

Medicinrådets anbefaling
vedr. eptinezumab til
behandling af kronisk
migræne

Anb



Dokumentoplysninger

Godkendt 23. november 2022

Ikrafttrædelsesdato 24. november 2022

Dokumentnummer 156884

Versionsnummer 1.0

Sagsoplysninger

Lægemiddel Eptinezumab (Vyepti)

Indikation Forebyggende behandling af migræne hos voksne patienter med mindst 4 migrænedage pr. måned

Lægemiddelfirma Lundbeck

ATC-kode N02CD05

Sagsbehandling

Anmodning modtaget fra ansøger 21. maj 2021

Fyldestgørende ansøgning modtaget (dag 0) 31. august 2022

Udkast til rapport sendt til Amgro og virksomheden 14. oktober 2022

Rådets anbefaling 23. november 2022

Sagsbehandlingstid 84 dage.

Fagudvalg Fagudvalget vedrørende migræne



Anbefaling

Medicinerådet anbefaler eptinezumab til forebyggende behandling af kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage pr. måned, heraf mindst 8 migrænedage) hos patienter, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med mindst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.

Medicinerådet vurderer, at effekt og bivirkninger af eptinezumab er sammenlignelig med de antistoffer, patienterne får i dag. Medicinerådet ligestiller derfor eptinezumab med de øvrige CGRP-antistoffer, der er godkendt til kronisk migræne.

Medicinerådet anbefaler regionerne at benytte det lægemiddel, der samlet set er forbundet med de laveste omkostninger.



Opsummering

Om Medicinrådets vurdering

Medicinrådet har vurderet eptinezumab til forebyggende behandling af patienter med kronisk migræne.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Lundbeck.

Kronisk migræne

Migrænehovedpine kendetegnes ved anfaldsvis hovedpine – typisk varende 4-72 timer (ubehandlet eller behandlet uden succes) – af dunkende karakter, moderat til svær intensitet og forværring ved almindelig fysisk aktivitet. Ved anfald følger typisk kvalme, opkast og overfølsomhed over for lys og lyd. Kronisk migræne er defineret ved hovedpine ≥ 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage er med migræne, og resten med anden hovedpine, f.eks. spændingshovedpine. Migræne er en udbredt lidelse, der medfører nedsat funktionsevne, tab af livskvalitet og er ofte årsag til arbejdsfravær [1].

Det anslås, at 24-32 % af danske kvinder og 5-17 % af danske mænd oplever migræne mindst én gang i deres liv [1]. Der findes ikke opgørelser over antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklinikker i Danmark, men det anslås, at ca. 5.000-6.000 patienter årligt behandles på danske hospitaler. Heraf formodes, at ca. 1.200 patienter opfylder kriterierne for forebyggende behandling med CGRP-antistoffer.

Eptinezumab

Calcitonin-Gen-Relateret Peptid (CGRP) er et signalstof i hjerne og blodkar, som er med til at aktivere smertefibre ved migræneanfald. Antistoffer mod CGRP mindsker derfor smerten. Eptinezumab er et CGRP-antistof, ligesom erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) og galcanezumab (Emgality). Eptinezumab anvendes forebyggende og administreres intravenøst hver 12. uge. Behandlingen kræver dermed, at patienten møder op til IV administration hver 3. måned.

Anbefalet dosis er 100 mg, men nogle patienter kan have gavn af 300 mg. Alle fire CGRP-antistoffer er godkendt af EMA som forebyggende behandling hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned.

Nuværende behandling i Danmark

Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald hos patienter, der har dårlig effekt af anfaldsmedicin (smertestillende og kvalmestillende) og derfor forringet livskvalitet [2]. En del patienter har såkaldt "medicinoverforbrugshovedpine" (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende behandling). Disse patienter har først og fremmest behov for udtrapning af deres medicinoverforbrug og ikke tillæg af forebyggende behandling.

En række lægemidler anvendes til forebyggende behandling af migræne i Danmark, herunder medicin udviklet til forhøjet blodtryk (antihypertensiva) og epilepsimedicin



(antiepileptikum). De nyere CGRP-antistoffer er udviklet til migræne. Medicinrådet har anbefalet og ligestillet erenumab, fremanezumab og galcanezumab til patienter med kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage pr. måned, heraf mindst 8 migrænedage), som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum ([Kronisk migræne \(medicinraadet.dk\)](#)).

Ifølge nuværende kliniske retningslinjer bør der ved effekt af forebyggende behandling forsøges seponering hver 6.-12. måned for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen [2]. For CGRP-antistofferne har Medicinrådet præciseret, at der bør være en måneds pausering af behandlingen efter 17 måneders behandling jf. [Medicinrådets samling af vurderinger af anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne](#). Behandlingen anses som regel for tilfredsstillende, når patienten oplever reduktion på mindst 30 % af migrænenes hyppighed og sværhedsgrad.

Effekt og sikkerhed

Medicinrådets vurdering af eptinezumab er baseret på studiedata samt netværksmetaanalyser, hvor effekten af de fire CGRP-antistoffer sammenlignes. I analyserne indgår data fra 6 randomiserede forsøg, hvor de enkelte lægemidler sammenlignes med placebo. Der er forskelle mellem studiepopulationerne, som øger usikkerheden ved sammenligningerne og mindsker overførbareheden af resultaterne. Overordnet set vurderer Medicinrådet, at datagrundlaget er tilstrækkeligt til at vurdere effekt og sikkerhed ved behandling med eptinezumab.

Netværksmetaanalyserne viser ingen væsentlige forskelle mellem lægemidlerne, målt på migrænefrekvens, sværhedsgrad af migræneanfald, livskvalitet og behandlingsophør (alle årsager). Netværksmetaanalysen for behandlingsophør grundet uønskede hændelser viser en højere risiko ved behandling med eptinezumab 300 mg sammenlignet med kvartalsvis fremanezumab 675 mg. Sammenlignet med de øvrige CGRP-antistoffer var der ingen forskel. For alle lægemidlerne er der få uønskede hændelser, herunder alvorlige uønskede hændelser som anafylaktisk reaktion.

Medicinrådet vurderer, at eptinezumab er lige så effektiv og sikker som de øvrige CGRP-antistoffer.

Omkostningseffektivitet

Medicinrådets hovedanalyse er en omkostningsminimeringsanalyse, der estimerer de inkrementelle omkostninger forbundet med brug af eptinezumab til behandling af kronisk migræne, sammenlignet med erenumab, som er det billigste af de tre ligestillede lægemidler.

En omkostningsminimeringsanalyse er valgt, idet Medicinrådet vurderer, at der ikke er væsentlig forskel mellem eptinezumab og erenumab på de vigtigste effektmål eller sikkerhedsparametre. Analysen inkluderer derfor kun lægemiddel-, administrations- og patientomkostninger forbundet med behandling med eptinezumab og erenumab. Der er ikke inkluderet omkostninger forbundet med bivirkninger eller monitorering jf. Medicinrådets vurdering om, at eptinezumab er mindst lige så effektiv og sikker som de øvrige CGRP-antistoffer. På baggrund af Medicinrådets gennemgang af den indsendte



sundhedsøkonomiske analyse er der tilføjet en årlig frafaldsrate på 20 % i modellen for at afspejle dansk klinisk praksis.

Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse viser, at de inkrementelle omkostninger ved ibrugtagning af eptinezumab er ca. [REDACTED] DKK over en periode på 38 måneder, hvormed behandling med eptinezumab er billigere, end behandling med erenumab. Resultaterne af Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 1-1.

Da der er usikkerhed om behandlingens længde og frafaldsrate, har Medicinrådet udført følsomhedsanalyser, hvor tidshorizonten er ændret fra 38 til henholdsvis 57 og 76 måneder, og hvor det årlige patientfrafald er ændret fra 20 % til 15 %.

Forlængelse af tidshorizonten resulterede i inkrementelle omkostninger fra ca. [REDACTED] DKK, imens variation af frafaldsraten resulterede i inkrementelle omkostninger på ca. [REDACTED] DKK.

Tabel 1-1. Resultatet af Medicinrådets sundhedsøkonomiske hovedanalyse, diskonterede tal

	Eptinezumab (DKK)	Erenumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.217	2.984	3.233
Patientomkostninger	5.193	2.933	2.260
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: 6.473 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK

Budgetkonsekvenser

Det forventes, at der vil være 1.200 nye migrænepatienter årligt, som er kandidater til behandling med CGRP-antistoffer, og dermed eptinezumab. Ved en antagelse om, at eptinezumab får en markedsandel svarende til 5 % ved anbefaling, altså 60 af de 1.200 nye patienter årligt, resulterer dette i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] DKK i år 5. Udføres resultatet på baggrund af AIP, bliver det tilsvarende resultat ca. -0,42 mio. DKK i år 5. Der er udført en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne, hvor eptinezumab antages at få en markedsandel på 42,5 %, som resulterer i budgetkonsekvenser på ca. [REDACTED] mio. DKK i år 5.



