

Saksnummer: (fylles ut av sekretariat for Nye metoder)

Notat til Bestillerforum

Til:	Bestillerforum
Fra:	Statens legemiddelverk
Dato:	12-10-2022

Hva saken omhandler i korte trekk

ID2021_100 Eptinezumab (Vyepti) som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned.

Bakgrunn for saken

Legemiddelverket viser til beslutning i sak 126-22 i møte i Bestillerforum for nye metoder 20.06.2022: *Bestillerforum for nye metoder ber Statens legemiddelverk om å prioritere sakene i køen med henblikk på alvorlighetsgrad av tilstanden, tilgjengelighet av behandlingsalternativer, kvaliteten på dokumentasjonsgrunnlaget samt statusen for godkjenningsprosessen i EMA (det europeiske legemiddelverket). Bestillerforum ber videre Statens legemiddelverk om å vurdere forenklete metodevurderinger der hvor det ses som hensiktsmessig, inklusive muligheten for å basere beslutningsgrunnlaget på metodevurderinger fra andre land.*

H. Lundbeck A/S (Lundbeck) har 14.01.2022 levert inn dokumentasjon til en forenklet metodevurdering (løp B) for ID2021_100. På bakgrunn av Bestillerforum sin beslutning i sak 126-22, vurderer Legemiddelverket at det er hensiktsmessig at utredningen i sak ID2021_100 forenkles ytterligere.

Det europeiske legemiddelverket (EMA) har gjennom prosedyren for markedsføringstillatelsen vurdert at eptinezumab, som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned, har en nytte som overstiger risikoen.

Behandlingsprinsippet (CGRP-hemmer) er kjent fra før.

Legemiddelverket har tidligere gjennomført metodevurderinger for andre CGRP-hemmere til samme indikasjon. Dette er erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) og galkanezumab (Emgality), som folketrygden har finansieringsansvaret for. Erenumab¹ ble metodevurdert først, og erenumab kombinert med standard støttebehandling (triptaner, smertestillende, antiemetika) ble sammenlignet med standard støttebehandling alene i en kostnad per QALY-analyse. Erenumab var deretter komparator i metodevurderingene av fremanezumab² og galkanezumab³, og basert på indirekte sammenligninger oppsummerte Legemiddelverket at det ikke er vist forskjeller i effekt mellom fremanezumab og erenumab, og heller ikke mellom galkanezumab og erenumab.

En eventuell innføring av eptinezumab ved denne indikasjonen vil ikke påvirke antallet pasienter som får behandling.

Legemiddelverket har ikke vurdert innsendt dokumentasjon fra Lundbeck. Legemiddelverket har oppsummert offentlig tilgjengelig dokumentasjon om eptinezumab til profylakse mot migrene.

¹ [Refusjonsrapport Aimovig \(erenumab\)](#)

² [Refusjonsrapport Ajovy \(fremanezumab\)](#)

³ [Refusjonsrapport Emgality \(galkanezumab\)](#)

