

Gjennomgang av refusjonsvilkår for legemidler til forebygging av kronisk migrene (CGRP-hemmere) og tiltak for å fremme etterlevelse

Rapport fra tverretatlig arbeidsgruppe med Statens legemiddelverk, Helsedirektoratet, Helfo og Sykehusinnkjøp

2. mars 2022

Innhold

1.	Bakgrunn og oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet	3
2.	Gjeldende refusjonskontrakter for CGRP-hemmere.....	4
2.1.	Gjeldende kriterier for individuell stønad til CGRP-hemmere.....	4
3.	Utvikling i Folketrygdens utgifter til CGRP-hemmere	5
3.1.	Utviklingen i antall søknader om individuell stønad til CGRP-hemmere	6
3.2.	Hvem er de største rekvirentene av CGRP-hemmere for folketrygdens regning?.....	6
3.3.	Folketrygdens utgifter til CGRP-hemmere sammenlignet med Sverige og Danmark	7
4.	Vurdering av etterlevelse av kriteriene for individuell stønad	11
4.1.	Legenes søknadspraksis	11
4.2.	Ulovlig reklame for CGRP-hemmere	13
4.3.	Oppsummering om etterlevelse av refusjonskriterier	13
5.	Drøfting av mulige tiltak for å sikre bedre etterlevelse av refusjonskriteriene	13
5.1.	Klargjøring av krav til behandlingseffekt og stoppkriterier	13
5.2.	Vurdering av hvilke klinikker og leger som kan søke § 3	14
5.3.	Tidsbegrensede vedtak	15
5.4.	Begrense hvor mange CGRP-hemmere den enkelte pasient kan forsøke.....	16
5.5.	Tydeliggjøring av kravet til kronisk migrene ved oppstart av behandling	16
6.	Andre tiltak som kan virke kostnadsreducerende	16
6.1.	Innføring av foretrukket legemiddel eller konkurranseutsetting gjennom anbud	16
6.2.	Kontraktsmessige forhold som kan stimulere til lavere priser	17
6.3.	Overføring av finansieringsansvar til Helseforetakene.....	17
7.	Forventet utvikling innen terapiområdet migrene	17
7.1.	CGRP-hemmer antistoffer og annen aktuell migrenebehandling	17
7.2.	Metodevurdering av høyfrekvent episodisk migrene.....	18
8.	Oppsummering og vurdering av aktuelle tiltak og endringer i refusjonsvilkår.....	18
8.1.	Tydeliggjøring av refusjonsvilkår, oppfølgingskrav og behandlingseffekt	19
8.2.	Etterkontroller av søknader om individuell stønad	21
8.3.	Reklamekontroll	21
8.4.	Overføring av finansieringsansvaret til Helseforetak.....	21
8.5.	Foretrukket legemiddel eller konkurranseutsetting	21

1. Bakgrunn og oppdrag fra Helse- og omsorgsdepartementet

I desember 2019 ble det inngått to likelydende refusjonskontrakter mellom Helsedirektoratet og legemiddelselskapene Novartis og Teva for CGRP-hemmerne Aimovig og Ajovy. Legemidlene er godkjent for bruk til forebygging av migrene. I mai 2020 ble det inngått tilsvarende refusjonskontrakt mellom Helsedirektoratet og Eli Lilly, som er leverandør av CGRP-hemmeren Emgality, som har samme bruksområde som de to andre legemidlene. Bakgrunnen for å inngå refusjonskontrakter var at Legemiddelverkets fullmaktsgrense ville overskrides dersom legemiddelprisene ikke ble redusert, og krav fra leverandørene om at rabatter måtte være konfidensielle. Forhandlingene var preget av betydelig usikkerhet rundt pasientgrunnlag og muligheten til å avgrense forskrivningen til pasienter som oppfylte refusjonsvilkårene. Det var også betydelig politisk og offentlig interesse rundt saken.

Salget av CGRP-hemmere i de tre første kvartalene av 2020 viste seg å overstige Legemiddelverkets første budsjettanslag og fullmaktsgrensen på 100 millioner kroner, etter at rabatt var trukket fra. I november 2020 fremmet derfor Helse- og omsorgsdepartementet en Tilleggsproposisjon overfor Stortinget med et oppjustert kostnadsanslag for 2021 på ytterligere 110 millioner kroner, og med et anslag på fremtidige kostnader til CGRP-hemmere på 480 millioner kroner etter fem år, jf. [Prop. 1 S Tillegg 1 2020–2021. Endring av Prop. 1 S \(2020–2021\)](#). I proposisjonen ble det varslet at Legemiddelverket ville få i oppdrag å vurdere refusjonsvilkårene for CGRP-hemmere:

«Det foreslås at Statens legemiddelverk gis i oppdrag å forhandle frem nye refusjonsavtaler basert på de oppdaterte prognosene og vurdere bestemmelser i avtalene som kan begrense fremtidige utgifter. Videre vil Statens legemiddelverk få i oppdrag å vurdere refusjonsvilkår samt tiltak som kan gi bedre etterlevelse av disse.»

Bestillingen ble siden gitt i Helse- og omsorgsdepartementets tildelingsbrev til Legemiddelverket av 18. desember 2020 hvor det også fremgår at vurdering og iverksettelse av eventuelle tiltak for å fremme etterlevelse skal skje i samarbeid med Helsedirektoratet:

«Legemiddelverket skal gjennomgå refusjonsvilkårene for migrenelegemidler (CGRP-hemmere) og i samarbeid med Helsedirektoratet vurdere og iverksette tiltak som fremmer etterlevelse.»

Denne rapporten er utarbeidet av en arbeidsgruppe med deltakere fra Helsedirektoratet, Helfo, Sykehusinnkjøp og Statens legemiddelverk, som svar på Helse- og omsorgsdepartementets bestilling ovenfor. Arbeidsgruppen deltagere er som følger:

- Hallstein Husbyn, enhetsleder Legemiddelverket
- Ingrid Albert, seniorrådgiver Legemiddelverket
- Solveig Bryn, rådgiver Legemiddelverket
- Ingrid Aas, overlege Legemiddelverket
- Harald Lislevand, seniorrådgiver Helsedirektoratet
- Helene Winde, seniorrådgiver Helfo
- Christina Kvalheim, seniorrådgiver Sykehusinnkjøp

Som ledd i arbeidet har det vært avholdt flere tverretatlige møter, og et dialogmøte med fire nevrologer med bred erfaring innen forebygging av migrene, og med representasjon fra både offentlige og statlige behandlingsinstitusjoner i ulike deler av landet. På dialogmøtet ble det innhentet synspunkter og kliniske råd til hvordan refusjonskriteriene for forebygging av migrene kan forbedres. Blant annet ble hensiktsmessigheten av en modifisert versjon av dagens danske

refusjonskriterier drøftet. Det understrekes at det er den tverretatlige arbeidsgruppen som legger frem denne rapporten og de tiltak som skal iverksettes.

2. Gjeldende refusjonskontrakter for CGRP-hemmere

De to første refusjonskontraktene med CGRP-hemmere ble inngått i desember 2019. Kontraktene var av 12 måneders varighet. Det ble satt samme utløpsdato for den tredje refusjonskontrakten som ble inngått i mars 2020, slik at fremtidige kontraktsforhandlinger kan foregå samtidig.