Indholdsfortegnelse

1.	Baggrund	9
1.1	Om vurderingen	9
1.2	Migræne.....	9
1.3	Eptinezumab	10
1.4	Nuværende behandling	10
2.	Effekt og sikkerhed	11
2.1	Litteratursøgning	11
2.2	Kliniske studier.....	12
2.3	Population, intervention, komparator og effektmål.....	14
2.3.1	Population.....	14
2.3.2	Intervention	16
2.3.3	Komparator.....	16
2.3.4	Effektmål.....	17
2.4	Sammenligning af effekt	18
2.4.1	Analysemetode for sammenligning af effekt.....	18
2.4.2	Oversigt over effektestimater	18
2.4.3	Månedlige migrænedage, gennemsnitlig ændring fra baseline (MMD Cfb)	18
2.4.4	Migræne sværhedsgrad (MMD inkl. brug af akut medicin).....	20
2.4.5	Helbredsrelateret livskvalitet, Headache Impact Test (HIT-6) og Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ).....	22
2.5	Sammenligning af sikkerhed	24
2.5.1	Analysemetode for sammenligning af sikkerhed.....	24
2.5.2	Behandlingsophør (alle årsager) og behandlingsophør grundet uønskede hændelser	25
2.6	Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed	27
3.	Sundhedsøkonomisk analyse	27
3.1	Analyseperspektiv.....	27
3.2	Model.....	28
3.3	Omkostninger	28
3.3.1	Lægemedielomkostninger	28
3.3.2	Hospitalsomkostninger	29
3.3.3	Patientomkostninger	30
3.4	Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse	31
3.5	Resultater.....	32
3.5.1	Resultat af Medicinrådets hovedanalyse.....	32
3.5.2	Medicinrådets følsomhedsanalyser	33
4.	Budgetkonsekvenser	33



4.1	Estimat af patientantal og markedsandel	33
4.2	Resultat af budgetkonsekvensanalysen	35
5.	Diskussion	35
6.	Referencer	36
7.	Sammensætning af fagudvalg	38
8.	Versionslog	39

Sådan udarbejder Medicinrådet sine anbefalinger

Medicinrådet er sammensat af tre enheder: Rådet, fagudvalgene og sekretariatet.

Fagudvalgene består af læger, patienter, farmaceuter, sygeplejersker og andre, som bidrager med afgørende viden om sygdom og behandling på hver deres område. Fagudvalgene vurderer og analyserer sagens datagrundlag med fokus på at kortlægge lægemidlets effekter, bivirkninger og omkostninger.

Sekretariatet understøtter fagudvalgene som proces- og metodeansvarlig og bidrager herudover med sundhedsvidenskabelige, biostatistiske, sundhedsøkonomiske, juridiske og kommunikative kompetencer.

Fagudvalgene og sekretariatet udarbejder i fællesskab udkast til den vurderingsrapport, som danner grundlag for Rådets beslutning.

Rådet træffer de endelige beslutninger om at anbefale eller ikke anbefale nye lægemidler og indikationsudvidelser.

Læs mere om Medicinrådets proces og metode for vurdering af nye lægemidler på www.medicinraadet.dk.

Se fagudvalgets sammensætning på side 38.



Begreber og forkortelser

CGRP:	Calcitonin gene-related peptide (calcitonin genrelateret protein)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
HR:	<i>Hazard ratio</i>
ITT:	<i>Intention to treat</i>
OR:	<i>Odds ratio</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RCT:	Randomiseret kontrolleret studie (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
RR:	Relativ risiko
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>



1. Baggrund

1.1 Om vurderingen

Medicinrådet har vurderet eptinezumab til forebyggende behandling af patienter med kronisk migræne.

Vurderingen omfatter effekt, sikkerhed, omkostningseffektivitet og budgetkonsekvenser og tager udgangspunkt i dokumentation indsendt af lægemiddelvirksomheden Lundbeck, som fik markedsføringstilladelse til indikationen i Europa den 24. januar 2021 og har ansøgt Medicinrådet den 31. august 2022.

Vurderingen er baseret på dokumentation indsendt af Lundbeck. Denne rapport er udarbejdet i et samarbejde mellem Medicinrådets sekretariat, Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne og Rådet. Det er alene Rådet, der kan beslutte, om lægemidlet skal anbefales som standardbehandling.

1.2 Migræne

Migræne er en udbredt lidelse med hovedpine, der medfører nedsat funktionsevne, tab af livskvalitet og er blandt de tre sygdomme, som er årsag til mest arbejdsfravær [1]. Lidelsen er sandsynligvis en genetisk disponeret sygdom, der vedrører både nerver og blodkar i hovedet [2]. Signalstoffet calcitonin genrelateret protein (CGRP) menes at være en væsentlig og muligvis forårsagende faktor i sygdomsmekanismen [3]. Årsagerne til migræne kendes ikke fuldt ud.

Migrænediagnosen indeholder en heterogenitet i forhold til patientpopulationen, idet diagnosekriterierne er baseret på klinisk vurdering og kan indeholde flere forskellige sygdomsmekanismer. I klinisk praksis skelnes mellem migræne med eller uden "aura" (forbigående neurologiske forstyrrelser, f.eks. af syns- eller følesans i op til 60 minutter før selve migrænehovedpinen starter) [2]. Migrænehovedpine kendetegnes ved anfaldsvis hovedpine – typisk varende 4-72 timer (ubehandlet eller behandlet uden succes) – af dunkende karakter, moderat til svær intensitet og forværring ved almindelig fysisk aktivitet. Ved anfald følger typisk kvalme, opkast og overfølsomhed over for lys og lyd.

I kliniske studier inddeles migræne ofte i "episodisk" og "kronisk" migræne. "Episodisk" migræne er defineret ved < 15 migrænedage/måned, og "kronisk" migræne er defineret ved hovedpine \geq 15 dage om måneden, hvoraf mindst 8 dage er med migræne, og resten med anden hovedpine, f.eks. spændingshovedpine. Inddelingen skal opfattes kontinuerligt, hvor den enkelte patient således kan have perioder med henholdsvis episodisk og kronisk migræne.

En migrænedag defineres som en kalenderdag med mindst fire på hinanden følgende timer med migræne eller hovedpine (uafhængig af varighed) behandlet med migrænespecifik akut anfaldsbehandling (triptaner). En hovedpinedag defineres som en



kalenderdag, hvor patienten oplever migrænehovedpine eller non-migrænehovedpine med en varighed på mindst fire på hinanden følgende timer eller en hovedpine (uafhængig af varighed), hvor patienten har behov for akut anfaldsbehandling (triptaner, eller anden smertestillende medicin). Dette betyder, at en migrænedag pr. definition også er en hovedpinedag, mens en hovedpinedag uden karakteristiske migrænesymptomer, og som ikke kræver migrænespecifik anfaldsbehandling, ikke er en migrænedag.

Migræne er udbredt i alle aldersgrupper. Den debuterer hyppigst inden 40-årsalderen og ofte allerede i barndom eller ungdom [1,2]. Studier viser, at mellem 24-32 % af alle danske kvinder og mellem 5-17 % af alle danske mænd oplever migræne mindst én gang i deres liv [1]. Langt de fleste migrænepatienter bliver behandlet i primærsektoren, men ved utilfredsstillende behandlingseffekt kan patienten blive henvist til en hovedpineklínik/-center på et hospital. Antallet af patienter, der bliver behandlet for migræne på de danske hospitaler, er ca. 5.000-6.000 patienter årligt, men der findes ikke opgørelser over antal migrænepatienter, der er tilknyttet hovedpineklínikker i Danmark. Heraf anslås at ca. 1.200 patienter opfylder kriterierne for forebyggende behandling med CGRP-antistoffer, dvs. kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage pr. måned, heraf mindst 8 migrænedage) og behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum.

1.3 Eptinezumab

Eptinezumab (Vyepi) har EMA-indikation til forebyggende behandling af migræne hos voksne, som har mindst fire migrænedage pr. måned. Eptinezumab administreres intravenøst hver 12. uge. Behandlingen kræver dermed, at patienten møder op til IV administration hver 3. måned. Anbefalet dosis er 100 mg, men nogle patienter kan have gavn af 300 mg.

Eptinezumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der selektivt binder til det karudvidende neuropeptid calcitonin genrelaterede peptid (CGRP), hvorved dette forhindres i at binde til CGRP-receptoren. Ansøger beskriver, at dette hæmmer de fysiologiske karakteristika ved migræne. De øvrige CGRP-antistoffer har lignende virkningsmekanismer.

Eptinezumab har ikke status som orphan drug, har ikke været igennem accelerated assessment i EMA og har ingen øvrige indikationer.

1.4 Nuværende behandling

Medicinsk behandling af migræne inddeles i anfaldsbehandling (smertestillende og kvalmestillende) og forebyggende behandling. Forebyggende behandling tilbydes for at reducere sværhedsgrad og frekvens af hovedpineanfald hos patienter, der har mindst fire migrænedage pr. måned og dårlig effekt af anfaldsbehandling og derfor forringet livskvalitet [2]. En del patienter har såkaldt "medicinoverforbrugshovedpine" (migræne/hovedpine pga. overforbrug af smertestillende behandling). Disse patienter



har først og fremmest behov for udtrapning af deres medicinoverforbrug og ikke tillæg af forebyggende behandling.

En række lægemidler anvendes til forebyggende behandling af migræne i Danmark, herunder medicin udviklet til forhøjet blodtryk (antihypertensiva) og epilepsimedicin (antiepileptikum). De nyere CGRP-antistoffer er udviklet til migræne og er alle godkendt af EMA som forebyggende behandling hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned. I 2019 og 2020 har Medicinrådet anbefalet og ligestillet CGRP-antistofferne erenumab, fremanezumab og galcanezumab til patienter med kronisk migræne (mindst 15 hovedpinedage pr. måned, heraf mindst 8 migrænedage), som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum.