Handelsnavn	Vyepti																																								
Virkestoff	Eptinezumab																																								
ATC-nr.	N02CD05																																								
Legemiddelfirma	H. Lundbeck A/S																																								
Aktuell indikasjon	Profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned																																								
Øvrige indikasjoner og status i Nye metoder	Ingen. Eptinezumab er et nytt virkestoff.																																								
MT legemiddel	24-01-2022																																								
MT aktuell indikasjon	24-01-2022																																								
Virknings-mekanisme	CGRP-hemmer																																								
Dosering og administrasjonsmåte	Eptinezumab er den første CGRP-hemmeren som administreres ved intravenøs infusjon. Den anbefalte dosen er 100 mg hver 12. uke. Noen pasienter kan få bedre effekt av 300 mg hver 12. uke. Behandlingsnytte bør vurderes 6 måneder etter oppstart av behandlingen.																																								
Klinisk effekt	<p>Sikkerhet og effekt av eptinezumab er undersøkt i to randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier. I PROMISE 1 hadde pasientene episodisk migrene (≥ 4 og ≤ 14 hodepinedager per måned, hvorav ≥ 4 migrenedager) og i PROMISE 2 hadde pasientene kronisk migrene (≥ 15 til ≤ 26 hodepinedager per måned, hvorav ≥ 8 migrenedager). Studiepasientene ble randomisert til å få placebo, 100 mg eptinezumab eller 300 mg eptinezumab hver 12. uke i 48 uker/4 infusjoner (PROMISE 1) eller 24 uker/2 infusjoner (PROMISE 2). Det primære effektendepunktet i begge studiene var gjennomsnittlig endring fra baseline i antall månedlige migrenedager (MMD) over ukene 1–12. Se resultater i tabellene under.</p> <p>MMD i PROMISE 1 (episodisk migrene):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Eptinezumab 100 mg N=221</th> <th>Eptinezumab 300 mg N=222</th> <th>Placebo N=222</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMD</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>8,7</td> <td>8,6</td> <td>8,4</td> </tr> <tr> <td>Gjennomsnittlig endring uke 1-12</td> <td>-3,9</td> <td>-4,3</td> <td>-3,2</td> </tr> <tr> <td>Forskjell fra placebo</td> <td>-0,7 (95 % KI -1,3, -0,1) p=0,0182</td> <td>-1,1 (95 % KI -1,7, -0,5) p=0,0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>MMD i PROMISE 2 (kronisk migrene):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Eptinezumab 100 mg N=356</th> <th>Eptinezumab 300 mg N=350</th> <th>Placebo N=366</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>MMD</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Baseline</td> <td>16,1</td> <td>16,1</td> <td>16,2</td> </tr> <tr> <td>Gjennomsnittlig endring uke 1-12</td> <td>-7,7</td> <td>-8,2</td> <td>-5,6</td> </tr> <tr> <td>Forskjell fra placebo</td> <td>-2,0 (95 % KI -2,9, -1,2) < 0,0001</td> <td>-2,6 (95 % KI -3,5, -1,7) < 0,0001</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>EMA oppsummerer i EPAR at eptinezumab har vist en statistisk signifikant og robust mereffekt (superiority) sammenlignet med placebo på både</p>		Eptinezumab 100 mg N=221	Eptinezumab 300 mg N=222	Placebo N=222	MMD				Baseline	8,7	8,6	8,4	Gjennomsnittlig endring uke 1-12	-3,9	-4,3	-3,2	Forskjell fra placebo	-0,7 (95 % KI -1,3, -0,1) p=0,0182	-1,1 (95 % KI -1,7, -0,5) p=0,0001			Eptinezumab 100 mg N=356	Eptinezumab 300 mg N=350	Placebo N=366	MMD				Baseline	16,1	16,1	16,2	Gjennomsnittlig endring uke 1-12	-7,7	-8,2	-5,6	Forskjell fra placebo	-2,0 (95 % KI -2,9, -1,2) < 0,0001	-2,6 (95 % KI -3,5, -1,7) < 0,0001	
	Eptinezumab 100 mg N=221	Eptinezumab 300 mg N=222	Placebo N=222																																						
MMD																																									
Baseline	8,7	8,6	8,4																																						
Gjennomsnittlig endring uke 1-12	-3,9	-4,3	-3,2																																						
Forskjell fra placebo	-0,7 (95 % KI -1,3, -0,1) p=0,0182	-1,1 (95 % KI -1,7, -0,5) p=0,0001																																							
	Eptinezumab 100 mg N=356	Eptinezumab 300 mg N=350	Placebo N=366																																						
MMD																																									
Baseline	16,1	16,1	16,2																																						
Gjennomsnittlig endring uke 1-12	-7,7	-8,2	-5,6																																						
Forskjell fra placebo	-2,0 (95 % KI -2,9, -1,2) < 0,0001	-2,6 (95 % KI -3,5, -1,7) < 0,0001																																							

	<p>primære og de fleste sekundære utfallsmål. Videre står det i EPAR: <i>“Although the difference on the primary efficacy endpoint was found to be rather modest, the size of treatment effect is in a range comparable to other anti-CGRP therapies recently authorised for the prevention of migraine in adults.”</i></p>
<p>Bivirkninger</p>	<p>De vanligste bivirkningene ($\geq 1/100$ til $< 1/10$) i de kliniske studiene var nasofaryngitt, overfølsomhetsreaksjoner og fatigue.</p>
<p>Dagens behandling</p>	<p>Følgende CGRP-hemmere er tilgjengelige til behandling av kronisk migrene:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Erenumab (Aimovig) – Fremanezumab (Ajovy) – Galkanezumab (Emgality) <p>Til pasienter med kronisk migrene kan folketrygden yte stønad på blå resept til erenumab, fremanezumab og galkanezumab etter individuell søknad. Individuell stønad forutsetter at vilkårene som er fastsatt av Statens legemiddelverk er oppfylt. Hovedpunktene i vilkårene er:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kronisk migrene: minst 15 hodepinedager hver måned, hvorav minst 8 dager er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder. • Tidligere behandling: forebyggende behandling fra minst tre legemiddelklasser skal være forsøkt. • Evaluering av behandlingseffekt: krav til minst 30 % reduksjon i antall dager med moderat til sterk migrene etter 3 måneder. • Behandlingspause: CGRP-hemmer skal pauses i 12 uker innen 18 måneder etter oppstart, og deretter hvert tredje år under behandlingsforløpet for å undersøke om diagnosekriteriene for kronisk migrene fremdeles er oppfylt. • Hodepinekalender: føres fra fire uker før behandlingen starter og så lenge behandlingen pågår. • Hver pasient kan få stønad for inntil 2 ulike CGRP-hemmere. • Spesialistkrav: Søknad fra spesialist i nevrologi (evt. barnesykdommer for barn < 18 år), eller en lege ved et offentlig sykehus. <p>For fullstendige vilkår, se: CGRP-hemmere (erenumab, fremanezumab, galkanezumab) - Helsedirektoratet</p> <p>Dette er gjeldende refusjonsvilkår etter at de ble tydeliggjort fra 01-04-2022⁴</p> <p>Erenumab⁵ og fremanezumab⁶ er også metodevurdert til profylaktisk behandling av høyfrekvent episodisk migrene (8-14 migrenedager per måned). For denne subgruppen konkluderte Legemiddelverket med at ressursbruken ikke står i et rimelig forhold til nytten, hensyntatt tilstandens alvorlighet.</p>
<p>Kostnader</p>	<p>En oppsummering av behandlingstkostnader ved bruk av eptinezumab til behandling av aktuell pasientpopulasjon vil fremkomme i et separat notat fra Sykehusinnkjøp HF, LIS.</p> <p>Eptinezumab gis som intravenøs infusjon over 30 minutter, og</p>