Reforhandling av refusjonskontrakter høsten 2020

På bakgrunn av den sterke kostnadsveksten i 2020, ble alle refusjonskontrakter reforhandlet i forkant av avtaleperiodens utløp, høsten 2020. Nye refusjonskontrakter ble inngått med alle tre leverandører, også disse med 12 måneders varighet og felles utløpsdato. I samtlige avtaler har det vært inntatt klausuler om at avtalene kan sies opp med seks måneders varsel.

Felles tak på årlig behandlingstkostnad per pasient

Ettersom maksimal AIP varierer mellom de tre CGRP-legemidlene, er prosentvis rabatt alene ikke egnet til å vurdere tilbud. Som krav for å få fornyet refusjonskontraktene ble det derfor stilt betingelser om at alle leverandørene senket sine tilbudspriser, og at årlig behandlingstkostnad per pasient ikke kunne overstige et visst beløp. Alle leverandørene innga nye pristilbud som oppfylte kravet.

Foretrukket legemiddel

En ordning med «foretrukket legemiddel», basert på årskostnad, ble vurdert og presentert innledningsvis i forhandlingsprosessen høsten 2020. Myndighetene valgte imidlertid i denne omgang å gå bort fra en slik modell.

2.1. Gjeldende kriterier for individuell stønad til CGRP-hemmere

Det er Helsedirektoratet som fastsetter hvilke vilkår som skal ligge til grunn for individuell stønad til legemidler. Vilkårene for CGRP-hemmere ble utarbeidet i tråd med anbefalingene i Legemiddelverkets refusjonsrapporter. Vilkårene er spesifisert i eget [vedlegg 1](#) fra Helfo, og fremkommer også som vedlegg til refusjonsavtalene. Nedenfor beskrives hovedtrekkene ved vilkårene for individuell stønad.

Krav til kronisk migrene og definisjon i vedlegg 1

For at det skal kunne ytes stønad til forebyggende behandling av kronisk migrene stilles det krav til at pasienten skal ha kronisk migrene som definert i ICHD-3. Det vil si minst 15 hodepinedager per måned, hvorav minst 8 av disse er migrenedager, over en periode på mer enn 3 måneder. Hvis pasienten har hatt medikamentoverforbrukshodepine (MOH), skal legen bekrefte i søknaden at det er gjennomført medikamentavvenning.

Krav om søknad fra spesialist eller lege ved offentlig sykehus

For individuell stønad til CGRP-hemmere kreves det søknad fra spesialist i nevrologi, eller lege ved offentlig sykehus. For barn under 18 år kreves det søknad fra spesialist i barnesykdommer eller nevrologi, eller lege ved offentlig sykehus. Det stilles imidlertid ingen krav til hvem som kan forskrive CGRP-hemmere på blåresept til pasienter med gyldig vedtak fra Helfo.

Det er ingen begrensning i hvor mange CGRP-hemmere det kan søkes om samtidig for den enkelte pasient. Det er derfor mulig å få innvilget vedtak for å bruke flere CGRP-hemmere samtidig.

Krav om at annen forebyggende behandling er forsøkt

Det stilles også krav om at det skal dokumenteres i søknaden at pasienten har forsøkt andre forebyggende legemidler fra minst tre ulike klasser oppgitt i vedlegg 1. Kravet er absolutt. Det gjøres ikke unntak selv om legen mener det er medisinske hensyn til å ikke forsøke legemidler fra noen av disse åtte klassene. Aktuelle legemiddelklasser er:

- *Betablokker* med ATC-kode C07AB02 (metoprolol), C07AB03 (atenolol) eller C07AA05 (propranolol)
- *Antiepileptika* med ATC-kode N03AG01 (valproat) eller N03AX11 (topiramet)
- *Angiotensin II-reseptorantagonist* med ATC-kode C09CA06 eller C09DA06 (kandesartan)
- *ACE-hemmer* med ATC-kode C09AA03 eller C09BA03 (lisinopril)
- *Kalsiumkanalblokker* med ATC-kode N07CA03 (flunarizin)
- *Antidepressiva* med ATC-kode N06AA09 (amitriptylin) eller N06AX16 (venlafaksin)
- *Sentraltvirkende antiadrenergikum* med ATC-kode N02CX02 eller C02AC01 (klonidin)
- *Perifert virkende muskelrelakserende* med ATC-kode M03AX01 (botulinumtoksin A)

Tidsbegrensning av vedtak og føring av hodepinedagbok

I vedtakene stilles det krav om at behandlingen skal dokumenteres i hodepinedagbok og evalueres etter 12 uker. For å sikre at det kun er pasienter med effekt av behandlingen som får stønad på blå resept, ble det i oktober 2020 innført en tidsbegrensning på ett år for nye vedtak om individuell stønad. Slik oppnår man at vilkårene for stønad i større grad må vurderes mer regelmessig.

3. Utvikling i Folketrygdens utgifter til CGRP-hemmere

I perioden desember 2019 til og med desember 2021, har om lag 9 870 unike pasienter fått innvilget individuell stønad til minst én CGRP-hemmer. Dette tilsvarer totale refusjonsutgifter på ca. 733 millioner NOK (maksimal AUP) før rabatt. Se Tabell 1 for refusjonsutgifter før rabatt, per år siden det ble åpnet for individuell stønad.

Tabell 1: Refusjonsutgifter (maks AUP før rabatt) for de tre CGRP-hemmerne per år fra det var mulig å få innvilget individuell stønad i desember 2019 til og med november 2021.

	Emgality (galkanezumab) (NOK)	Ajovy (fremanezumab) (NOK)	Aimovig (erenumab) (NOK)	CGRP- hemmere totalt (NOK)
Desember 2019	0	29 522	4 635 955	4 665 477
2020	14 815 849	69 308 630	222 190 087	306 314 566
2021	51 633 038	136 614 490	234 080 907	422 328 435
Totalt	66 448 887	205 952 642	460 906 949	733 308 478

Helsedirektoratet innhenter og distribuerer månedlige omsetningstall før og etter rabatt til Helse- og omsorgsdepartementet og Statens legemiddelverk.

3.1. Utviklingen i antall søknader om individuell stønad til CGRP-hemmere

Fra og med desember 2019 har Helfo behandlet over 13 000 søknader om individuell stønad til CGRP-hemmere, hvorav 95 % av søknadene har blitt vurdert å oppfylle vilkårene og har blitt innvilget. Det er over 96 % innvilgelse på Emgality og Ajoovy, men noe lavere (93 %) for Aimovig. Andelen innvilgede søknader har vært stabil gjennom hele perioden det har vært åpnet for stønad. Dette kan tyde på at vilkårene for individuell stønad til legemidlene er godt kjent i fagmiljøene som kan søke, ikke minst kravet til hvem som kan søke (spesialist i barnesykdommer eller nevrologi, eller lege ved et offentlig sykehus).