Mange patienter oplever spontan bedring over tid, og det er derfor individuelt, hvor lang tid en patient har brug for forebyggende behandling. Ifølge nuværende kliniske retningslinjer bør der ved effekt af forebyggende behandling forsøges seponering hver 6.-12. måned for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen [2]. For CGRP-antistofferne har Medicinrådet præciseret, at der bør være en måneds pausering af behandlingen efter 17 måneders behandling jf. [Medicinrådets samling af vurderinger af anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne](#). Behandlingen anses som regel for tilfredsstillende, når patienten oplever reduktion på mindst 30 % af migrænenes hyppighed og sværhedsgrad.

2. Effekt og sikkerhed

2.1 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk søgning, som lever op til Medicinrådets retningslinjer. Der blev inkluderet ti publikationer baseret på data fra syv kliniske studier. Desuden har ansøger indsendt upublicerede data (*data on file*), og ønsker, at disse data holdes fortrolige. Samtlige kilder til data anvendt i ansøgningen fremgår af Tabel 1. Medicinrådet har baseret vurderingen af effekt og sikkerhed for eptinezumab på disse data.



2.2 Kliniske studier

Tabel 2-1. Oversigt over kliniske studier og publikationer, som er anvendt til at vurdere effekt og sikkerhed ved eptinezumab sammenlignet med øvrige CGRP-antistoffer

Studienavn [NCT-nummer] Reference	Studiedesign (blinded behandlingsperiode)	Population	Intervention	Komparator
DELIVER [NCT04418765] Ashina 2022 [4]	Fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (24 uger)	Patienter med kronisk* (ca. 46 %) og episodisk migræne med behandlingssvigt på 2 (62 %), 3 (31 %) eller 4 (7 %) forskellige forebyggende behandlinger	Eptinezumab 100 mg IV (n = 299) Eptinezumab 300 mg IV (n = 294) Hver 12. uge	Placebo (n = 198)
DELIVER [NCT04418765] <i>Data on file</i>		Subgruppe med kronisk* migræne og mindst to behandlingssvigt	Eptinezumab 100 mg IV (n = 137) Eptinezumab 300 mg IV (n = 134) Hver 12. uge	Placebo (n = 134)
STUDY 295 [NCT02066415] Ashina 2018 [5]	Fase 2, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (12 uger)	Patienter med kronisk* migræne – subgruppeanalyse for behandlingssvigt med en eller to forebyggende behandlinger, eller intet tidligere behandlingssvigt (inkl. behandlingsnaive)	Erenumab 70 mg SC (n = 188) Erenumab 140 mg SC (n = 187) Hver 4. uge	Placebo (n = 281)
STUDY 295 [NCT02066415] Lanteri-Minet 2018 [6]		Patienter med kronisk* migræne og behandlingssvigt	Erenumab 70 mg SC (n = 86) Erenumab 140 mg SC (n = 91) Hver 4. uge	Placebo (n = 134)
STRIVE [NCT02456740] Goadsby 2017 [7]	Fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (24 uger)	Episodisk migræne (medtaget i analysen af behandlingsophør grundet lave eventrater for effektmålet)	Erenumab 70 mg SC (n = 317) Erenumab 140 mg SC (n = 319) Hver 4. uge	Placebo (n = 319)
LIBERTY [NCT03096834] Reuter 2018 [8]	Fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (12 uger)	Episodisk migræne og behandlingssvigt med 2-4 forebyggende behandlinger (medtaget i analysen af behandlingsophør grundet lave eventrater)	Erenumab 140 mg SC (n = 121) Hver 4. uge	Placebo (n = 125)
FOCUS [NCT03308968] Ferrari 2019 [9]	Fase 3b, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (12 uger)	Patienter med kronisk* (ca. 46 %) og episodisk migræne med behandlingssvigt på 2-4 forskellige forebyggende behandlinger	Fremanezumab månedligt, 225 mg (CM startdosis 675 mg), SC (n = 283)	Placebo (n = 279)



Studienavn [NCT-nummer] Reference	Studiedesign (blinded behandlingsperiode)	Population	Intervention	Komparator
FOCUS [NCT03308968] Pazdera 2021 [10]		Patienter med kronisk* og episodisk migræne – subgruppeanalyse for behandlingssvigt med 2 (50 %), 3 (32 %) eller 4 (18 %) forskellige forebyggende behandlinger	Fremanezumab kvartalsvist, 675 mg SC (n = 276) Hver 4. uge	
CONQUER [NCT03559257] Mulleners 2020 [11]	Fase 3b, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (12 uger)	Patienter med kronisk* og episodisk migræne med behandlingssvigt på 2 (59 %), 3 (31 %) eller 4 (10 %) forskellige forebyggende behandlinger	Galcanezumab 120 mg (startdosis 240 mg) SC (n = 232) Hver måned	Placebo (n = 230)
CONQUER [NCT03559257] Tepper 2022 [12]				
REGAIN [NCT02614261] Ruff 2019 [13]	Fase 3, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret (12 uger)	Patienter med kronisk* migræne og tidligere behandlingssvigt	Galcanezumab 120 mg (startdosis 240 mg) SC (n = 278) Galcanezumab 240 mg SC (n = 277) Hver måned	Placebo (n = 558)

*Kronisk migræne var i alle studier defineret som mindst 15 dage med hovedpine, heraf mindst 8 dage med migræne jf. ICHD-3 kriterier [14]



2.3 Population, intervention, komparator og effektmål

Tabel 2-2. Oversigt over PICO i ansøgningen og Medicinrådets vurdering af disse

	Anvendt i sammenligning af effekt og sikkerhed	Medicinrådets vurdering	Anvendt i sundhedsøkonomisk analyse
Population	Voksne patienter med kronisk migræne (mindst otte migrænedage pr. måned) og svigt af mindst to forskellige forebyggende behandlinger.	Populationen i ansøgningen er tilstrækkeligt sammenlignelig med de patienter, som i dansk klinisk praksis aktuelt behandles med CGRP-antistoffer.	Der er ikke anvendt kliniske data til definition af patienter i den sundhedsøkonomiske analyse.
Intervention	Eptinezumab (Vyepi) 100 mg og 300 mg IV hver 12. uge	Medicinrådet accepterer ansøgers antagelser: At alle patienter får 100 mg, administreret hver 3. måned.	Eptinezumab 100 mg IV. Administration hver 3. måned.
Komparator	Erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy), Galcanezumab (Emgality)	De tre komparatorer er CGRP-antistoffer ligesom eptinezumab og er alle anbefalet til populationen af Medicinrådet.	Erenumab er komparator i den sundhedsøkonomiske analyse, da det er 1. valg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedr. kronisk migræne .
Effektmål	Ansøger har indsendt data for migrænefrekvens og -sværhedsgrad, livskvalitet og sikkerhed.	Medicinrådet vurderer, at de anvendte effektmål er tilstrækkelige til at vurdere effekt og sikkerhed.	Anvendes ikke i en omkostningsminimeringsanalyse, da effekt og sikkerhed antages at være sammenlignelige.

2.3.1 Population

Ansøger har indsendt oplysninger vedrørende studiepopulationer, som fremgår af Tabel 3.

Ansøger inkluderer ingen data fra kliniske studier i den sundhedsøkonomiske analyse, da det er en omkostningsminimeringsanalyse, hvor effekt og sikkerhed antages at være sammenlignelige.



Tabel 2-3. Baselinekarakteristika for patientpopulationer, som indgår i netværksmetaanalysen vedr. patienter med kronisk migræne og mindst to behandlingsvigt. Ansøger har angivet værdier som gennemsnit på tværs af behandlingsarme i studierne, hvor dette kunne lade sig gøre.

Studie	Migræne type	Behandlingsvigt	N	Alder, gennemsnit (SD)	MHD, gennemsnit (SD)	MMD, gennemsnit (SD)	Dage med brug af akut medicin, gennemsnit (SD)	Medicinoverforbrugshovedpine	Mænd, %
DELIVER (subgruppe) <i>Data on file</i>	Kronisk	≥ 2	405	43,28 (10,82)	19,57 (3,81)	18,71 (4,06)	Ca. 11 (hele studiepopulationen)	12-13 % (i hele studiepopulationen)	11,63
STUDIE 295 (subgruppe) Ashina 2018	Kronisk	≥ 2	327	43,27 (11,18)	-	18,18 (4,54)	11,43 (7,06)	44-48 % (i hele studiepopulationen)	15,29
FOCUS (subgruppe) Pazdera 2021	Kronisk	2	414	46-47 % (hele studiepopulationen)	-	Placebo: 17,60 (5,6) kvartal: 17,10 (5,3) månedligt: 16,20 (4,2)	12-13 (hele studiepopulationen)	Ingen anden medicin tilladt (undtagen lavdosis aspirin til forebyggelse af hjertekarsygdom)	16-17 (hele studiepopulationen)
CONQUER (subgruppe) Mulleners 2020	Kronisk	≥ 2	193	45,32 (12,39)	20,94 (4,44)	18,65 (4,7)	16,20 (6,46)	65-68 % (i subgruppen med kronisk hovedpine)	12,95
REGAIN Ruff 2019	Kronisk	≥ 2	356	43,14 (11,97)	-	19,51 (4,69)	15,64 (5,9)	64 % (i hele studiepopulationen)	12,36

- indikerer, at data ikke var rapporteret. MHD: månedlige hovedpinedage, MMD: månedlige migrænedage; N: sample size; SD: standard deviation



Medicinrådets vurdering af population

De studiepopulationer og subgrupper, som ansøger baserer deres analyser på, er tilstrækkeligt sammenlignelige studierne imellem til, at analyseresultaterne kan anvendes i vurderingen af eptinezumab.

