



AbbVie A/S

Att.: Nicolai Espenhein

14. juni 2024  
Sagsnr. 2024012775

Reference usk  
T +45 44 88 93 50  
E usk@dkma.dk

## **AQUIPTA får ikke generelt klausuleret tilskud**

### **Afgørelse**

AQUIPTA, tabletter med indhold af atogepant i styrkerne 10 og 60 mg får *ikke* generelt klausuleret tilskud.

### **Sagsfremstilling**

I har den 17. januar 2024 ansøgt om generelt klausuleret tilskud til AQUIPTA, tabletter med indhold af atogepant i styrkerne 10 og 60 mg, til følgende klausul:

*Patienter med kronisk migræne, som har oplevet  $\geq 2$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst et antihypertensivum og mindst et antiepileptikum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret. AQUIPTA kan kun udskrives af læger med speciale i neurologi.*

I jeres hørings svar af den 12. april 2024 foreslår I generelt klausuleret tilskud til følgende klausul:

*Patienter med kronisk migræne, som har oplevet  $\geq 3$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst en af følgende alternativer, en beta-blokker, en ACE-hæmmer/angiotensin-receptor-blokker, et antiepileptikum eller et anti-depressivum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret. AQUIPTA kan kun udskrives af læger med speciale i neurologi.*

### Markedsføringstilladelse og udlevering<sup>1</sup>

AQUIPTA fik markedsføringstilladelse den 11. august 2023, er aktuelt markedsført i Danmark og er placeret i udleveringsgruppe A.

### Godkendt indikation<sup>1</sup>

AQUIPTA er indiceret til profylakse af migræne hos voksne, som har mindst 4 migrænedage om måneden.

### Anbefalet dosis<sup>1</sup>

Den anbefalede dosis er 60 mg én gang dagligt. Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet og patienter, der samtidig er i behandling med potente CYP3A4- og/eller OATP-hæmmere, er den anbefalede dosis 10 mg én gang dagligt.

### Migræne

Migræne er en af de hyppigste neurologiske problemstillinger. Størstedelen af personer med migræne, der søger hjælp, kan behandles i almen praksis. Migræne er en neurologisk sygdom karakteriseret ved anfaldsvis hovedpine af moderat til svær intensitet, som ofte ledsages af kvalme, opkast, lys- og lydoverfølsomhed.

Migræne underinddeles i 3 hovedkategorier: migræne uden aura, migræne med aura og kronisk migræne. Episodisk migræne er defineret ved <15 hovedpine-dage/måned, hvoraf nogle dage er migrænedage<sup>2</sup>. Kronisk migræne defineres ved ≥15 hovedpinedage om måneden, hvoraf ≥8 er migrænedage. Inddelingen af episodisk og kronisk migræne skal opfattes som et kontinuerligt spektrum, hvor den enkelte patient i perioder kan gå fra episodisk til kronisk migræne og omvendt.<sup>3</sup>

På grund af hyppigheden er de samlede samfundsøkonomiske omkostninger ved hovedpine meget omfattende og hovedpinesygdomme tegner sig for 20% af det samlede sygefravær på det danske arbejdsmarked. Tab af livskvalitet for den hovedpineramte og dennes nærmeste er også betydeligt.<sup>3</sup>

#### Anbefalet behandling

##### Dansk Hovedpine Selskab

Det fremgår af Dansk Hovedpine Selskabs (DHS) referenceprogram vedrørende *Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter*<sup>3</sup> fra 2020, at de generelle retningslinjer for forebyggende behandling af migræne, er for at reducere frekvensen eller sværhedsgraden af anfald. Forebyggende behandling bør overvejes, hvis antallet af dage med migræne per måned er 4 eller højere, hvis der er dårlig effekt af anfaldsmedicin eller hvis patientens livskvalitet er betydeligt forringet på grund af migrænen. Ved ≥15 hovedpinedage per måned skal medicinoverforbrug udelukkes.

Det fremgår videre, at profylaktisk behandling generelt anses for succesfuld, hvis hyppigheden eller styrken af migræne kan halveres, uden at der forekommer for generende bivirkninger. Profylaksebehandlingen bør forsøges i minimum 2-3 måneder på fuld dosis, før det endeligt kan vurderes, om der er effekt (med mindre det ikke tolereres pga. bivirkninger). Ved effekt bør medicinen forsøges seponeret hver 6-12 måneder for at sikre, at der fortsat er behov for og effekt af medicinen. Manglende effekt af en type profylaktisk behandling udelukker ikke effekt af andre typer af profylaktisk behandling. Hovedpinekalender bør bruges for at dokumentere effekten. Der foreligger ikke evidens for effekt ved kombination af flere former for profylaktisk behandling.