Antall søknader om individuell stønad var høy innledningsvis og frem til våren 2020. Etter det har søknadsmengden stabilisert seg på et nivå rundt 600 søknader i måneden. Figur 1 viser utviklingen i antall søknader per måned.



Figur 1: Antall søknader per måned for de ulike CGRP-hemmerne i perioden jan 2020 til oktober 2021

3.2. Hvem er de største rekvirentene av CGRP-hemmere for folketrygdens regning?

Det er satt som vilkår for individuell stønad at søknaden skal komme fra nevrolog, spesialist i barnesykdommer eller fra lege ved offentlig sykehus. Det er imidlertid ingen begrensninger i hvilke leger eller spesialister som kan *forskrive* legemidlene på blå resept til pasienter med et gyldig vedtak. Når man ser på hvem som forskriver legemidlene på blå resept, så viser tallene imidlertid at dette også i stor grad foregår i spesialisthelsetjenesten, og særlig hos private klinikker i de store byene. Dette tyder på at pasienter både starter opp behandling, og følges opp, i spesialisthelsetjenesten.

Av 1 829 ulike rekvirenter av CGRP-hemmere på blå resept i 2020, sto de 25 legene med høyest forskrivning for hele 51 % av det totale refusjonsbeløpet. Av disse 25 legene, rekvirerte 20 private spesialister 44 % av den totale forskrivningen. Tre private spesialister hadde til sammen en forskrivning som utgjorde 15 % av all refusjon til CGRP-hemmere i 2020. Dersom man ser på forskrivende leges arbeidssted, ser man et tilsvarende bilde, hvor noen få private klinikker og

offentlige sykehus står for majoriteten av forskrivningene. De 25 private klinikkene/offentlige sykehusene med størst forskrivning utløste en andel av total refusjon på 75 %, hvorav de private utgjorde 46 % av totalen. Én privat klinikk sto alene for 11 % av den totale refusjonen i 2020.

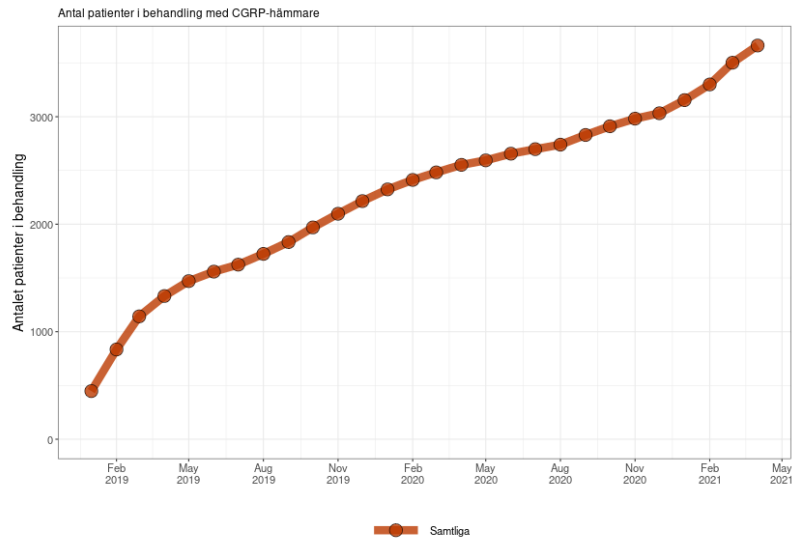
I søknader om individuell stønad må legen bekrefte at gjeldende vilkår for stønad er oppfylt. I den nye søknadsløsningen som ble tatt i bruk våren/sommeren 2020 (se kapittel 4.1), er også vilkårene presentert spesifikt for søkende lege, slik at legen blir gjort kjent med alle vilkår som må være oppfylt. Vilråene for stønad er også oppstilt på Helfos nettsider. Som for mange av refusjonsordningene i folketrygden, er også ordningen med individuell stønad tillitsbasert. Det betyr at informasjonen legen oppgir i søknadsprosessen ikke etterprøves ved for eksempel innhenting av journalinformasjon. Legens informasjon i søknaden legges dermed til grunn for vurdering av om vilråene er oppfylt. Helfo har imidlertid hjemmel til å gjøre etterkontroller for å se på om legens informasjon i søknadene er korrekte. Dette er hittil ikke gjort for utleveringer av CGRP-hemmere.

3.3. Folketrygdens utgifter til CGRP-hemmere sammenlignet med Sverige og Danmark

Salget av CGRP-hemmere i Norge har vært betydelig høyere, både per innbygger og totalt, enn i Sverige og Danmark. Nedenfor følger en kortfattet beskrivelse av salgsutvikling, vilkår for forskrivning og utlevering av CGRP-hemmere i våre to naboland.

Sverige

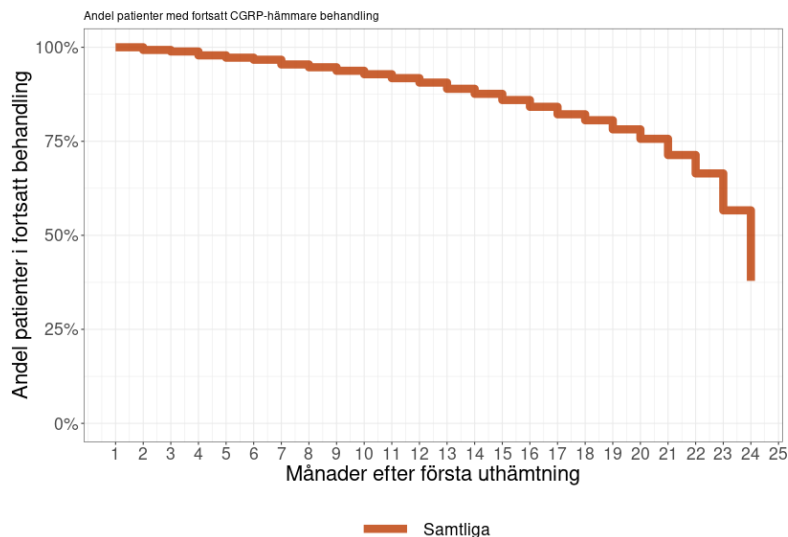
I løpet av de to første årene med offentlig finansiering av CGRP-hemmere i Sverige, har i overkant av 3 500 pasienter mottatt behandling med minst ett av de tre legemidlene. Kravene til tidligere behandling og hvem som kan forskrive legemidlene er ikke like strenge i Sverige som i Norge. Det er de samme diagnostiske kriteriene for kronisk migrene, men det stilles kun krav til to tidligere behandlinger (TF2+). Sverige har heller ikke en søknadsordning, og nevrologer eller tilsvarende spesialister innen migrene, både i privat og offentlig sektor, kan forskrive CGRP-hemmere for det offentliges regning uten forhåndsgodkjenning. Som Figur 2 viser, var det cirka 3 300 svenske pasienter som fikk stønad til CGRP-hemmere etter de 18 første månedene med refusjon. Til sammenligning, fikk cirka 8 000 unike norske pasienter innvilget individuell stønad til minst en CGRP-hemmer i løpet av de 18 første månedene med refusjon, dvs. i tidsrommet mellom desember 2019, til og med mai 2021.