Der er dog en vis usikkerhed vedrørende resultaterne, idet der er forskelle studierne imellem, som kan have betydning for sammenligningen af effekt. Alle studierne inkluderer patienter, som tidligere har fået forebyggende behandling med gængse præparater, og ansøger har anvendt subgrupper, som mindst har fået to tidligere behandlinger. Studierne DELIVER, FOCUS og CONQUER ekskluderer patienter, der tidligere har fået CGRP-antistoffer og Studie 295 blev gennemført før disse behandlinger blev markedsført. Der er generelt en lidt større effekt for placebogruppen i DELIVER, sammenlignet med de øvrige studier, hvilket kunne tyde på en lidt bedre stillet studiepopulation. Det er ikke oplyst for alle studier, hvor mange patienter, som har medicinoverforbrugshovedpine ved baseline. I nogle studier er andelen meget høj, hvilket øger usikkerheden ved sammenligningen.

Resultaterne kan overordnet set overføres til danske patienter, som vil være kandidater til behandling med eptinezumab.

Der er dog en vis usikkerhed vedrørende resultaternes overførbarehed, idet de kliniske studier adskiller sig fra dansk klinisk praksis på nogle områder. Studiepopulationerne er generelt selekterede og udelukker patienter med øvrige sygdomme jf. studierne eksklusionskriterier. Dette er fælles for alle studierne. I nogle af de kliniske studier var der ikke medicinsanering inden opstart af forebyggende behandling, dermed antages, at en del af patienterne kunne have medicinforbrugsinduceret migræne. Dette adskiller sig fra dansk praksis, hvor medicinsanering er standard inden opstart af forebyggende behandling. Dette bidrager til usikkerhed ved resultater fra studierne, som dermed ikke er fuldt overførbare til patienter i dansk praksis.

2.3.2 Intervention

Eptinezumab tilhører lægemiddelklassen CGRP-antistoffer og anvendes forebyggende. Eptinezumab administreres intravenøst med 100 mg eller 300 mg hver 12. uge. Begge doseringer er undersøgt i DELIVER-studiet. Ansøger antager, at eptinezumab i praksis vil blive administreret med 100 mg hver 3. måned.

Medicinrådets vurdering af intervention

Medicinrådet accepterer ansøgers antagelse om, at de fleste patienter vil få 100 mg eptinezumab pr. administration. Medicinrådet vurderer, at frekvensen vil følge produktresuméet, dvs. hver 12. uge. Denne variation antages dog ikke at have nogen væsentlig praktisk eller økonomisk betydning.

2.3.3 Komparator

Ansøger har sammenlignet eptinezumab med erenumab, fremanezumab og galcanezumab, der alle er godkendt af EMA som forebyggende behandlinger til kronisk



migræne hos voksne, der har mindst 4 migrænedage pr. måned.

Doseringen i de kliniske studier er:

- Erenumab: SC 70 mg (anbefalet) eller 140 mg, dag 1, uge 4 og uge 8
- Fremanezumab: SC månedligt; 225 mg (CM startdosis 675 mg), eller kvartalsvist; 675 mg
- Galcanezumab: SC månedligt; 120 mg (startdosis 240 mg) eller 240 mg.

Ansøger har anvendt dosering jævnfør produktresuméet.

Medicinerådets vurdering af komparator

Medicinerådet har tidligere anbefalet og ligestillet erenumab, fremanezumab og galcanezumab til patienter med kronisk migræne (mindst otte dage pr. måned), som har oplevet behandlingssvigt på mindst ét antiepileptikum og mindst ét antihypertensivum. Alle lægemidlerne er dermed relevante komparatorer.

Medicinerådet vurderer, at kun sammenligning med erenumab er relevant i den sundhedsøkonomiske analyse, da denne er 1. valg i [Medicinerådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til kronisk migræne](#).

2.3.4 Effektmål

Virksomheden har indsendt data for effektmålene angivet i Tabel 4.

Tabel 2-4. Effektmål, som virksomheden har indsendt data for samt effektmålenes målemetode

Effektmål	Målemetode
Frekvens af migræne	Antal månedlige migrænedage (MMD)
	- gennemsnitlig ændring fra baseline - andel af patienter, som opnår $\geq 50\%$ reduktion
Migræne sværhedsgrad	MMD inkl. brug af akut medicin
	- gennemsnitlig ændring fra baseline
Helbredsrelateret livskvalitet	Headache Impact Test (HIT-6)
	- gennemsnitlig ændring fra baseline - responsrate (≥ 5 -point reduktion i totalscore fra baseline)
Helbredsrelateret livskvalitet	Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)
	- gennemsnitlig ændring fra baseline
Sikkerhed	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser
	Behandlingsophør, alle årsager
	Andel med mindst en uønsket hændelse
	Andel med mindst en alvorlig uønsket hændelse

Medicinerådets vurdering af effektmål

Medicinerådet vurderer, at alle indsendte effektmål er relevante for sammenligningen mellem eptinezumab og de øvrige CGRP-antistoffer. Ansøger har på forespørgsel fra Medicinerådet indsendt yderligere information om bivirkninger, for at Medicinerådet kan



vurdere sikkerhedsprofilen af eptinezumab, som administreres intravenøst og indebærer en risiko for overfølsomhedsreaktioner, der kan være alvorlige.

2.4 Sammenligning af effekt

2.4.1 Analysemetode for sammenligning af effekt

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt netværksmetaanalyser til sammenligning mellem eptinezumab og de tre øvrige CGRP-antistoffer. I analyserne indgår data fra 6 randomiserede kontrollerede forsøg, hvor de enkelte lægemidler sammenlignes med placebo eller anden forebyggende behandling.

For nogle studier er der anvendt data fra prædefinerede subgrupper af patienter med kronisk migræne (ens defineret i studierne; mindst 15 dage med hovedpine, heraf mindst otte med migrænekaraktistika jf. ICHD-kriterierne).

Analyserne er ikke publicerede, og efter ansøgers ønske holdes resultaterne fortrolige. Ligeledes har ansøger indsendt fortrolige data fra en upubliceret subgruppeanalyse fra DELIVER-studiet.

De fortrolige data fremgår ikke af denne rapport, men er Medicinrådet bekendt. Netværksmetaanalyserne fremgår af bilag 1 med overstregning af de oplysninger, som ansøger ønsker bliver holdt fortrolige. Medicinrådets vurdering af eptinezumab er således baseret på både fortrolige data og analyser samt på publicerede studiedata.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analyser og vurderer, at selvom der er en vis usikkerhed ved resultaterne på grund af forskelle studierne imellem, er studierne tilstrækkeligt sammenlignelige til at indgå i netværksmetaanalyser.

For alle effektmål har ansøger indsendt data for eptinezumab og mindst en komparator. Medicinrådet vurderer, at det er tilstrækkeligt til sammenligningen, da de tre komparatorer tidligere er blevet ligestillet af Medicinrådet.

2.4.2 Oversigt over effektestimater

2.4.3 Månedlige migrænedage, gennemsnitlig ændring fra baseline (MMD CfB)

Reduktion af migrænefrekvens er et vigtigt formål ved forebyggende behandling, og månedlige migrænedage (MMD) er et hyppigt anvendt mål i klinisk praksis samt i kliniske studier. MMD er rapporteret i alle inkluderede studier og er defineret som antal dage med migrænehovedpine jf. ICHD-kriterierne. MMD er opgjort efter 12 ugers behandling, både som gennemsnitlig ændring fra baseline (Tabel 5) og som andel, der opnår 50 % reduktion (Tabel 6). Medicinrådet har tidligere anslået den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point for gennemsnitlig ændring fra baseline (her opgjort i antal dage) og 5 %-point for andel, som opnår 50 % reduktion.



Tabel 2-5. Estimerer pr. studie for effektmålet månedlige migrænedage (MMD), opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline (CfB), målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie (datasæt)	Arm	N	MMD baseline	MMD CfB	Standard error
DELIVER (subgruppe) <i>Data on file</i>	Eptinezumab 100 mg	█	18,7*	█	█
	Eptinezumab 300 mg	█		█	█
	Placebo	█		█	█
STUDIE 295 (subgruppe) Ashina 2018	Erenumab 140 mg	92	18,2	-7,00	0,59
	Erenumab 70 mg	93		-5,40	0,61
	Placebo	142		-2,70	0,49
FOCUS (mITT) Ferrari 2019	Fremanezumab 675/225/225 mg	173	16,2	-4,50	0,45
	Fremanezumab 675 mg	169	17,1	-3,90	0,46
	Placebo	167	17,6	-0,70	0,47
CONQUER (subgruppe) Mulleners 2020	Galcanezumab 120 mg	95	18,7	-6,0	0,70
	Placebo	98		-2,20	0,60
REGAIN (mITT) Ruff 2019	Galcanezumab 120 mg	72	19,5	-5,35	0,70
	Placebo	174		-1,01	0,50

*Fra den samlede population, ikke rapporteret for subgruppen. MMD CfB: månedlige migrænedage, gennemsnitlig ændring fra baseline. mITT: modificeret intention-to-treat.

