migraine and in comparison with sumatriptan. *Headache*, 2002; 42 [suppl 2]: S93-S99
5. Rapoport A, Ryan R, Goldstein J, Keywood C: Dose range-finding studies with frovatriptan in the acute treatment of migraine. *Headache*, 2002; 42 [suppl 2]: S74-S83
6. Goldstein J, Keywood C: Frovatriptan for the acute treatment of migraine: a dose-finding study. *Headache*, 2002; 42: 41-48
7. Géraud G, Keywood C, Senard JM: Migraine headache recurrence: Relationship to clinical, pharmacological and pharmacokinetic properties of triptan. *Headache*, 2003; 43:376-388
8. Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten: 342 - Gjennomgang av dokumentasjon for selektive 5HT₁-reseptoragonister (triptaner) mot migrene, www.kunnskapssenteret.no