TLV tar ikke ansvar for eventuelle feil.

Figur 2: Antall pasienter i behandling med CGRP-hemmere fra det ble innvilget refusjon i februar 2019 til november 2020 i Sverige. Tallene er mottatt fra svenske legemiddelmyndigheter (TLV) våren 2021.

Tall fra Sverige viser også at pasientene står lengre på behandling i klinisk praksis enn forventet. Ifølge kliniske studier oppnår om lag halvparten 30 % reduksjon i månedlige migrenedager etter 12 uker (som vurderes som en klinisk relevant effekt, og som er responskravet i helseøkonomiske analyser, se Kapittel 4.2). Figuren under viser at det tar nesten 2 år før halvparten av pasientene har seponert en eller flere CGRP-hemmerne etter behandlingsstart. Det kan tyde på at pasienter som ikke oppnår full effekt av CGRP-hemmere, fortsetter behandlingen i noen tid.



Figur 3: Andelen pasienter som fortsatt står på behandling i antall måneder etter første uthenting av resept. Tallene er innhentet fra svenske legemiddelmyndigheter (TLV) høsten 2020.

Danmark

I Danmark er det kun spesialister på utvalgte sykehusavdelinger som kan initiere behandling og utlevere CGRP-hemmere. Samtidig er det en kapasitetsbegrensning ved at maksimalt 600 pasienter kan behandles til enhver tid. Nye pasienter kan kun tas inn dersom eksisterende pasienter tas ut av

behandlingsopplegget. Pasienter følger et tydelig definert behandlingsforløp med nasjonale kriterier for oppstart, oppfølging og seponering ved behandling med CGRP-hemmere, oppdatert 29. juni 2021 ([lenke](#)). Det er krav om at behandling med minst ett antihypertensivum og ett antiepileptikum er forsøkt før behandling starter, med andre ord mindre restriktive inngangskriterier enn i Norge. Det er imidlertid innført mer omfattende og presise krav til å undersøke og dokumentere at behandlingen har effekt, både overfor lege og pasient. Klinisk likeverdige legemidler er prioritert ut fra behandlingskostnader over en 17 måneders behandlingssyklus, og per i dag er Aimovig anbefalt som førstevalg hos 85 % av pasientene. Pasientene har ikke rett til å bytte til en annen CGRP-hemmer ved mangelfull effekt. Pasienter som oppnår god effekt, kan allikevel bytte ved bivirkninger, eller dersom det er ønskelig å undersøke om det er bedre effekt av en annen CGRP-hemmer. Ved hvert kontrollbesøk registreres antall dager med migrene, spenningshodepine og kraftig migrene/hodepine, samt dager med inntak av anfallsmedisin for perioden siden siste besøk.

En betingelse for at pasienter i Danmark kan få CGRP-behandling på statens regning, er at de må føre hodepinedagbok i fire uker før eventuelt initiering av behandling. Dersom pasientene i denne perioden ikke oppfyller diagnosekriteriene for kronisk migrene, får de ikke CGRP-hemmere. Denne screeningsperioden fungerer som baseline for evaluering av effekt på behandling. Tre måneder etter behandlingsstart skal pasienter som ikke har oppnådd en reduksjon fra baseline på minst 30 % i antall dager med migrene av moderat til sterk intensitet, eller hodepine av sterk intensitet, seponere eller øke intensitet på behandlingen. Jevnlig kontakt mellom klinikk og pasient sikres ved at pasienten kun mottar behandlinger for 3-6 måneder av gangen, og kun frem til 17 måneder etter oppstart. Effekt av behandlingen vurderes ved hvert besøk. Etter 17 måneder skal pasientene ha et opphold i behandlingen på 1 måned for å undersøke fortsatt behov for behandling. Ved måned 18 vil kun pasienter som fortsatt oppfyller diagnosekriteriene for kronisk migrene, uten medikamentoverforbrukshodepine, få fortsette på behandling med CGRP-hemmere. Behandlingsindikasjon kontrolleres jevnlig så lenge pasienten mottar behandling, og det skal gjennomføres nye behandlingspauser som beskrevet hver 18 måned.

En tabellarisk oversikt over prosedyrer er vist i tabellen nedenfor.

Tabell 2: Oversikt over behandlingsprosedyrene ved CGRP-hemmere i Danmark

Besøgsnummer	Før behandling		Opfølgingsbesøg				
	0	1	2	3	4	5	6+
Procedurer og vurderinger	Md. -1	Op-start [~]	Md. 3	Md. 6	Md. 12	Md. 18	Hver 6. md. etter md. 18
Kontrol af behandlingsindikation*	X	X				X	
Registrering af tidligere behandlinger	X						
Samtykke til kvalitetssikringsdatabase	X						
Registrering af data fra hovedpinekalender	X	X [#]	X	X	X	X	X
Udlevering af medicin		X [†]	X	X	X	X [‡]	X
Kontrol af effekt		X	X	X	X	X	X

Md. = Måned

*Patienter med kronisk migræne, som har oplevet behandlingssvigt på tidligere forebyggende behandlinger med minst ét antihypertensivum og ét antiepileptikum.

[~]For patienter i behandling med Botox skal der gå minst 4 måneder efter sidste behandling med Botox inden behandling med anti-CGRP-antistof. Dette gælder dog ikke, hvis der ikke har været effekt af Botox.[#]Hovedpinekalender fra den sidste måned før mødedagen for opstart fungerer som baseline.[†]Ved første behandling bruges startpakke, hvis det er relevant for det aktuelle førstevalg.[‡]Behandlingen pauseres efter 17 måneder. Dette for at undersøge, om patienten fortsat har behov for behandling. Behandlingen kan genoptages, hvis patienten fortsat opfylder inklusionskriterierne (kronisk migræne uden MOH) den sidste måned op til besøget.

Vurdering av forskjeller i forskrivningsmønstre for CGRP-hemmere i Norge, Sverige og Danmark

Som omtalt tidligere har det vært en markant sterkere vekst i salget av CGRP-hemmere i Norge enn i våre naboland. For eksempel har antall pasienter som har brukt en eller flere CGRP-hemmere vært mer enn dobbelt så høyt i Norge sammenlignet med Sverige, til tross for at Sveriges folketall er omtrent dobbelt så stort som i Norge. Utviklingen har skjedd selv om Norge har strengere krav til antall tidligere behandlinger som skal ha vært forsøkt først, og hvilke spesialiteter/leger som kan forskrive CGRP-hemmere. Et viktig trekk i Sverige, og muligens enda mer fremtredende enn i Norge, er at en stor del av forskrivningen skjer i hovedstadsområdet. Klinikere Legemiddelverket har vært i kontakt med peker på at nevrologdekningen er vesentlig lavere i Sverige enn i Norge, og at det derfor er færre med ekspertise innen behandling og forebygging av migrene i mange deler av landet. Et fellestrekk er at forskrivningen i begge land virker å være konsentrert rundt store byer. Andre forklaringsvariabler for forskjeller mellom Norge og Sverige kan ligge i intensiteten av markedsføring fra leverandørens side, høy forskrivning av CGRP-hemmere i enkelte private norske migreneklinikker, eller generelt høyere oppmerksomhet rundt migrene i norsk offentlighet, i helsevesenet og media.