Tabel 2-6. Estimerer pr. studie for effektmålet månedlige migrænedage (MMD), opgjort som andel, som opnår 50 %-reduktion, målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie (datasæt)	Arm	N	Andel med mindst 50 % reduktion, n (%)
DELIVER (subgruppe) <i>Data on file</i>	Eptinezumab 100 mg	█	█
	Eptinezumab 300 mg	█	█
	Placebo	█	█
STUDIE 295 (subgruppe)	Erenumab 140 mg	92	38 (41)



Studie (datasæt)	Arm	N	Andel med mindst 50 % reduktion, n (%)
Ashina 2018	Erenumab 70 mg	93	33 (35)
	Placebo	142	20 (14)
FOCUS (mITT)	Fremanezumab 675/225/225 mg	173	51 (29)
	Fremanezumab 675 mg	169	46 (27)
Ferrari 2019	Placebo	167	14 (8)
	Galcanezumab 120 mg	95	30 (32)
Mulleners 2020	Placebo	98	9 (9)
REGAIN (mITT)	Galcanezumab 120 mg	72	21 (29)
Ruff 2019	Placebo	174	16 (9)

mITT: modificeret intention-to-treat

Netværksmetaanalyse, MMD

Resultaterne af ansøgers netværksmetaanalyser for MMD efter 12 ugers behandling viser, at begge doser af eptinezumab er lige så effektive som de øvrige CGRP-antistoffer. Det gælder både for gennemsnitlig ændring af MMD og for andelen af patienter med mindst 50 % reduktion af MMD.

Medicinerådets vurdering af MMD

Medicinerådet vurderer, at eptinezumab er mindst lige så effektiv som de øvrige CGRP-antistoffer i forhold til reduktion af dage med migræne.

Medicinerådet har lagt vægt på resultaterne fra ansøgers netværksanalyser og desuden vurderet studiedata med henblik på at kende niveauet for effekten, både for interventions- og placebo grupperne.

2.4.4 Migræne sværhedsgrad (MMD inkl. brug af akut medicin)

Sværhedsgraden af et migræneanfald kan være svært at vurdere, men brugen af akut smertelindrende medicin kan anvendes som en markør for, at migrænen er af moderat sværhedsgrad eller værre. Brug af smertestillende kan forårsage uønskede hændelser og hovedpine grundet medicinoverforbrug. Migrænenes sværhedsgrad er opgjort efter 12 ugers behandling som gennemsnitlig ændring fra baseline. Medicinerådet har tidligere anslået den mindste klinisk relevante forskel til 10 %-point (her opgjort i antal dage).



Tabel 2-7. Estimerer pr. studie for effektmålet sværhedsgrad (MMD inkl. brug af akut medicin), opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline (CfB) i antal dage med behov for smertelindrende medicin, målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie (datasæt)	Arm	N	Sværhedsgrad		Standard error
			baseline	CfB	
DELIVER (subgruppe) <i>Data on file</i>	Eptinezumab 100 mg	█	11,2	█	█
	Eptinezumab 300 mg	█	11	█	█
	Placebo	█	11,2	█	█
STUDIE 295 (subgruppe) Ashina 2018	Erenumab 140 mg	92		-5,40	0,45
	Erenumab 70 mg	93	11,43	-4,10	0,46
	Placebo	142		-1,30	0,38
CONQUER (subgruppe) Mulleners 2020	Galcanezumab 120 mg	95	16,2	-5,4	0,60
	Placebo	98		-1,60	0,60
REGAIN (mITT) Ruff 2019	Galcanezumab 120 mg	72	15,64	-5,80	0,70
	Placebo	174		-1,40	0,50

mITT: modificeret intention-to-treat

Netværksmetaanalyse, MMD inkl. brug af akut medicin

Resultaterne af ansøgers netværksmetaanalyse for MMD inkl. brug af akut medicin efter 12 ugers behandling viser, at begge doser af eptinezumab er lige så effektive som de øvrige CGRP-antistoffer.

Medicinerådets vurdering af MMD inkl. brug af akut medicin

Medicinerådet vurderer, at eptinezumab er mindst lige så effektiv som de øvrige CGRP-antistoffer i forhold til reduktion af sværhedsgrad, vurderet ved brug af akut medicin.

Medicinerådet har lagt vægt på resultaterne fra ansøgers netværksanalyser og desuden vurderet studiedata med henblik på at kende niveauet for effekten, både for interventions- og placebo grupperne.



2.4.5 Helbredsrelateret livskvalitet, Headache Impact Test (HIT-6) og Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ)

Livskvalitet er et vigtigt effektmål ved migræne på grund af den store sygdomsbyrde og følgende påvirkning af livskvaliteten.

HIT-6 er et spørgeskema vedr. evne til normal funktion i dagligdagen. Totalscore fra 36-78, hvor score > 60 tolkes som alvorlig, 56-59 substantiel, 50-55 noget og < 49 lidt eller ingen nedsat funktion. HIT-6 er valideret til patienter med kronisk migræne (55). HIT-6 er opgjort efter 12 ugers behandling som gennemsnitlig ændring fra baseline. Medicinrådet har tidligere anslået den mindste klinisk relevante forskel til 2-3 point i HIT-totalscore.

Tabel 7. Estimerer pr. studie for effektmålet Headache Impact Test (HIT-6), opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline (CfB), målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie	Arm	N	HIT-6 CfB	Standard error
DELIVER (subgruppe) <i>Data on file</i>	Eptinezumab 100 mg	█	█	█
	Eptinezumab 300 mg	█	█	█
	Placebo	█	█	█
STUDIE 295 (subgruppe) Ashina 2018	Erenumab 140 mg	91	-5.2	0.64
	Erenumab 70 mg	86	-5.4	0.66
	Placebo	134	-1.5	0.54

CfB: gennemsnitlig ændring fra baseline

MSQ er et spørgeskema med 14 spørgsmål fordelt på domænerne RF-R (Role Function-Restrictive), RF-P (Role Function-Preventive) og EF (Emotional Function). RF-R (syv spørgsmål) omhandler begrænsning af daglige sociale og arbejdsaktiviteter. RF-P (fire spørgsmål) omhandler undgåelse af daglige sociale og arbejdsaktiviteter. EF (tre spørgsmål) omhandler den følelsesmæssige belastning ved migræne (40,41). MSQ scores fra 0-100, hvor højere score indikerer bedre livskvalitet (40). MSQ er valideret til patienter med kronisk migræne Bagley et al. 2012 and Martin et al. 2000 (40, 41, 58). MSQ er opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline. Medicinrådet har tidligere anslået de mindste klinisk relevante forskelle for de tre subskalaer til hhv. 5 point (RF-R og RF-P) og 8 point (EF).

Tabel 2-8. Estimerer pr. studie for effektmålet Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), domænet Role Function-Restrictive (RF-R), opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline (CfB), målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie	Arm	N	MSQ RF-R CfB	Standard error
DELIVER (subgruppe)	Eptinezumab 100 mg	█	█	█



Studie	Arm	N	MSQ RF-R CfB	Standard error
<i>Data on file</i>	Eptinezumab 300 mg	█	█	█
	Placebo	█	█	█
CONQUER (subgruppe)	Galcanezumab 120 mg	95	20,61	2,05
Mulleners 2020	Placebo	98	6,71	1,99
REGAIN (subgruppe)	Galcanezumab 120 mg	64	19,13	2,87
Ruff 2019	Placebo	160	10,67	2,12

Tabel 2-9. Estimer pr. studie for effektmålet Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), domænet *Emotional Function (EF)*, opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline (CfB), målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie	Arm	N	MSQ EF CfB	Standard error
DELIVER (subgruppe)	Eptinezumab 100 mg	█	█	█
<i>Data on file</i>	Eptinezumab 300 mg	█	█	█
	Placebo	█	█	█
CONQUER (subgruppe)	Galcanezumab 120 mg	95	24,38	2,63
Mulleners 2020	Placebo	98	11,09	2,57

Tabel 2-10. Estimer pr. studie for effektmålet Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire (MSQ), domænet *Role Function-Preventive (RF-P)*, opgjort som gennemsnitlig ændring fra baseline (CfB), målt ved uge 12 efter første behandling. Alle data er fra patienter med kronisk migræne med mindst to behandlingssvigt.

Studie	Arm	N	MSQ (RF-P) CfB	Standard error
DELIVER (subgruppe)	Eptinezumab 100 mg	█	█	█
<i>Data on file</i>	Eptinezumab 300 mg	█	█	█
	Placebo	█	█	█
CONQUER (subgruppe)	Galcanezumab 120 mg	95	15,27	1,88
Tepper 2022	Placebo	98	5,37	1,83



Netværksmetaanalyser, HIT-6 og MSQ

Resultaterne af ansøgers netværksmetaanalyser for livskvalitet efter 12 ugers behandling viser, at begge doser af eptinezumab er lige så effektive som de CGRP-antistoffer, der er anvendt til sammenligning. Det gælder både for HIT-6 og for MSQ.

For HIT-6 er der anvendt data for erenumab 70 mg og 140 mg til sammenligning. For MSQ er der anvendt data for galcanezumab 120 mg til sammenligning.

Medicinrådets vurdering af HIT-6 og MSQ

Medicinrådet vurderer, at eptinezumab er mindst lige så effektiv som de øvrige CGRP-antistoffer i forhold til at øge livskvaliteten.

Medicinrådet har lagt vægt på resultaterne fra ansøgers netværksanalyser og desuden vurderet studiedata med henblik på at kende niveauet for effekten, både for interventions- og placebo-grupperne.

2.5 Sammenligning af sikkerhed

2.5.1 Analysemetode for sammenligning af sikkerhed

Ansøgers valg af analysemetode

Ansøger har anvendt netværksmetaanalyser til sammenligning mellem eptinezumab og de tre øvrige CGRP-antistoffer. I analyserne indgår data fra 5 randomiserede forsøg, hvor de enkelte lægemidler sammenlignes med placebo.