DHS nævner følgende lægemidler til forebyggende behandling af kronisk migræne: metoprolol (50-200 mg), propranolol (40-240 mg), candesartan (16 (24-32) mg), topiramet (50-100 (200) mg), valproat (1000 (500-1800) mg), botulinum type A toxin (155-195 enheder i.m. hver 12. uge) og CGRP-antistofferne, erenumab, fremanezumab, galcanezumab og eptinezumab.

##### Dansk Neurologisk Selskab

Dansk Neurologisk Selskabs (DNS) nationale behandlingsvejledning *migræne – behandling*<sup>4</sup> fra 2023 er i overvejende grad overensstemmende med DHSs referenceprogram omtalt ovenfor, dog har DNS i sin vejledning lavet en prioriteret rækkefølge for forebyggende behandling af kronisk migræne med rekommanderede doser af lægemidlerne. 1. prioritet er candesartan (16-32 mg) eller metoprolol (100-200 mg)/propranolol (160-240 mg); 2. prioritet er topiramet (100-200 mg); 3. prioritet er CGRP-antistoffer eller botulinum type A toxin; 4. prioritet er forebyggende præparater svarende til 3. prioritet ved episodisk migræne; rimegepant, amitriptylin, flunarizin og valproat.

##### Nationalt Videnscenter for Hovedpine

Videnscentret har udgivet folderen *Hovedpine 1-2*·3<sup>5</sup> i 2023, som er baseret på behandlingsvejledninger fra Dansk Hovedpinecenter, Dansk Hovedpineselskab og

Dansk Neurologisk Selskab. Det fremgår af folderen, at forebyggende behandling bør overvejes til patienter, hvor livskvaliteten fortsat er negativt påvirket trods optimeret anfaldsbehandling. Rækkefølge for farmakologisk behandling er 1. valg: Candesartan; 2. valg: Metoprolol eller propranolol; 3. valg: Topiramet og 4. valg: Gepant (rimegepant).

Målet for forebyggende behandling er en betydende reduktion i migrænen ( $\geq 30\%$  i hyppighed og/eller intensitet) uden generende bivirkninger. Forebyggende behandling bør forsøges i minimum 2-3 måneder på fuld dosis, før det endeligt kan vurderes, om der er effekt (medmindre den ikke tolereres pga. bivirkninger).

Ved manglende effekt af et antihypertensivum (candesartan, metoprolol eller propranolol) og et antiepileptikum (topiramet) kan patienter med kronisk migræne særskilt tilbydes behandling med monoklonale antistoffer mod CGRP eller botulinum type A toxin hos en specialist.

### Sundhedsstyrelsen

I en artikel fra Sundhedsstyrelsen (SST), Rationel Farmakoterapi, *Behandling af migræne hos voksne i almen praksis*<sup>6</sup> fra 2022 fremgår det, at forebyggende behandling bør tilbydes patienter, hvor antallet af dage med migræne er  $\geq 4$  dage om måneden. Forebyggende behandling i almen praksis vil typisk omfatte (1) metoprolol (50-200 mg) eller propranolol (40-240 mg) som førstevalgspræparat efterfulgt af (2) candesartan (16-32 mg) som andevalgspræparat. Topiramet (25-200 mg) kan også overvejes som tredjevalgspræparat i almen praksis, om end klinisk erfaring tyder på en lavere tolerance sammenlignet med førnævnte.

Det fremgår videre, at det primære effektmål for forebyggende behandling er, at patienten opnår en halvering eller mere i antallet af migrænedage eller moderate/svære hovedpinedage uden generende bivirkninger. Antallet af månedlige dage med migræne eller moderat/svær hovedpine bør kvantificeres såvel før som under behandling. Patienten bør udfylde en hovedpinekalender i 2-4 uger inden opstart af behandling for at have det bedste sammenligningsgrundlag. Lægen bør evaluere behandlingsrespons 2-3 måneder efter terapeutisk dosis eller ændring i behandling, da effekten typisk først indtræder efter adskillige uger. Patienten bør tilbydes et andet præparat, hvis den forebyggende behandling har været ineffektiv. Pausering af medicin kan overvejes efter vellykket behandling i 6-12 måneder for de fleste præparater. Formålet er at afklare, om den forebyggende behandling kan seponeres, hvilket reducerer unødige lægemiddelsponering og giver mulighed for behandling udelukkende med anfaldsmedicin. Pausering af forebyggende behandling bør evalueres på individuel basis.