I Danmark er det satt et tak på maksimalt 600 pasienter som kan behandles til enhver tid, og kun utvalgte sykehusavdelinger kan iverksette behandling. Dette fører til at færre danske migrenepasienter får tilgang til behandling sammenlignet med Norge, både totalt og per innbygger. Samtidig er det innført et strengere nasjonalt regime for screening før behandlingsstart, oppfølging og seponering av behandling for pasienter som ikke når behandlingsmålene, noe som kan bidra til at behandling styres til de pasientene med størst nytte av behandlingen. Når det gjelder oppstart av behandling har Norge vel så strenge krav som både Danmark og Sverige. En mulig årsak til at flere pasienter slutter med behandling i Sverige og Danmark, kan ligge i at svenske og danske leger følger sine pasienter tettere opp og at det er innført tydeligere og mer forpliktende stoppkriterier, særlig i Danmark.

4. Vurdering av etterlevelse av kriteriene for individuell stønad

4.1. Legenes søknadspraksis

Ordningen med søknad om individuell stønad til legemidler er, som flere av folketrygdens stønadsordninger, en tillitsbasert ordning. Dagens søknadsordning baserer seg på at legen som søker skal presenteres for gjeldende vilkår for det omsøkte legemidlet og den aktuelle tilstanden som skal behandles. Legen må bekrefte at disse er oppfylt. Videre må det i de fleste søknader også oppgis tilleggsinformasjon, som f.eks. hvilke legemidler som er forsøkt tidligere. Dette gjelder også for CGRP-hemmerne, hvor det må oppgis hvilke legemidler fra minst tre ulike forhåndsdefinerte klasser som er forsøkt tidligere.

Helfo har hjemmel til å gjøre etterkontroller av om informasjonen som er oppgitt ved søknader som individuell stønad til legemidler er korrekt, og om vilkårene for stønad er oppfylt. Dette er ressurskrevende, ettersom det må innhentes journaler fra de aktuelle legene, samt at det kan være behov for medisinske vurderinger av skjønn i en del tilfeller. Helfo har i dag en risikobasert tilnærming til hvilke områder de velger ut i sin etterkontrollvirksomhet. Per i dag har det ikke vært gjort etterkontroller av forskrivning av CGRP-hemmere.

Den nye søknadsløsningen for individuell stønad ble ikke tatt i bruk før våren/sommeren 2020, og da kun i begrenset grad. Helfo behandlet frem til da søknader manuelt basert på tidligere søknadsskjemaer, som i større grad fordrer tekstlige begrunnelser for oppfyllelse av vilkårene. Den nye løsningen er mer basert på at legen kun bekrefter at oppgitte vilkår er oppfylt. Innvilgelsesprosenten har ligget på samme nivå både før og etter innføring av ny søknadsløsning. Det er derfor ikke noe som taler for at innføring av den nye søknadsløsningen i seg selv har medført endringer i etterlevelse av regelverket.

Innvilgelsesprosenten for CGRP-hemmere ligger som tidligere omtalt svært høyt, spesielt med tanke på de strenge kravene til tidligere behandling. I og med at Helfo heller ikke innvilger søknader hvor det påberopes tungtveiende medisinske hensyn til å ikke ha forsøkt legemidler fra minst tre klasser, så er det en risiko for at leger kan oppgi feil informasjon i slike søknader. Helsedirektoratet og Helfo har imidlertid fått flere henvendelser fra fagmiljøene om at det finnes noen få pasienter som ikke vil kunne forsøke tilstrekkelig antall legemidler grunnet kontraindikasjoner, og at disse pasientene dermed ikke får tilgang til nødvendige legemidler. Fagmiljøene hevder imidlertid at antallet slike pasienter som ikke kan forsøke tilstrekkelig med andre forebyggende legemidler er lite, noe som nok indikerer at de fleste har forsøkt tilstrekkelig med andre forebyggende legemidler før de starter med CGRP-hemmere på folketrygdens regning. Mange av pasientene har også hatt diagnosen kronisk

migrene over lengre tid. Før CGRP-hemmerne ble tilgjengelige, var det legemidlene som nå kreves forsøkt som var aktuell behandling. Det er derfor ikke overraskende at mange pasienter har forsøkt disse tidligere.

Når det gjelder etterlevelse av diagnosekravet for kronisk migrene, som oppgitt i ICHD-3, om minst 15 hodepinedager, hvorav minst 8 migredager, i løpet av en periode på tre måneder, så vil det nok ligge et visst medisinsk skjønn bak denne diagnosen hos legen. Antall hodepinedager kan variere fra måned til måned, og hvilken tremåneders periode man legger til grunn, vil dermed kunne ha betydning for fastsettelse av diagnosen kronisk migrene. Det er også basert på selvrapportering fra pasienten, så legen må i hovedsak basere sin vurdering på pasientens beskrivelse av sykdommen.

Kravet til kronisk migrene ved søknad om individuell stønad til en CGRP-hemmer skal være basert på pasientens tilstand ved søknadstidspunktet, dvs. etter, eller samtidig med, bruk av annen forebyggende legemiddelbehandling. Legen kan imidlertid ha brukt pasientens hodepinesituasjon *før* oppstart med annen forebyggende behandling som grunnlag for fastsettelse av diagnose som oppgis i søknaden om CGRP-hemmeren. Helfo har ikke eksplisitt bedt om bekreftelse fra legen på at kravet gjelder ved oppstart av hver enkelt CGRP-hemmer. En slik praksis kan ha utvidet pasientgruppen som får individuell stønad, og dermed økt folketrygdens utgifter mer enn estimert.

Det er et vilkår for fortsatt stønad til en CGRP-hemmer at effekten evalueres etter 12 uker. Pasienter som ikke har effekt skal seponere behandlingen, men det er ikke angitt definerte krav for hvordan effekten skal evalueres eller hva som anses som god nok effekt i hverken preparatomtalen (SPC) eller i Helfos vedlegg 1.

Fordi pasientene med kronisk migrene allerede skal ha forsøkt minst tre andre forebyggende legemidler uten tilstrekkelig effekt, vil det nok være en høy terskel for å seponere behandlingen med CGRP-hemmer. Spesielt dersom enkelte pasienter opplever en viss effekt. Konsekvensen av å bli tatt av behandlingen, vil for mange være å stå uten effektiv medikamentell behandling siden det ikke finnes et naturlig behandlingalternativ i neste linje.

Det er mulig å se på hvor mange pasienter som faktisk slutter med CGRP-hemmere ved å sammenligne oppgjørstall fra apotek. Ettersom det er tre likeverdige CGRP-hemmere, men hvor klinikere mener det kan være individuelle forskjeller som tilsier at det er fornuftig å prøve flere for å få effekt, vil det ta en viss tid før man kan se effekter i antallet pasienter som har sluttet helt med CGRP-hemmere. Oppgjørstall innhentet av Helfo i juni 2021 viste at 81 % av pasientene som brukte minst én CGRP-hemmer første tertial 2020 fortsatt brukte en CGRP-hemmer samme periode 2021. Dette er en høyere andel enn det som ble lagt til grunn av legemiddelfirmaene i forbindelse med metodevurderingene og vurderingen av om prioriteringskriteriene var oppfylt, samt beregninger av budsjettkonsekvenser. Dette kan være en indikasjon på at pasienter blir stående på behandling selv om de kun har en moderat effekt, eller at pasientene opplever en effekt av betydning som ikke samsvarer med de kliniske studiene som ligger til grunn for metodevurderingene.