Analyserne er ikke publicerede, og efter ansøgers ønske holdes resultaterne fortrolige. Ligeledes har ansøger indsendt fortrolige data fra en upubliceret subgruppeanalyse fra DELIVER-studiet.

De fortrolige data fremgår ikke af denne rapport, men er Medicinrådet bekendt. Netværksmetaanalyserne fremgår af bilag 1 med overstregning af de oplysninger, som ansøger ønsker bliver holdt fortrolige. Medicinrådets vurdering af eptinezumab er således baseret på både fortrolige data og analyser samt på publicerede studiedata.

Grundet få behandlingsophør i studierne valgte ansøger at analysere behandlingsophør (alle årsager) og behandlingsophør grundet uønskede hændelser i en samlet population af patienter med migræne, dvs. både kronisk og episodisk.

Medicinrådets vurdering af analysemetode

Medicinrådet accepterer ansøgers analyser og vurderer, at selvom der er en vis usikkerhed ved resultaterne på grund af forskelle i studierne imellem, er studierne tilstrækkeligt sammenlignelige til at indgå i netværksmetaanalyser.



2.5.2 Behandlingsophør (alle årsager) og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Tabel 2-11. Behandlingsophør (alle årsager). Data er fra en samlet population af patienter med migræne, dvs. både kronisk og episodisk.

Studie	Arm	Behandlingsophør (alle årsager)	N	Andel (%)
DELIVER (subgruppe) <i>Data on file</i> 24 uger	Eptinezumab 100 mg	■	■	■
	Eptinezumab 300 mg	■	■	■
	Placebo	■	■	■
FOCUS Ferrari 2019 [9] 12 uger	Fremanezumab 75/225/225 mg	11	283	3,9
	Fremanezumab 675 mg	4	276	1,4
	Placebo	13	279	4,7
CONQUER (subgruppe) Mulleners 2020 [11] 12 uger	Galcanezumab 120 mg	7	232	3,0
	Placebo	4	230	1,7
LIBERTY Reuter 2018 [8] 12 uger	Erenumab 140 mg	3	121	2,0
	Placebo	3	125	2,0

Tabel 2-12. Behandlingsophør grundet uønskede hændelser. Data er fra en samlet population af patienter med migræne, dvs. både kronisk og episodisk.

Studie	Arm	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	N	Andel (%)
DELIVER (subgruppe) Ashina 2022 [4] 24 uger	Eptinezumab 100 mg	1	299	0,0
	Eptinezumab 300 mg	6	294	2,0
	Placebo	1	298	0,0
STUDIE 295 (subgruppe) Ashina 2018 [5] 12 uger	Erenumab 70 mg	0	92	0,0
	Erenumab 140 mg	0	92	0,0
	Placebo	1	141	1,0
FOCUS Ferrari 2019 [9]	Fremanezumab 675/225/225 mg	4	285	1,0



Studie	Arm	Behandlingsophør grundet uønskede hændelser	N	Andel (%)	
12 uger	Fremanezumab 675 mg	1	276	0,0	
	Placebo	3	277	1,0	
CONQUER (subgruppe) Mulleners 2020 [11]	Galcanezumab 120 mg	1	232	0,0	
	Placebo	0	230	0,0	
12 uger	LIBERTY Reuter 2018 [8]	Erenumab 140 mg	0	121	0,0
	Placebo	1	125	1,0	
STRIVE Goadsby 2017 [7]	Erenumab 70 mg	1	49	2,0	
	Erenumab 140 mg	4	58	6,9	
	Placebo	0	54	0,0	

Netværksmetaanalyser, behandlingsophør og behandlingsophør grundet uønskede hændelser

Resultaterne af ansøgers netværksmetaanalyse for behandlingsophør efter 12 ugers behandling viser, at begge doser af eptinezumab er lige så sikre at anvende, som de øvrige CGRP-antistoffer.

Netværksmetaanalysen for behandlingsophør grundet uønskede hændelser viser en højere risiko ved behandling med eptinezumab 300 mg sammenlignet med kvartalsvis fremanezumab 675 mg. Sammenlignet med de øvrige CGRP-antistoffer, var der ingen forskel.

Medicinrådets vurdering af sikkerhed

Medicinrådet vurderer, at eptinezumab er lige så sikker at anvende som de øvrige CGRP-antistoffer.

Medicinrådet har lagt vægt på resultaterne fra ansøgers netværksanalyser. Der var meget få patienter, som ophørte behandlingen i studierne, derfor bliver konfidensintervallerne brede og estimeret usikkert. Medicinrådet har desuden vurderet studiedata med henblik på at kende niveauet for behandlingsophør, både for interventions- og placebo-grupperne. Den lave andel af patienter, som ophører behandlingen, understøtter, at CGRP-antistoffer for de fleste ikke giver væsentlige bivirkninger.



For alle lægemidlerne er der få uønskede hændelser, herunder alvorlige uønskede hændelser som anafylaktisk reaktion. Ansøger har oplyst, at der pr. august 2022 ikke er registreret tilfælde af overfølsomhedsreaktionen Stevens-Johnsons Syndrom.

2.6 Usikkerheder i datagrundlaget for klinisk effekt og sikkerhed

Som beskrevet i afsnit 2.3.1 er der en vis usikkerhed ved resultaterne, da der er nogle forskelle studierne imellem, som kan have betydning for sammenligningen af effekt. Ligeledes er der usikkerhed ved overførbareheden, idet de kliniske studier adskiller sig fra dansk klinisk praksis på nogle områder.

For at øge sammenligneligheden med den danske patientpopulation, der vil være kandidater til eptinezumab, har ansøger indsendt data fra subgrupper (kronisk migræne, mindst to tidligere forebyggende behandlinger), hvor det var muligt. Selv om dette potentielt øger usikkerheden ved analyserne, accepterer Medicinrådet denne tilgang.

3. Sundhedsøkonomisk analyse

Ansøger har indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, da de mener, at eptinezumab er sammenlignelig i relation til effekt og sikkerhed med de tre komparatorer, der anvendes i dansk klinisk praksis. Ansøgers omkostningsminimeringsanalyse sammenligner derfor eptinezumab med henholdsvis erenumab, fremanezumab og galcanezumab.

3.1 Analyseperspektiv

Ansøger anvender i sin analyse et begrænset samfundsperspektiv, som inkluderer lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, transportomkostninger og patientomkostninger. Ansøger har valgt en tidshorisont på 22 måneder på baggrund af en forventning om, at behandlingens længde for eptinezumab og komparatorerne er sammenlignelig, og for at tage højde for behandlingspausering i 18. måned for komparatorerne. I ansøgers analyse antages det, at behandlingspausering for eptinezumab forekommer i den 19. måned, grundet doseringsintervallet. Omkostninger diskonteres efter første år med 3,5 %.

Medicinrådets vurdering af analyseperspektiv

Medicinrådet vurderer, at det kun er relevant at sammenligne med erenumab, da denne er 1. valg i Medicinrådets lægemiddelrekommandation vedrørende lægemidler til kronisk migræne (REF). Medicinrådet vurderer ansøgers analyseperspektiv som værende passende, men anvender en tidshorisont på 38 måneder. Dette gøres for i højere grad at afspejle den forventede gennemsnitlige behandlingens længde i dansk klinisk praksis og samtidig tage højde for behandlingspausering og forskelle i doseringsfrekvens mellem eptinezumab og erenumab.



Endvidere foretager Medicinrådet følsomhedsanalyser, der undersøger betydningen af at forlænge tidshorisonten til henholdsvis 57 og 76 måneder.

3.2 Model

Som følge af at netværks-metaanalysen fandt en sammenlignelig effekt, har ansøger indsendt en omkostningsminimeringsanalyse, hvori det antages, at alle patienter opnår og vedligeholder et behandlingsrespons gennem hele tidshorisonten.

Medicinrådets vurdering af model

Medicinrådet vurderer, at ansøgers modelvalg er passende, da det muliggør inklusion af alle relevante omkostningselementer. Dog forventer Medicinrådet, på baggrund af klinisk erfaring, et løbende frafald af patienter over tid. Derfor medregnes en årlig frafaldsrate af patienter på 20 % i Medicinrådets hovedanalyse. Som følge af usikkerhed forbundet med dette estimat, udarbejdes en følsomhedsanalyse, hvori den årlige frafaldsrate antages at være 15 %.

3.3 Omkostninger

Ansøgers omkostningsminimeringsanalyse er udført fra et begrænset samfundsperspektiv, hvormed lægemiddelomkostninger, hospitalsomkostninger, patientomkostninger og transportomkostninger er inkluderet for både eptinezumab og erenumab. Der medregnes ikke bivirknings- eller monitoreringsomkostninger, da ansøger vurderer, at disse er sammenlignelige for eptinezumab og erenumab.

Medicinrådets vurdering af inkluderede omkostninger

Medicinrådet vurderer, at de inkluderede omkostningsgrupper er passende.

3.3.1 Lægemiddelomkostninger

Ansøger anvender lægemiddeldosering jævnfør produktresuméet for henholdsvis eptinezumab og erenumab. Derved anvendes dosering på 100 mg IV for eptinezumab og 140 mg SC for erenumab. Dog afviger ansøgers valg af doseringsinterval fra produktresuméet for henholdsvis eptinezumab og erenumab, da ansøger begrundet doseringsinterval på ekspertudtalelser, og dermed antager dosering hver 3. måned for eptinezumab og hver måned for erenumab. Dette afviger fra de henholdsvis 12- og 4-ugers doseringsintervaller, som anbefales i de respektive produktresuméer.