SST angiver, at patienter med kronisk migræne eller hvis patienten har manglende virkning af mindst to forskellige præparater med dokumenteret effekt til forebyggende migrænebehandling, bør henvises til specialistbehandling. SST angiver, at forebyggende behandling hos privatpraktiserende neurolog typisk vil være topiramet, hvis det ikke allerede er blevet afprøvet i almen praksis, samt flunarizin, amitriptylin og valproat. Behandlingsmulighederne ved hovedpineambulatorium omfatter forebyggende behandling med onabotulinumtoksin A og anti-CGRP (receptor) monoklonalt antistof (mAb). SST angiver hertil, at Medicinrådet har vurderet, at disse behandlinger udelukkende tilbydes patienter med kronisk migræne, der ikke har haft gavn af eller tolereret  $\geq 1$  antihypertensivum og  $\geq 1$  antiepileptikum.

### Medicinrådet

I *Medicinrådets samling af vurderinger af anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne, herunder kriterier for opstart, monitorering og seponering*<sup>7</sup> fra 2021, fremgår det af fagudvalgets vurdering, at der ikke er enighed, hverken

nationalt eller internationalt, om den indbyrdes placering i behandlingsalgoritmen for lægemidler til forebyggelse af migræne. Der er i øvrigt en meget stor individuel variation i de enkelte lægemidlers effekt og bivirkninger på den enkelte patient. Valget af, hvilket præparat en patient tilbydes, baseres således på en individuel vurdering af blandt andet patientens risikoprofil, andre sygdomme og tidligere erfaring. Der er generelt stor enighed om, at betablokkere (metoprolol/propranolol) opfattes som førstevalgspræparater. Det er i øvrigt fagudvalgets skøn, at topiramate og de to "off label"-præparater candesartan og lisinopril (på grund af den relativt gunstige bivirkningsprofil) anvendes i så stor en udstrækning, at de sammen med betablokkere udgør førstevalgspræparaterne ved forebyggende behandling af migræne. Fagudvalget skønner således, at de fleste patienter, som tager forebyggende migrænebehandling, behandles med et af disse præparater. Ved behandlingssvigt (enten i form af suboptimal effekt eller uacceptable bivirkninger) eller kontraindikationer er patienterne traditionelt blevet tilbudt behandling med for eksempel amitriptylin/nortriptylin, valproat eller eventuelt botulinum type A toxin som andetvalgspræparater (kun patienter med kronisk migræne).

### Studier

Det kliniske udviklingsprogram for atogepant til forebyggende behandling af migræne består af studierne 301, 302, 303 og 304. Studie 303 omhandler kronisk migræne, de øvrige tre studier omhandler episodisk migræne.

### PROGRESS (studie 303)<sup>8</sup>

PROGRESS studiet er et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III studie, der blandt andet undersøgte effekten af atogepant 60 mg doseret 1 gang dagligt sammenlignet med placebo til forebyggende behandling af kronisk migræne. Inkluderet var voksne patienter (18-80 år), der havde haft kronisk migræne i mindst 1 år og var debuteret før 50-års alderen. Patienterne skulle have haft mindst 15 hovedpinedage per måned de tre måneder op til inkludering og mindst 15 hovedpinedage, inkluderende mindst 8 migrænedage, i løbet af fire ugers baseline periode. Hovedpinedagene skulle være registreret i en elektronisk dagbog. Patienterne (N=778) blev behandlet i 12 uger og blev randomiseret 1:1:1 til enten atogepant 30 mg x 2, atogepant 60 mg x 1 eller placebo. Det var tilladt at bruge akut anfaldsmedicin (triptaner, ergotaminderivater, NSAID, opioider med videre) uden begrænsning, dog var brug af lægemidler, der påvirkede CGRP-reaktionsvejen forbudt. Patienterne kunne fortsætte på anden forebyggende migrænebehandling, hvis denne havde været stabil i mindst 12 uger før første besøg og fortsatte gennem hele studieperioden.

Det primære endepunkt var reduktion i migrænedage fra baseline til gennemsnittet af ugerne 1-4, 5-8 og 9-12 i behandlingsperioden. Der sås generelt et relativt stort placeborespons, og en reduktion i migrænedage på -6,9 dage for atogepant 60 mg og -5,1 dage for placebo. Det gav en statistisk signifikant forskel mellem atogepant 60 mg og placebo på -1,8 dage.

Der var flere sekundære endepunkter. For reduktion i antal hovedpinedage per måned sås en forskel på -1,9 dage mellem atogepant 60 mg og placebo. For antal dage med brug af anfaldsmedicin per måned sås signifikante forskelle i reduktion på -2,1 dage (-6,2 versus -4,1 dage) mellem atogepant 60 mg og placebo. 41% behandlet med atogepant 60 mg oplevede en  $\geq 50\%$  reduktion i månedlige migrænedage sammenlignet med 26% behandlet med placebo. En række migrænespecifikke scorere for livskvalitet/funktion viste signifikante større forbedringer i score med atogepant 60 mg sammenlignet med placebo, om end der også her sås et relativt stort placeborespons.