Som omtalt tidligere i notatet, så er behandlingen, både med tanke på hvor søknadene kommer fra, og hvor forskrivningen skjer, konsentrert til de store byene, og til noen få private klinikker og offentlige sykehus. Dette kan skyldes at det er der kompetansen for slik behandling ligger, samt at det også vil være et resultat av at kravene til hvem som kan søke om stønad er begrenset til nevrologer og offentlige sykehus. Årsaken til at noen få private klinikker har veldig mange flere

pasienter enn andre tilsvarende klinikker er mer usikkert, og kan være aktuelt å undersøke nærmere gjennom eventuelle etterkontroller.

4.2. Ulovlig reklame for CGRP-hemmere

Legemiddelverket fører tilsyn med reklame for legemidler. Tilsynet skal bidra til å sikre trygg bruk av legemidler og etterlevelse av refusjonsreglene. Legemiddelverkets tilsyn er særlig rettet mot utvalgte legemidler der det vurderes at faren for medisinsk feilbruk eller bruk utenfor godkjente refusjonsvilkår er størst. I løpet av 2021 fattet Legemiddelverket tre vedtak om brudd på reklamebestemmelsene etter legemiddelforskriftens § 13 der saken gjelder migrenemidler. Det ble i to av sakene fattet vedtak om ulovlig legemiddelreklame for CGRP-hemmerne Ajovy og Aimovig. Et vedtak gjaldt nettsiden migreneskolen.no, en nettside eid av Teva rettet mot personer med migrene, og et vedtak gjaldt oslohodepinesenter.no, en privat hodepineklinikk. I begge sakene var reklamen rettet mot allmennheten, et forhold Legemiddelverket anser særlig skjerpene. Det tredje vedtaket omhandlet tilbud om migrenesamtaler i Apotek 1-kjeden der det blant annet ble gitt informasjon om CGRP-hemmere. Legemiddelverket vurderte at informasjonen i samtalene ble gitt i strid med regelverket og ansett som ulovlig reklame for legemidler. Migrenesamtalene ble gjennomført i økonomisk samarbeid med Novartis. Kunden ble ikke informert om at Novartis sponset samtalene. Vedtaket ble derfor også fattet med hjemmel i brudd med apotekforskriften. Legemiddelverket vurderer alle sakene som egnet til å gi økt oppmerksomhet rundt, og salg av, CGRP-hemmere. Vedtakene er i helhet offentliggjort på Legemiddelverket.no.

4.3. Oppsummering om etterlevelse av refusjonskriterier

Det er begrenset hvilke slutninger som kan trekkes om etterlevelsen av vilkårene for stønad, på bakgrunn av søknadene om individuell stønad og oppgjørdata. Ut fra kjennskap til effekt gjennom de kliniske studiene, kan det lave antallet med pasienter som seponerer behandlingen etter en lengre periode, tyde på at pasienter som ikke oppnår tilstrekkelig effekt, slik det var definert i studiene og i metodevurderingene, likevel fortsetter med behandlingen på trygdens regning. For å kunne si noe mer konkret om etterlevelsen av vilkårene for stønad, vil det være behov for etterkontroller av legenes søknadspraksis. Arbeidsgruppen vil tilrå at det vurderes å gjennomføre slike etterkontroller i 2022 for å få mer kunnskap om klinisk praksis innen området. Det vil være aktuelt å undersøke om pasienter oppfyller kravet til antall migrenedager siste tre måneder, dvs. på forskrivningstidspunktet, samt om tidligere behandling er forsøkt og årsaken til bytte av behandling er dokumentert. I tillegg er det aktuelt å undersøke i hvilken grad legene dokumenterer at medikamentoverforbrukshodepine kan utelukkes, og årsaken til at en så stor del av forskrivningen foregår ved kun et fåtall klinikker.

5. Drøfting av mulige tiltak for å sikre bedre etterlevelse av refusjonskriteriene

5.1. Klargjøring av krav til behandlingseffekt og stoppkriterier

I forbindelse med metodevurderingen av Aimovig til profylaktisk behandling av migrene i 2019, vurderte Legemiddelverket, med støtte fra klinikere internt og eksternt, at det heller skulle være strenge inngangskriterier fremfor stoppkriterier for refusjonsberettiget behandling med Aimovig. I Legemiddelverkets estimer for kostnadseffektivitet ligger det et definert stoppkriterium til grunn, og det antas at pasienter tas av behandling dersom de ikke opplever minst 30 % reduksjon i månedlige migrenedager (MMD) etter 12 uker på behandling. I klinisk praksis er det i dag en skjønsmessig vurdering av behandlingen der flere effektmål enn reduksjon i MMD blir vurdert, blant annet pasientenes funksjonsnivå samt redusert intensitet og varighet av migreaneanfall, fremfor en

definert reduksjon i MMD. Et mulig refusjonsvilkår som kan begrense utgiftsveksten er å introdusere et strengere stoppkriterium i klinisk praksis. Dette kan utformes som et krav om *30 % reduksjon i antall dager med migrene av moderat til sterk intensitet eller hodepine av sterk intensitet* etter 12 uker, som blant annet er praksisen i Danmark, jf. kapittel 3.3, eller som et krav om *30 % reduksjon i antall dager med migrene av sterk intensitet* etter 12 uker. En konsekvens av dette er at noen pasienter kan måtte avslutte behandling til tross for at de opplever en meningsfull forbedring i sykdommen sin. Kliniske eksperter trakk fram at et slikt krav trolig vil ha størst negativ konsekvens for pasienter som opplever bedring i andre symptomer enn reduksjon i antall hodepine-/migredager, som for eksempel kvalme og lys-/lydsykehet. For behandlende lege vil det også kunne oppleves som problematisk å avslutte en behandling dersom det ikke finnes andre tilbud å sette inn i neste linje. En slik løsning vil også kreve at det etableres en klarere baseline før oppstart av behandling, for å kunne måle effekten etter 12 uker. Til tross for at mange klinikere allerede følger en slik praksis, kan det være formålstjenlig å uttrykke dette klart i vilkårene.