Ansøger har angivet lægemiddelpriser i AIP for eptinezumab og erenumab jævnfør Medicinrådets Metodevejledning (REF). Eptinezumab takseres til 9.789 DKK pr. pakke, imens erenumab takseres til 3.098 DKK pr. pakke. Ansøger inkluderer ikke spild forbundet med administration, idet dosis af eptinezumab og erenumab begge passer med de respektive pakkestørrelser.



Medicinrådets vurdering af lægemiddelomkostninger

Medicinrådet vurderer, at de brugte doseringer og doseringsintervaller er retvisende, da dosering hver måned for erenumab og hver 3. måned for eptinezumab er repræsentativt for dansk klinisk praksis.

Lægemiddelpriserne ændres til sygehusapotekets indkøbspris (SAIP) i Medicinrådets hovedanalyse, se Tabel 3-1.

Tabel 3-1. Lægemiddelpriser anvendt i den sundhedsøkonomiske analyse (SAIP)

Lægemiddel	Styrke	Pakningsstørrelse	Pris pr. pakke (DKK)	Kilde
Eptinezuma	100 mg	1 stk.	■	■
Erenumab	140 mg	1 stk.	■	■

3.3.2 Hospitalsomkostninger

Ansøger anvender en mikrobaseret tilgang til at opgøre hospitalsomkostninger, hvor tidsforbrug og lønninger for sundhedsfagligt personale involveret i behandlingen indgår, og hvor overhead omkostninger forbundet med brug af lokaler medregnes. Sygeplejersker aflønnes til 447 kr./time, mens læger aflønnes til 1.055 kr./time jf. en tidligere version af Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger.

Størstedelen af behandlingstiden antages at blive varetaget af sygeplejersker. Overheadomkostninger er udregnet på baggrund af et studie af Sørensen, J. fra 2011 [15], som opgjorde omkostninger ved administration af biologiske lægemidler, herunder omkostninger til brug af lokaler, hvorefter der er justeret for inflation. Til udregning af overhead omkostninger antager ansøger, at alle ydelser foregår i et samtalerum, på nær IV-administration af eptinezumab, som foregår i et behandlingsrum. Den mikrobaserede tilgang inkluderer ikke udgifter til utensilier.

Medicinrådets vurdering af hospitalsomkostninger

Medicinrådet accepterer ansøgers mikrobaserede tilgang til udregning af hospitalsomkostninger men bemærker, at omkostninger forbundet med brug af utensilier ikke er inddraget, og at der ikke er gjort brug af nettoprisindeks uden energi til fremskrivning af overhead omkostninger. Dette accepteres dog, da korrekt inddragelse heraf vil have minimal betydning for analysens samlede resultat.



Endvidere vurderer Medicinrådet, at der ikke er taget højde for post-infusion monitorering af patienten i 30 minutter i forbindelse med IV-administration, hvorfor tidsforbruget for en sygeplejerske ved denne ydelse ændres fra 45 til 75 minutter. De primære ydelser, som er opgjort ved en mikrobaseret tilgang, og som indgår i Medicinrådets hovedanalyse, fremgår i Tabel 3-2 og Tabel 3-3. Aflønning af sundhedsfagligt personale er opdateret til gældende takster jf. Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger [16].

Tabel 3-2. Tidsforbrug og enhedsomkostninger for hospitalsomkostninger ved behandling med eptinezumab

Ydelse	Personale	Tidsforbrug	Omkostninger (DKK)
Første besøg	Sygeplejerske	45 minutter	335,25
	Læge	15 minutter	263,75
Første besøg efter pausering	Sygeplejerske	45 minutter	335,25
	Læge	15 minutter	263,75
Kontrolbesøg efter første besøg	Sygeplejerske	45 minutter	335,25
IV-administration	Sygeplejerske	75 minutter	558,75

Tabel 3-3. Tidsforbrug og enhedsomkostninger for hospitalsomkostninger ved behandling med erenumab

Ydelse	Personale	Tidsforbrug	Omkostninger (DKK)
Første besøg	Sygeplejerske	30 minutter	223,50
	Læge	15 minutter	263,75
Første besøg efter pausering	Sygeplejerske	30 minutter	223,50
	Læge	15 minutter	263,75
Kontrolbesøg efter første besøg	Sygeplejerske	30 minutter	223,50
Telefonkonsultation	Sygeplejerske	15 minutter	111,75

3.3.3 Patientomkostninger

Ansøger inkluderer omkostninger forbundet med den tid, patienter bruger i forbindelse med behandling, og omkostninger forbundet med transport til og fra hospitalet. Patienttid takseres til 181 DKK pr. time, imens transport takseres til 140 DKK pr. besøg på hospitalet, jævnfør Medicinrådets Værdisætning af enhedsomkostninger. Ansøger



medregner 60 minutters transporttid til hvert hospitalsbesøg og antager, at hvert hospitalsbesøg for patienten har en varighed på 30 minutter for erenumab, imens hospitalsbesøg forbundet med eptinezumab har en varighed på 45 minutter grundet yderligere konsultation med læge. Sidst medregner ansøger 4 x 15 minutter patienttid årligt til telefonkonsultation for patienter i behandling med erenumab. Da patienter i behandling med erenumab oplæres i selvadministration, ses en forskel i tidsforbruget forbundet med administration af lægemidler, ansøger har dog ikke inkluderet patienttid forbundet med selvadministration.

Medicinrådets vurdering af patientomkostninger

Medicinrådet vurderer, at ansøgers tilgang til opgørelse af patientomkostninger, tidsforbrug og transportomkostninger for de fleste parametre er retvisende. Ansøgers estimat af tidsforbrug forbundet med IV-administration for patienter i behandling med eptinezumab ændres jf. afsnit 3.3.2 til 75 minutter. Manglen på inklusion af patienttid til selvadministration accepteres, da denne faktor vil have minimal betydning for analysens samlede resultat. Det samlede tidsforbrug og patientomkostninger fremgår af henholdsvis Tabel 3-4 og Tabel 3-5.

Tabel 3-4. Total patient tidsforbrug over en tidshorisont på 38 måneder

	Eptinezumab	Erenumab
Total patienttid brugt på behandlingsrelaterede aktiviteter og transport.	1.620 minutter	885 minutter

Tabel 3-5. Totale patientomkostninger og transportomkostninger forbundet med behandling over en tidshorisont på 38 måneder, medregnet diskontering og frafald

	Eptinezumab	Erenumab
Totale patientomkostninger (DKK)	5.193	2.932
Heraf transportomkostninger (DKK)	1.331	871

3.4 Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Tabel 3-6. Opsummering af ændringer fra ansøgers analyse til Medicinrådets hovedanalyse

Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Valg af komparator	Erenumab, fremanezumab og galcanezumab	Erenumab	Afsnit 3.1



Antagelser	Ansøger	Medicinrådet	Begrundelse
Længde af tidshorizont	22 måneder	38 måneder	Afsnit 3.1
Andel, der årligt frafalder behandling	0 %	20 %	Afsnit 3.2
Tidsforbrug til administrering og post-infusion monitorering af eptinezumab	45 minutter	75 minutter	Afsnit 3.3.3

Endvidere opdateres alle lægemiddelomkostninger, således at disse baseres på SAIP.

3.5 Resultater

3.5.1 Resultat af Medicinrådets hovedanalyse

Den gennemsnitlige inkrementelle omkostning pr. patient over en periode på 38 måneder ved anvendelse af eptinezumab estimeres til at være ca. [REDACTED] DKK i Medicinrådets hovedanalyse ved sammenligning med erenumab. Resultaterne fra Medicinrådets hovedanalyse er præsenteret i Tabel 3-7. Størstedelen af de inkrementelle omkostninger udgøres af lægemiddelomkostninger.

Er analysen udført med AIP, bliver de inkrementelle omkostninger pr. patient ca. 6.500 DKK over en periode på 38 måneder ved sammenligning mellem eptinezumab og erenumab.

Tabel 3-7. Resultatet af Medicinrådets hovedanalyse, diskonterede tal

	Eptinezumab (DKK)	Erenumab (DKK)	Forskel (DKK)
Lægemiddelomkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Hospitalsomkostninger	6.217	2.984	3.233
Patientomkostninger	5.193	2.933	2.260
Totale omkostninger	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Forskel i omkostninger		Beregnet med AIP: 6.473 DKK	Beregnet med SAIP: [REDACTED] DKK



3.5.2 Medicinrådets følsomhedsanalyser

Deterministiske følsomhedsanalyser

Grundet usikkerhed forbundet med valget af tidshorizont udfører Medicinrådet følsomhedsanalyser, der undersøger effekten af forlængelse af tidshorizonten til henholdsvis 57 og 76 måneder. Endvidere udføres en følsomhedsanalyse, hvori det undersøges, hvorledes resultatet påvirkes, hvis andelen, der årligt frafalder behandling, ændres fra 20 til 15 %. Resultaterne af Medicinrådets følsomhedsanalyser fremgår af Tabel 3-5.