## Pris

Behandlingsprisen for AQUIPTA er 96,97 kr. per dag.

I Danmark er der aktuelt markedsført flere lægemidler, som anbefales til forebyggende behandling af kronisk migræne i primærsektoren. Behandlingsprisen for orale lægemidler med generelt tilskud varierer fra 0,37 - 10,74 kr. per dag. Udover AQUIPTA er der markedsført et andet lægemiddel i samme stofgruppe med indhold af rimegepant, som koster 98,07-101,23 kr. per dag, når det anvendes som forebyggende behandling af episodisk migræne. Rimegepant har generelt klausuleret tilskud til akut behandling af migræneanfald, men har ikke generelt eller generelt klausuleret tilskud til forebyggende behandling af episodisk migræne.

## Sagsforløb

I har den 17. januar 2024 søgt om generelt klausuleret tilskud til AQUIPTA.

Jeres ansøgning blev forelagt for Medicintilskudsnettet den 26. februar 2024, hvor nettet anbefalede, at AQUIPTA ikke får generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul:

*"Patienter med kronisk migræne, som har oplevet  $\geq 2$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst et antihypertensivum og mindst et antiepileptikum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret. AQUIPTA kan kun udskrives af læger med speciale i neurologi.*

I indstillingen udtaler nettet:

*"Vi vurderer, at prisen for AQUIPTA ikke står i et rimeligt forhold til den behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ansøgte klausul.*

*Vi har ved vores vurdering lagt vægt på lægemidlets meget høje behandlingspris på 96,97 kr. per dag sammenholdt med, at forebyggende behandling med atogepant i kliniske studier efter vores vurdering har vist en begrænset effekt på patienter med kronisk migræne. Således sås der i PROGRESS-studiet<sup>a</sup> en reduktion på 6,9 migrænedage ved behandling med atogepant 60 mg dagligt, en reduktion på 5,1 migrænedage ved behandling med placebo og derfor en placebokorrigeret reduktion på 1,8 migrænedage ved behandling med atogepant 60 mg dagligt. Der sås derudover en placebo-korrigeret forskel på patienternes brug af anfaldsmedicin per måned på -2,1 dage (atogepant -6,2 versus placebo -4,1 dage).*

*Vi finder derudover, at den ansøgte klausul kun delvist understøtter, at behandling med billigere behandlingsmuligheder er forsøgt, inden behandling med AQUIPTA iværksættes, idet det i klausulen er angivet, at patienten har oplevet  $\geq 2$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst et antihypertensivum og mindst et antiepileptikum. Vi lægger i vores vurdering vægt på, at Dansk Hovedpine Selskab og Dansk Neurologisk Selskab anbefaler følgende lægemidler til forebyggelse af kronisk migræne: candesartan, metoprolol/propranolol, topiramate<sup>a</sup>, botulinum type A toxin og CGRP-antistoffer og herefter rimegepant, amitriptylin og flunarizin<sup>b</sup>. Vi finder, at behandlingsmulighederne med disse lægemidler skal være udtømte, før behandling med AQUIPTA iværksættes.*

<sup>a</sup> Den 1. november 2023 er der udsendt DHPC brev til læger og andre sundhedsfaglige om, at topiramate er kontraindiceret som migræneprofylakse hos kvinder i den fertile alder. Tilgængeligt fra <https://laege-middelstyrelsen.dk/da/bivirkninger/direkte-sikkerhedsinformation/udsendte-meddelelser/~media/B04710CCB6A541478655F1DF8EDBF05B.ashx>

<sup>b</sup> Lægemidlet er udgået 11/12-2023

*Vi finder endvidere, at det er vigtigt, at effekten af behandling med AQUIPTA monitoreres tæt for at undgå unødige lægemiddelleksponering og unødvendige omkostninger. Vi vurderer ikke, at den ansøgte klausul understøtter dette.*

*Vi vurderer endeligt, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul er risiko for, at behandling med AQUIPTA med tilskud sker uden for klausulen, for eksempel til patienter med episodisk migræne, som udgør en stor patientpopulation. I denne vurdering lægger vi vægt på, at afgrænsningen mellem kronisk og episodisk migræne er flydende og at AQUIPTA er placeret i udleveringsgruppe A og dermed kan ordineres af alle læger.*

*Vi kan ikke identificere en anden klausul, der retter sig mod behandling af kronisk migræne hos voksne, som opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til AQUIPTA. Begrundelsen er som ovenfor nævnt.”*

Vi sendte nævnets indstilling i høring hos jer den 22. marts 2024.