I Danmark er det også krav om en behandlingspause etter ca. 1,5 år, for å vurdere indikasjon for fortsatt behandling. Sykdomsbyrden ved migrene er fluktuerende, og behovet for behandling kan endres over tid. Forsøksvis seponering gjøres i klinisk praksis i Norge i varierende grad, men det eksisterer ikke retningslinjer for når og hvordan dette skal gjøres, og ulike behandlere praktiserer sannsynligvis dette noe ulikt. Dette ble bekreftet av klinikere Legemiddelverket har kontaktet. Klarere føringer og krav om behandlingspauser hvor behovet for fortsatt behandling evalueres, kan sikre at pasienter som ikke lenger oppfyller diagnosekravet for kronisk migrene tas av behandling på en systematisk måte. Et slikt krav vil også kunne gjøre det enklere for behandlende lege å ta pasienter av behandling som ikke gir tilstrekkelig effekt, samt sikre bedre samsvar i behandlingspraksis nasjonalt. Danmark har behandlingspause med varighet på en måned. Klinikere Legemiddelverket har kontaktet mener imidlertid at behandlingspausen må være av en viss lengde på grunn av halveringstiden for CGRP-hemmerne, som ligger på rundt fire uker, og mener 8 til 12 ukers opphold mellom siste injeksjon og evaluering av indikasjon vil være hensiktsmessig. Klinikerne har imidlertid uttrykt bekymringer rundt gjentagende behandlingspauser med samme hyppighet som i Danmark, da dette vil kunne frata pasienter god behandling med jevne og relativt tette mellomrom. De mener det vil være tilstrekkelig med behandlingspauser hvert tredje til femte år etter første behandlingspause. Arbeidsgruppen vurderer at jevnlig behandlingspauser kan være et viktig virkemiddel for å sikre at det kun er pasienter som oppfyller kriteriene for refusjon som står på behandling med CGRP-hemmere, men at det etter den første behandlingspause er gjennomført, ikke er behov for ny behandlingspause før etter 3 år. En løsning der den første behandlingspausen igangsettes innen 18 måneder etter behandlingsoppstart, mens påfølgende behandlingspauser gjennomføres hvert tredje år synes formålstjenlig.

Krav om screeningperiode i forkant av behandlingsoppstart og strengere stoppkriterier og retningslinjer for kontinuerlig oppfølging og evaluering, enten delvis eller tilsvarende som i Danmark, kan både føre til at færre pasienter starter opp på behandling med CGRP-hemmere og at flere pasienter avslutter behandling. Mer omfattende krav til oppfølging vil kunne medføre flere legebesøk og økt ressursbruk isolert sett. Samtidig vil tydelig definerte krav ved oppstart, oppfølging, fortsettelse eller seponering av behandling kunne gi legene beslutningsstøtte, og et grunnlag for å begrunne eventuell seponering av behandling.

5.2. Vurdering av hvilke klinikker og leger som kan søke § 3

Siden det ble åpnet for stønad til CGRP-hemmere har det vært stilt krav om at søknaden skal komme fra en gruppe legespesialiteter og fra sykehus. Utenfor offentlige sykehus er det kun nevrologer og

pediatere (til barn) som kan søke om individuell stønad. Det var opprinnelig ønskelig å kreve at leger i sykehus også skulle være nevrologer eller jobbe på tilsvarende avdeling. Dette har vist seg vanskelig å kunne kontrollere i praksis med den nye søknadsløsningen. I praksis har derfor alle sykehusleger kunnet søke om individuell stønad, selv leger og avdelinger som normalt ikke behandler migrenepasienter. Søknadsstatistikk og oppgjørstall viser imidlertid at det i hovedsak er leger utenfor offentlige sykehus som søker om individuell stønad, og at søknadene fra sykehus i hovedsak kommer fra relevante avdelinger. Det er derfor trolig liten grunn til å tro at å begrense søknadsmulighetene i sykehus til kun nevrologer og andre leger på tilsvarende avdeling, vil ha videre effekt på søknadsmengden, eller etterlevelsen av vilkårene for individuell stønad.

Oppgjørstall viser at initiering og oppfølging av behandling er sterkt konsentrert til noen få private klinikker i sentrale byområder. Dette har sammenheng med hvor behandlingstilbudet og de fleste pasientene er lokalisert. Noen av de private klinikkene har spesialisert seg på hodepine- og migrenebehandling. Det foreligger ut fra søknadsdata ingen indikasjon på dårligere etterlevelse av refusjonsvilkårene i disse klinikkene. Dersom etterkontroller viser at noen klinikker har utstrakt feil praktisering av refusjonsvilkårene, kan det være aktuelt å frata disse klinikkene retten til å forskrive for trygdens regning. Dette er imidlertid et sterkt virkemiddel som i dag benyttes kun der det er utstrakt misbruk eller svindel. Helfo har ikke hjemmel til å frata leger retten til å forskrive kun enkelte legemidler, slik som CGRP-hemmere, på trygdens regning. Dersom muligheten til å søke om individuell stønad begrenses til for eksempel offentlige sykehus, må dette f.eks. veies opp mot hvordan dette vil påvirke tilgangen til behandling, og kapasitetsrestriksjoner i spesialisthelsetjenesten.

5.3. Tidsbegrensende vedtak

Som hovedregel er vedtak om individuell stønad ikke tidsbegrenset, og dermed i praksis evigvarige. Helfo har hjemmel til å tidsbegrense vedtak om individuell stønad. Dette virkemidlet er imidlertid i liten grad benyttet, da det vil føre til gjentatte søknader og følgelig mer ressursbruk på saksbehandling. Med ny søknadsløsning og mulighet for å automatisk saksbehandle søknader, har bruk av tidsbegrensning blitt et mer egnet virkemiddel for å sikre at refusjonsvilkårene er oppfylt over tid. Høsten 2020 innførte Helfo tidsbegrensning på ett år for alle vedtak på CGRP-hemmere. Tidsbegrensningen ble primært innført for å sikre at det gjøres en regelmessig evaluering av effekten av behandlingen. I tillegg gir det større handlingsrom for å kunne innføre for eksempel foretrukket legemiddel, dersom en slik ordning skulle bli aktuell i fremtiden. Det er mulig å tidsbegrense vedtakene ytterligere dersom dette anses hensiktsmessig.

Arbeidsgruppen har vurdert å innføre en tidsbegrensning på 12 uker ved første søknad om individuell stønad, da behandling ikke skal videreføres for pasienter som ikke har tilstrekkelig effekt etter 12 uker. Vi vet lite om hvorvidt dette etterleveres i praksis, og klinikere har også pekt på at det ikke alltid er mulig å gjøre evalueringen etter 12 uker pga. kapasitetsbegrensninger. Per idag er det heller ikke mulig å skille mellom første og andre søknad i søknadsløsningen. Ulik tidsbegrensning for første og påfølgende vedtak synes derfor ikke aktuelt å innføre i denne omgang.

Som beskrevet i avsnitt 5.1, har arbeidsgruppen diskutert rimeligheten av å innføre krav om jevnlig medikamentfrie perioder for å undersøke om det fortsatt er indikasjon for behandlingen. I Danmark gjennomføres behandlingspause etter 17 måneder, men en helt fast tidsfrist vil være vanskelig å overholde i norsk klinisk praksis. Igangsetting av behandlingspause innen 18 måneder etter behandlingsstart, og deretter hvert tredje år så lenge pasienten står på behandling synes å være mer hensiktsmessig. Det vil da være naturlig å tidsbegrense vedtak til 18 måneders sykluser.