Tabel 3-8. Resultatet af Medicinrådets følsomhedsanalyse sammenlignet med hovedanalysen, DKK

Parameter	Oprindelig værdi	Følsomheds-analyse	Rationale	Inkrementelle omkostninger (DKK)
Resultatet af hovedanalysen				■
Tidshorizont	38 måneder	57 måneder	Usikkerhed vedr. behandlingens længde	■
Tidshorizont	38 måneder	76 måneder	Usikkerhed vedr. behandlingens længde	■
Patientfracfald	20 % årligt	15 % årligt	Usikkerhed vedr. patientfracfald	■

Følsomhedsanalyserne viser, at en forlængelse af tidshorizonten vil medføre et aftagende fald af inkrementelle omkostninger, da den årlige besparelse for behandling med eptinezumab falder over tid grundet patientfracfald og diskontering. Ved et lavere årligt patientfracfald ses ligeledes en større besparelse ved behandling med eptinezumab.

4. Budgetkonsekvenser

4.1 Estimat af patientantal og markedsandel

Ansøger har antaget, at der vil være 1.200 patienter om året, der i tilfælde af anbefaling vil være kandidater til behandling med eptinezumab. Denne antagelse baseres på en ekspertudtalelse og tidligere vurderinger af Medicinrådet. Ansøger forventer, at en anbefaling af eptinezumab vil medføre, at 85 % af patienterne fortsat vil blive behandlet med erenumab, imens de resterende 15 % fordeles ligeligt mellem eptinezumab, fremanezumab og galcanezumab. Hvis ikke eptinezumab anbefales, forventes det fortsat, at 85 % behandles med erenumab, imens de resterende 15 % fordeles ligeligt



mellem fremanezumab og galcanezumab. Ansøger antager et årligt patientfrafald på 25 % i budgetkonsekvensanalysen.

Medicinrådets vurdering af ansøgers budgetkonsekvensanalyse

Medicinrådet vurderer, at ansøgers estimat af patienter pr. år, som er kandidater til behandling med eptinezumab til behandling af kronisk migræne, er retvisende, se Tabel 4-1 for patienttal over tid. Medicinrådet vurderer ligeledes, at eptinezumab vil få en markedsandel på 5 % ved anbefaling. Estimaterne af markedsandel ved anbefaling af eptinezumab begrundes ved, at der kan være praktiske udfordringer grundet begrænset kapacitet på hovedpinecentre ved ibrugtagning af eptinezumab, grundet den intravenøse administrationsvej. Dette betyder, at eptinezumab ikke nødvendigvis vil dominere markedet. Grundet usikkerhed om dette udføres en følsomhedsanalyse for budgetkonsekvenserne, hvori eptinezumab i år 1 får en markedsandel på 25 %, og fra år 2 og frem vedholder en markedsandel på 42,5 %, svarende til halvdelen af erenumabs nuværende markedsandel.

Jævnfør Medicinrådets omkostningsminimeringsanalyse antages et årligt patientfrafald på 20 % i stedet for ansøgers 25 %.

Tabel 4-1. Medicinrådets estimat af antal nye patienter pr. år

	År 1	År 2	År 3	År 4	År 5
Anbefales					
Eptinezumab	60	60	60	60	60
Erenumab	1.020	1.020	1.020	1.020	1.020
Fremanezumab	60	60	60	60	60
Galcanezumab	60	60	60	60	60
Total	1.200	1.200	1.200	1.200	1.200
Anbefales ikke					
Eptinezumab	0	0	0	0	0
Erenumab	1.020	1.020	1.020	1.020	1.020
Fremanezumab	90	90	90	90	90
Galcanezumab	90	90	90	90	90
Total	1.200	1.200	1.200	1.200	1.200



4.2 Resultat af budgetkonsekvensanalysen

Medicinerådet estimerer, at anvendelse af eptinezumab vil resultere i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ mio. DKK i år 5. Resultatet er præsenteret i Tabel 4-2. Udføres analysen med AIP, bliver budgetkonsekvenserne ca. -0,42 mio. DKK i år 5.

Tabel 4-2. Medicinerådets analyse af totale budgetkonsekvenser, mio. DKK, ikke-diskonterede tal

	År 1 (millioner DKK)	År 2 (millioner DKK)	År 3 (millioner DKK)	År 4 (millioner DKK)	År 5 (millioner DKK)
Anbefales	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Anbefales ikke	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Totale budgetkonsekvenser	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Følsomhedsanalysen, hvori eptinezumab opnår 25 % markedsandel i år 1 og 42,5 % de resterende år, resulterer i budgetkonsekvenser på ca. ■■■■■ mio. DKK i år 5.

5. Diskussion

På baggrund af de data, som ansøger har indsendt, finder Medicinerådet, at eptinezumab er lige så effektivt og sikkert at anvende, sammenlignet med de øvrige GCRP-antistoffer.

Der er en vis usikkerhed ved konklusionen, idet studiepopulationerne adskiller sig fra patienter i dansk klinisk praksis, og resultaterne dermed ikke er fuldt overførbare.

Den intravenøse administration af eptinezumab kræver mere tid for patienterne, idet de skal møde op til IV-administration hver 3. måned. Dette kan for en del af patienterne være en ulempe. Behandlingen kræver også flere personaleressourcer end de øvrige lægemidler, som administreres subkutant, ofte af patienten selv. Anvendelse af eptinezumab vil derfor potentielt presse kapacitetsudfordringerne på de klinikker, der har den pågældende regionsfunktion.

I Medicinerådets hovedanalyse estimeres de inkrementelle omkostninger ved at anbefale eptinezumab som behandling til den pågældende patientpopulation til ca. ■■■■■ DKK over en tidshorizont på 38 måneder. Grundet usikkerhed forbundet med behandlingslængde og årligt patientfracfald udførte Medicinerådet tre følsomhedsanalyser. Følsomhedsanalyserne viste, at tidshorizonten har forventeligt stor betydning for resultatet af omkostningsminimeringsanalysen, mens det samme var tilfældet for justeringen af patientfracfald fra 20 % til 15 %. Relevansens af resultats følsomhed for disse ændringer skal dog vægtes mod den faktiske størrelse af forskellen i omkostninger, og den procentvise forskel, da resultatet procentvist er meget følsomt overfor ændringerne, imens de faktiske inkrementelle omkostninger ikke ændres i relevant grad.



6. Referencer

1. Flachs E, Eriksen L, Koch M, Ryd J, Dibba E, Skov-Ettrup L, et al. Sygdomsbyrden i Danmark. København; 2015 dec.
2. Dansk Hovedpine Selskab. REFERENCEPROGRAM Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. Dansk Hovedpine Selskab; 2020.
3. European Medicines Agency (EMA). Eptinezumab (Vyepti) Summary of product characteristics. 2022.
4. Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Ettrup A, Christoffersen CL, Josiassen MK, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2022;21(7):597–607.
5. Ashina M, Tepper S, Brandes JL, Reuter U, Boudreau G, Dolezil D, 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 : an international journal of headache*. 2018;38(10):1611–21.
6. Lanteri-Minet M, Buse DC, Starling AJ, Ailani J, Zhang F, Wen S, et al. Patient-reported outcomes in chronic migraine patients with prior prophylactic treatment failure receiving placebo or erenumab: subgroup analysis of a pivotal randomised study. *Cephalgia*. 2018;38(Suppl.):S124-26.
7. Goadsby PJ, Reuter U, Yngve H, Broessner G, Bonner JH, Zhang F, et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. *The New England Journal of Medicine*. 2017;377(22):2123–32.
8. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10161):2280–7.
9. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M, Cohen JM, Yang R, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet (London, England)*. 2019;394(10203):1030–40.
10. Pazdera L, Cohen JM, Ning X, Campos VR, Yang R, Pozo-Rosich P. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. *Cephalalgia*. 2021;41(10):1075–88.



11. Mulleners WM, Kim B-K, Láinez MJA, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, Wang S, et al. Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *The Lancet Neurology*. 2020;19(10):814–25.
12. Tepper SJ, Ailani J, Ford JH, Nichols RM, Li LQ, Kemmer P, et al. Effects of Galcanezumab on Health-Related Quality of Life and Disability in Patients with Previous Failure of 2-4 Migraine Preventive Medication Categories: Results from a Phase IIIb Randomized, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial (CONQUER). *Clinical drug investigation*. 2022;42(3):263–75.
13. Ruff DD, Ford JH, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Pearlman EM, et al. Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 2019;39(8):931–44.
14. Olesen J. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Bd. 38, *Cephalalgia*. SAGE Publications Ltd; 2018. s. 1–211.
15. Sørensen J. Omkostninger ved administration af biologiske lægemidler. 2011;
16. Medicinrådet. Værdisætning af enhedsomkostninger [internet]. 2022 feb [citeret 13. oktober 2022]. Tilgængelig fra: https://medicinraadet.dk/media/aunbprvq/v%C3%A6rdis%C3%A6tning-af-enhedsomkostninger-vers-1-6_adlegacy.pdf



7. Sammensætning af fagudvalg

Medicinrådets fagudvalg vedrørende migræne

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Thue Hjortkjær Nielsen <i>Overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber, Dansk Neurologisk Selskab og udpeget af Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Kan ikke udpege</i>	Region Nordjylland
<i>Kan ikke opfylde Medicinrådets habilitetskrav</i>	Region Midtjylland
Sidsel Thorup Thomsen <i>Afdelingslæge</i>	Region Syddanmark
Benedikte Wanscher <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Gine Stobberup <i>Klinisk farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
Jon Andersen <i>Overlæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi
Flemming Winther Bach <i>Overlæge</i>	Inviteret af formanden
Christian Hansen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anne Bülow-Olsen <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



8. Versionslog

Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. november 2022	Godkendt af Medicinrådet.

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 21-23, 3. sal
2100 København Ø

+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

www.medicinraadet.dk