Vi modtog jeres høringssvar den 12. april 2024, hvor I fremhæver følgende forhold:

#### *Placeborespons*

I skriver, at I finder det unuanceret, at Medicintilskudsrådet i sin vurdering af AQUIPTA i forhold til placebo betragter effekten som begrænset, da smertestudier – som migrænestudier – generelt har et højt placebo-respons. I henviser til en meta-analyse fra 2002, der kvantificerede placebo-responset i forebyggende migrænebehandling ved at se på en 50% responsrate og reduktion af migræneanfald. Metaanalysen rapporterede en reduktion i migræneanfald på  $\geq 50\%$  hos 23,5% af patienterne i placebogruppen og 45,5 % i de aktive grupper. I skriver endvidere, at et nyere studie fra 2023<sup>9</sup> viser, at der har været en stigning i placebo-responsen inden for migrænestudier i løbet af de seneste 30 år. Studiet fandt en statistisk signifikant stigning i placebo-responsen i forebyggende migræne studier fra 1990-2021 og tilføjer yderligere at udviklingen af mere effektive behandlingsmuligheder kan medføre en højere placebo-respons bl.a. grundet en større patient forventning.

#### *Sammenligning med CGRP-antistoffer*

I høringssvaret har I en figur over effekt og placeboeffekt af atogepant og CGRP-antistofferne, som anbefales af Medicinrådet, hvor I skriver, at hvis man sammenligner den placebokorrigerede effekt på tværs, så fremstår effekten af AQUIPTA og CGRP-antistofferne sammenlignelig. I henviser også til, at Tandvårds- og Lægemedelførmånsverket i Sverige har vurderet, at effekten og sikkerheden af AQUIPTA er sammenlignelig med CGRP-antistofferne og derfor har anbefalet AQUIPTA på lige fod med CGRP-antistofferne.

[Redacted text block]

---

<sup>9</sup> [Redacted footnote]

### *Behandling uden for klausul*

I undrer jer over, at Medicintilskuds-nævnet vurderer, at der er risiko for behandling udenfor klausulen, idet I har lagt jer op ad Medicinrådets kriterier for at skabe konsistens i behandlingspraksis på tværs af primær- og sekundærsektor. I skriver, at det er den praktiserende neurolog, der stiller diagnosen kronisk migræne og henviser patienten til de neurologiske ambulatorier, når behandlingsmulighederne i primærsektoren er udtømte. I skriver, at de fortsatte høje ventelister må være belæg for, at de praktiserende neurologer er gode til at følge behandlingsvejledningerne og det er de rigtige patienter, der bliver henvist. I finder, at risikoen for, at patienter med episodisk migræne bliver sat i behandling er meget lille, da ansvaret for diagnostik og behandling er placeret hos de privatpraktiserende neurologer, og at I har forsøgt at imødesætte nævnets bekymring for dette ved at indsnævre klausulen, så AQUIPTA kun kan udskrives af privatpraktiserende neurologer.

### *Andre og billigere behandlingsmuligheder*

I undrer jer over, at nævnet fremhæver rimegepant før AQUIPTA til kronisk migræne, da rimegepant kun er godkendt til akut behandling og til forebyggende behandling af episodisk migræne, hvorfor det må betragtes som off-label behandling. Derudover skriver I, at nævnet vurderer, at billigere behandlingsmuligheder bør forsøges før anvendelse af AQUIPTA og anfører, at ansøgninger om generelt klausuleret tilskud til Aimovig og Botox det seneste år ikke har opnået tilskud blandt andet på grund af behandlingsprisen i primærsektoren og manglen på en aftalt takst mellem regionerne og FAPS. I bemærker, at Botulinum type A toxin, CGRP-antistoffer og rimegepant ikke er tilgængelige som forebyggende behandling mod kronisk migræne i primærsektoren og derfor ikke kan indgå i en klausulering.

### *Nyt klausulforslag*

I ønsker at imødekomme nævnets bekymring og foreslår at indsnævre klausulen, såfremt billigere behandlingsmuligheder skal være udtømte før opstart af AQUIPTA til følgende:

*Patienter med kronisk migræne, som har oplevet  $\geq 3$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst en af følgende alternativer, en beta-blokker, en ACE-hæmmer/angiotensin-receptor-blokker, et antiepileptikum eller et anti-depressivum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret. AQUIPTA kan kun udskrives af læger med speciale i neurologi.*

### **Begrundelse**

Det fremgår af medicintilskudsbekendtgørelsens<sup>d</sup> § 1, stk. 2, at Lægemiddelstyrelsen ved vurderingen af, om der skal ydes generelt tilskud til et lægemiddel, lægger vægt på, 1) om lægemidlet har en sikker og værdifuld terapeutisk effekt på en velafgrænset indikation, og 2) om lægemidlets pris står i rimeligt forhold til dets behandlingsmæssige værdi.