⁴ Tydeligere refusjonsvilkår for migrenemedisiner fra 1. april - Legemiddelverket

⁵ Refusjonsrapport Aimovig (erenumab) HFEM 2021

⁶ Refusjonsvedtak Ajovy (fremanezumab) HFEM 2022

	<p>helsepersonell skal observere pasienten under og etter infusjonen. Administrasjonskostnader vil komme i tillegg til legemiddelkostnaden. Erenumab, fremanezumab og galkanezumab gis som subkutane injeksjoner, og er beregnet for selvadministrering av pasienten etter tilstrekkelig opplæring.</p> <p>I perioden desember 2019 til og med desember 2021, har om lag 9 870 unike pasienter fått innvilget individuell stønad til minst én CGRP-hemmer. Dette tilsvarer totale legemiddelkostnader på ca. 733 millioner NOK (maksimal AUP) før rabatt. Tabellen viser kostnader før rabatt, per år etter at det ble åpnet for individuell stønad.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>Emgality (galkanezumab) (NOK)</th> <th>Ajovy (fremanezumab) (NOK)</th> <th>Aimovig (erenumab) (NOK)</th> <th>CGRP- hemmere totalt (NOK)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Desember 2019</td> <td>0</td> <td>29 522</td> <td>4 635 955</td> <td>4 665 477</td> </tr> <tr> <td>2020</td> <td>14 815 849</td> <td>69 308 630</td> <td>222 190 087</td> <td>306 314 566</td> </tr> <tr> <td>2021</td> <td>51 633 038</td> <td>136 614 490</td> <td>234 080 907</td> <td>422 328 435</td> </tr> <tr> <td>Totalt</td> <td>66 448 887</td> <td>205 952 642</td> <td>460 906 949</td> <td>733 308 478</td> </tr> </tbody> </table> <p>I 2022 (til og med august) har legemiddelutgiften for folketrygden til CGRP-hemmere vært 317 millioner NOK (maksimal AUP) før rabatt.</p> <p>Myndighetene har inngått refusjonskontrakter med MT-innehaverne for erenumab, fremanezumab og galkanezumab. Disse kontraktene innebærer at folketrygden refunderer legemidlene til rabatterte priser.</p>		Emgality (galkanezumab) (NOK)	Ajovy (fremanezumab) (NOK)	Aimovig (erenumab) (NOK)	CGRP- hemmere totalt (NOK)	Desember 2019	0	29 522	4 635 955	4 665 477	2020	14 815 849	69 308 630	222 190 087	306 314 566	2021	51 633 038	136 614 490	234 080 907	422 328 435	Totalt	66 448 887	205 952 642	460 906 949	733 308 478
	Emgality (galkanezumab) (NOK)	Ajovy (fremanezumab) (NOK)	Aimovig (erenumab) (NOK)	CGRP- hemmere totalt (NOK)																						
Desember 2019	0	29 522	4 635 955	4 665 477																						
2020	14 815 849	69 308 630	222 190 087	306 314 566																						
2021	51 633 038	136 614 490	234 080 907	422 328 435																						
Totalt	66 448 887	205 952 642	460 906 949	733 308 478																						
Merknader	RHF-ene har finansieringsansvar for eptinezumab, mens folketrygden har finansieringsansvar for erenumab, fremanezumab og galkanezumab.																									
Kilder	<p>Preparatomtale Vyepti</p> <p>EMA - EPAR - Assessment report Vyepti</p> <p>Vilkår individuell stønad CGRP-hemmere (erenumab, fremanezumab, galkanezumab) - Helsedirektoratet</p>																									

Anbefaling til Bestillerforum

Legemiddelverket anser at en grundigere utredning av metoden ikke vil opplyse saken ytterligere. I lys av dagens situasjon med mange saker i kø og beslutningen fra Bestillerforum i sak 126-22, anbefaler Legemiddelverket at oppdraget gitt Legemiddelverket i ID2021_100, kvitteres ut med dette notatet.

Statens legemiddelverk, 11-10-2022

Anette Grøvan
Fung. enhetsleder