Der fremgår af § 1, stk. 3, at med mindre ganske særlige forhold gør sig gældende, ydes der ikke generelt tilskud til et lægemiddel, hvis

- 1) iværksættelse af behandling med lægemidlet kræver særlig undersøgelse og diagnosticering,
- 2) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet vil blive anvendt uden for den godkendte indikation,
- 3) lægemidlet udelukkende eller overvejende anvendes til formål, hvortil der ikke med rimelighed kan forventes tilskud fra regionsrådet,

---

<sup>d</sup> Bekendtgørelse nr. 728 af 30. maj 2022 om medicintilskud. Tilgængelig fra: <https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2022/728>

- 4) lægemidlets effekt ikke er klinisk dokumenteret,
- 5) der er risiko for, at lægemidlet anvendes som førstevalg, uanset dette efter Lægemiddelstyrelsens vurdering ikke bør være tilfældet,
- 6) det er uafklaret, om eller hvornår lægemidlet skal anvendes som førstevalg,
- 7) der er nærliggende risiko for, at lægemidlet gøres til genstand for misbrug,
- 8) lægemidlet hovedsageligt anvendes i sygehusbehandling, eller
- 9) lægemidlet på grund af en særlig lægemiddelform ikke kan indtages af patienten selv.

Det følger af medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 4, at Lægemiddelstyrelsen i overensstemmelse med kriterierne fastsat i § 1, stk. 2 og 3, vurderer, om regionsrådets tilskud skal betinges af, at lægemidlet ordineres med henblik på behandling af bestemte sygdomme eller persongrupper (generelt klausuleret tilskud).

Vi finder, at AQUIPTA ikke opfylder kriterierne for generelt klausuleret tilskud til den klausul, som I foreslår i jeres høringssvar og som omfatter følgende patientgruppe: *Patienter med kronisk migræne, som har oplevet  $\geq 3$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst en af følgende alternativer, en beta-blokker, en ACE-hæmmer/angiotensin-receptor-blokker, et antiepileptikum eller et anti-depressivum. Kronisk migræne skal være dokumenteret ved hovedpinedagbog i mindst 4 uger, og evt. medicin ved medicinoverforbrugshovedpine skal være saneret. Aquipta kan kun udskrives af læger med speciale i neurologi.*

Vi vurderer, at prisen for AQUIPTA ikke står i et rimeligt forhold til lægemidlets behandlingsmæssige værdi for patienter omfattet af den ansøgte klausul.

Vi lægger ved vores vurdering blandt andet vægt på Medicintilskudsnævnets indstilling af den 22. marts 2024.

Vi lægger i lighed med Medicintilskudsnævnet i vores vurdering vægt på, at behandlingsprisen for AQUIPTA på 96,97 kr. per dag er meget høj sat i forhold til den begrænsede effekt på kronisk migræne, der er påvist i kliniske studier. I PROGRESS-studiet<sup>8</sup> sås en reduktion på 6,9 migrænedage ved behandling med atogepant 60 mg dagligt, en reduktion på 5,1 migrænedage ved behandling med placebo, hvilket giver en placebokorrigeret reduktion på 1,8 migrænedage ved behandling med atogepant. Der sås derudover en placebo-korrigeret forskel på patienternes brug af anfaldsmedicin per måned på -2,1 dage (atogepant -6,2 versus placebo -4,1 dage).

I jeres høringssvar henviser I til, at smertestudier – som migrænestudier – generelt har et højt placebo-respons og henviser til en metaanalyse fra 2002 og til et nyere studie fra 2023<sup>10</sup>, der viser, at der har været en stigning i placebo-responset inden for migrænestudier i løbet af de seneste 30 år.

Resultaterne af metanalysen fra 2002 og studiet fra 2023 om højt placebo-respons i migrænestudier ændrer ikke på vores vurdering af, at prisen for AQUIPTA er meget høj sat i forhold til den påviste effekt af atogepant i PROGRESS-studiet og på vores vurdering af, at effekten af atogepant er begrænset.

Vi finder derudover, at den nye klausul kun delvist understøtter, at behandling med billigere behandlingsmuligheder er forsøgt, inden behandling med AQUIPTA iværksættes. I høringssvaret foreslår I en ny klausul, hvor patienten har oplevet  $\geq 3$  behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandling med mindst en af følgende alternativer, en beta-blokker, en ACE-hæmmer/angiotensin-receptor-blokker, et antiepileptikum eller et anti-depressivum. Dansk Neurologisk Selskab og Nationalt Videncenter for Hovedpine anbefaler en række lægemidler til forebyggelse af kronisk migræne, candesartan, metoprolol/propranolol, topiramid<sup>a</sup>, botulinum type A toxin og CGRP-antistoffer og herefter rimegepant, amitriptylin og flunarizin<sup>a</sup>. Vi mener i



lighed med Medicintilskudsnet, at alle behandlingsmuligheder skal være udtømte, før behandling med AQUIPTA iværksættes og finder ikke, at den nye klausul med  $\geq 3$  behandlingssvigt understøtter dette i tilstrækkelig grad.

Vi finder endvidere, at det er vigtigt, at effekten af behandling med AQUIPTA monitoreres tæt for at undgå unødige lægemiddelsponering og unødvendige omkostninger. Vi vurderer ikke, at den nye klausul understøtter dette i et tilstrækkeligt omfang.

Vi vurderer i lighed med Medicintilskudsnet, at der ved tildeling af generelt klausuleret tilskud til den ansøgte klausul er nærliggende risiko for, at behandling med AQUIPTA med tilskud sker uden for klausulen, for eksempel til patienter med episodisk migræne, som udgør en stor patientpopulation. I jeres høringssvar skriver I, at I finder, at risikoen for, at patienter med episodisk migræne bliver sat i behandling er meget lille, da ansvaret for diagnostik og behandling er placeret hos de privatpraktiserende neurologer.

I vores vurdering lægger vi i lighed med nævnet vægt på, at afgrænsningen mellem kronisk og episodisk migræne er flydende og at AQUIPTA er placeret i udleveringsgruppe A og dermed kan ordineres af alle læger – også selvom det fremgår af klausul teksten, at AQUIPTA kun kan udskrives af speciallæger i neurologi. Vi lægger endvidere vægt på vores erfaring med behandling af ansøgninger om enkelttilskud til gepanter, som viser, at særligt de alment praktiserende læger i enkelttilskudsansøgningerne typisk angiver hovedpine/migræne eller svær migræne som indikation for behandlingen og således ikke skelner mellem, om der er tale om episodisk eller kronisk migræne. I vores vurdering af, at der er nærliggende risiko for anvendelse udenfor klausulen, lægger vi desuden vægt på, at der er tale om en gruppe patienter med svært påvirket funktionsevne og livskvalitet, som naturligt vil efterspørge behandling for deres migræne.

Vi finder ikke, at der foreligger ganske særlige forhold, der kan føre til et andet resultat, og vi kan ikke identificere andre bestemte sygdomme eller persongrupper til behandling af hvilke, AQUIPTA opfylder kriterierne for generelt tilskud. Begrundelsen herfor er som ovenfor nævnt.

### **Bemærkninger til de dele af jeres høringssvar, der ikke fremgår af begrundelsesafsnittet**

*Svar på sammenligning med CGRP-antistoffer og andre behandlingsmuligheder*  
I høringssvaret skriver I, at hvis man sammenligner den placebokorrigerede effekt af atogepant og CGRP-antistofferne på tværs, så fremstår effekten af AQUIPTA og CGRP-antistofferne sammenlignelig.

I skriver også, at I undrer jer over, at nævnet fremhæver rimegepant før AQUIPTA til kronisk migræne, da rimegepant kun er godkendt til akut behandling og til forebyggende behandling af episodisk migræne, hvorfor det må betragtes som off-label behandling. I bemærker endvidere, at Botulinum type A toxin, CGRP-antistoffer og rimegepant ikke er tilgængelige som forebyggende behandling mod kronisk migræne i primærsektoren og derfor ikke kan indgå i en klausulering.

I vores vurdering af, om et lægemiddel skal have generelt eller generelt klausuleret tilskud, lægger vi efter fast praksis vægt på behandlingsvejledninger fra centrale myndigheder og videnskabelige selskaber. I forhold til behandling af kronisk migræne har Dansk Neurologisk Selskab en anbefaling om at anvende rimegepant til forebyggelse af kronisk migræne som sidste valg efter behandling med candesartan, metoprolol/propranolol, topiramet, CGRP-antistoffer og botulinum type A toxin. Atogepant er på nuværende tidspunkt ikke eksplicit nævnt i

behandlingsvejledninger fra hverken centrale myndigheder eller videnskabelige selskaber som rimegepant, muligvis da atogepant ikke var markedsført, da behandlingsvejledningerne blev udarbejdet.

I forhold til jeres bemærkning om, at behandling med Botulinum type A toxin og CGRP-antistoffer ikke er tilgængelige som forebyggende behandling af kronisk migræne i primærsektoren og derfor ikke kan indgå i en klausulering, bemærker vi, at behandlingsvejledninger ofte går på tværs af primær- og sekundærsektor. At et anbefalet lægemiddel ikke er tilgængelig i den ene sektor betyder ikke, at lægemidlet ikke kan være omfattet af en eventuel tilskudsklausul. Det afgørende argument i denne sammenhæng er, at patienten bliver behandlet rationelt med lægemidlerne i den rækkefølge de anbefales, og at lægen derudover tager hensyn til behandlingspriserne.

[Redacted text block]

#### **Retsregler**

Afgørelsen er truffet med hjemmel i medicintilskudsbekendtgørelsens § 1, stk. 2, nr. 2 og stk. 3, nr. 2, sammenholdt med stk. 4.

#### **Revurdering**

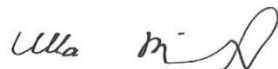
Afgørelsen er truffet på baggrund af oplysninger til rådighed på afgørelsestidspunktet. Hvis disse senere ændrer sig, kan Lægemiddelstyrelsen revurdere afgørelsen.

Tilskudsstatus for AQUIPTA bliver revurderet i forbindelse med den regelmæssige revurdering af lægemidlers tilskudsstatus.

#### **Klagevejledning**

I kan klage over denne afgørelse hos Indenrigs- og Sundhedsministeriet, Slotsholmsgade 10-12, 1216 København K, der dog ikke vurderer vores faglige skøn.

Med venlig hilsen



Ulla Kirkegaard Madsen  
Sektionsleder

[Redacted text block]

## Referencer

---

- <sup>1</sup> Produktresumé for AQUIPTA. European Medicines Agency. Offentliggjort 25. august 2023. Besøgt 6. marts 2024. Tilgængelig fra: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>
- <sup>2</sup> Goadsby PJ, Evers S. International Classification of Headache Disorders - ICHD-4 alpha. Cephalalgia. 1. august 2020;40(9):887–8.
- <sup>3</sup> Diagnostik og behandling af hovedpinesygdomme og ansigtssmerter. Dansk Hovedpine Selskab. 2020. Besøgt 15. januar 2024. Tilgængelig fra: [https://dhos.dk/wp-content/uploads/2020/06/2932-Referenceprogram\\_2020\\_final\\_web-24.06.20.pdf](https://dhos.dk/wp-content/uploads/2020/06/2932-Referenceprogram_2020_final_web-24.06.20.pdf)
- <sup>4</sup> Migræne – behandling. Dansk Neurologisk Selskab. 21. marts 2023. Besøgt 15. januar 2024. Tilgængelig fra: <https://neuro.dk/wordpress/nbv/migraene-behandling/>
- <sup>5</sup> Hovedpine 1 · 2 · 3, folder udarbejdet af Nationalt Videnscenter for Hovedpine. August 2023. Besøgt 25. januar 2024. Tilgængeligt fra <https://videnomhovedpine.dk/hovedpine-123>
- <sup>6</sup> Behandling af migræne hos voksne i almen praksis. Sundhedsstyrelsen. Rationel Farmakoterapi. August 2022. Besøgt 17. januar 2023. Tilgængelig fra: [https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi/4/Rationel-Farmakoterapi-4-2022.ashx?sc\\_lang=da&hash=502EAC94030304D1D6EC076068487CC6](https://www.sst.dk/-/media/Udgivelser/2022/Rationel-Farmakoterapi/4/Rationel-Farmakoterapi-4-2022.ashx?sc_lang=da&hash=502EAC94030304D1D6EC076068487CC6)
- <sup>7</sup> Medicinrådets samling af vurderinger af anti-CGRP-antistoffer til behandling af kronisk migræne, herunder kriterier for opstart, monitorering og seponering. Medicinrådet. 26. maj 2021. Offentliggjort 27. maj 2021. Tilgængelig fra: <https://medicinraadet.dk/media/eg-mjpyid/medicnr%C3%A5dets-samling-af-vurderinger-af-anti-cgrp-antistoffer-til-behandling-af-kronisk-migr%C3%A6ne-version-1-1.pdf>
- <sup>8</sup> Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB et al. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Sep 2;402(10404):775-785.
- <sup>9</sup> Tepper, S.J., Cirillo, J., Kim, E. et al. The temporal trend of placebo response in migraine prevention from 1990 to 2021: a systematic literature review and meta-analysis with regression. J Headache Pain 24, 54 (2023) Link: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-023-01587-0>
- <sup>10</sup> Tepper, S.J., Cirillo, J., Kim, E. et al. The temporal trend of placebo response in migraine prevention from 1990 to 2021: a systematic literature review and meta-analysis with regression. J Headache Pain 24, 54 (2023) Link: <https://thejournalofheadacheandpain.biomedcentral.com/articles/10.1186/s10194-023-01587-0>