5.4. Begrense hvor mange CGRP-hemmere den enkelte pasient kan forsøke

I dag er det en utbredt praksis at pasienter som ikke opplever effekt på én CGRP-hemmer, forsøker både en eller to andre CGRP-hemmere for å se om den eller de virker bedre. En begrensning i hvor mange CGRP-hemmere en pasient kan forsøke, kan bidra til at behandling med liten effekt avsluttes tidligere. I Danmark er det eksempelvis ikke anledning til å forsøke flere CGRP-hemmere ved uteblitt effekt av den første etter 12 uker. Samtidig vil det være en risiko forbundet med at pasienter som kan ha nytte av en annen CGRP-hemmer mister denne muligheten. Nyttens av å forsøke flere CGRP-hemmere etter hverandre er i liten grad kartlagt. Ettersom virkemekanismen til Aimovig er noe forskjellig fra Emgality og Ajoyv, antas det imidlertid at enkelte pasienter vil kunne ha nytte av å forsøke legemidler med ulik virkemekanisme. Siden behandling med CGRP-hemmere er kostbart, må spørsmålet om hvor mange CGRP-hemmere som skal kunne forsøkes, veies opp mot de merutgiftene det vil medføre for folketrygden. Arbeidsgruppen vurderer at det kan være hensiktsmessig å begrense antall CGRP-hemmere hver pasient kan forsøke for folketrygdens regning til maksimum to.

Det er usikkert hvordan en begrensning i antall forsøkte CGRP-hemmere kan kontrolleres i søknadsløsningen. Dette vil imidlertid lettere kunne avdekkes i etterkontroller, og det forventes at de fleste leger etterlever fastsatte vilkår.

5.5. Tydeliggjøring av kravet til kronisk migrene ved oppstart av behandling

Leger som søker om individuell stønad etter blåreseptforskriften § 3, skal oppgi diagnosen som skal behandles. For CGRP-hemmerne stilles det krav til at pasienten skal ha kronisk migrene. Det har imidlertid ikke vært tydelig presisert i søknadsløsningen at diagnosen kronisk migrene skal være oppfylt på søknadstidspunktet, dvs. mens pasienten fremdeles benytter, eller nettopp har benyttet, annen forebyggende behandling. Det er grunn til å tro at noen pasienter har fått fastsatt diagnosen på et tidspunkt før oppstart av forebyggende behandling, og kanskje ikke lenger oppfyller kravet til antall hodepinedager ved oppstart av CGRP-hemmer. I søknadsløsningen bør det derfor tas inn en tekst som presiserer at diagnosen skal være oppfylt ved søknadstidspunktet, dvs. ved oppstart av behandling med CGRP-hemmer. Et slikt vilkår kan også etterprøves i etterkontroller fra Helfo ved å sjekke om diagnosen er med i journalen til pasienten for det aktuelle tidspunktet. Helfo vil følge opp dette.

6. Andre tiltak som kan virke kostnadsreducerende

Reduserte legemiddelpriser vil i seg selv kunne medvirke til at behandling med CGRP-hemmere blir kostnadseffektiv for en større gruppe migrenepasienter. Nedenfor beskrives noen tiltak som kan være aktuelle å vurdere med tanke på å redusere statens utgifter til CGRP-hemmere.

6.1. Innføring av foretrukket legemiddel eller konkurranseutsetting gjennom anbud

I forbindelse med reforhandlinger av refusjonskontraktene for CGRP-hemmere høsten 2020, utarbeidet Sykehusinnkjøp en modell som, med markedssituasjonen den gang, skulle gjøre det attraktivt for alle leverandørene å inngi tilbud. Samtidig skulle modellen sikre lavere priser og dempe utgiftsveksten for folketrygden. Dersom oppnådd forhandlingsresultat tilsa at ett av legemidlene var tilstrekkelig mye rimeligere enn de øvrige, ønsket myndighetene å vurdere innføring av foretrukket produkt blant CGRP-hemmere, noe som innebærer at ett av legemidlene vurderes som førstevalg ved forskrivning til nye pasienter.

Myndighetene valgte imidlertid å gå bort fra en slik modell fordi det var uklart om en slik modell ville være forenlig med dagens refusjonskontrakter.

6.2. Kontraktsmessige forhold som kan stimulere til lavere priser

Erfaringsmessig vil varigheten av kontraktene ha betydning for prisnivået. Lengre varighet av kontraktene og lengre oppsigelsestid gir større forutsigbarhet for leverandørene. Ytterligere prisreduksjon er ofte avhengig av at leverandøren for eksempel kan oppnå økt totalsalg (ved at populasjonen økes mer enn salgstapet som tilsvarer den økte rabatten) eller at det er risiko for lavere omsetning, for eksempel ved at et annet legemiddel blir foretrukket legemiddel. Volumbaserte avtaler kan muliggjøre lavere priser, men god effekt av slike avtaler forutsetter at salget i størst mulig grad kan styres mot ett legemiddel slik at innslagspunktet for rabatten oppnås raskt.

Erfaringen er at etterlevelse av eventuelle vilkår gir sterkere insentiver til å inngi bedre priser ved neste anledning. Det er derfor viktig at myndighetene har verktøy for å sikre etterlevelse dersom det skulle innføres for eksempel foretrukket legemiddel.

Dagens legemiddelhåndteringskjede og oppgjørsløsning for blåreseptordningen er ikke tilrettelagt for å kunne håndtere konfidensielle priser på legemidler. De tekniske løsningene er i hovedsak basert på oppgjør med en fast, offentlig refusjonspris. Håndtering av konfidensielle priser gjøres i dag ved etterskuddsvis oppgjør med tilbakebetaling av rabatter fra legemiddelfirmaene. Spørsmålet om hvordan oppgjørsløsninger kan legges bedre til rette er under utredning.

6.3. Overføring av finansieringsansvar til Helseforetakene

Helsedirektoratet skal med hjemmel i blåreseptforskriftens § 1b beslutte om et legemiddel oppfyller kriteriene for at spesialisthelsetjenesten skal ha finansieringsansvaret for legemidlet. Dette gjøres primært ut fra legemidlenes godkjente indikasjon og hvem som har behandlingsansvaret for slik bruk. Da det ble søkt om markedsføringstillatelse (MT) for CGRP-hemmerne ble finansieringsansvaret dermed vurdert ut fra profylakse mot migrene hos voksne med minst 4 migrenedager per måned. Behandlingsansvaret for bruksområdet som helhet ble vurdert å omfatte både spesialisthelsetjenesten og primærhelsetjenesten. Da det ikke er mulig å ha delt finansieringsansvar for samme legemiddel, ble finansieringsansvaret for CGRP-hemmerne ikke lagt til de regionale helseforetakene. Medisinsk utvikling innen migrenebehandling vil etter hvert også omfatte spesialisert behandling som igangsettes og oppfølges i sykehus. Spørsmålet om finansiering kan derfor bli nødvendig å ta opp på nytt. Helsedirektoratet vil eventuelt vurdere dette nærmere.

7. Forventet utvikling innen terapiområdet migrene

7.1. CGRP-hemmer antistoffer og annen aktuell migrenebehandling

Gepanter, som er en ny klasse med småmolekylære CGRP-antagonister, har vist seg å ha effekt på både akuttbehandling og forebygging av migrene. Gepantene er, i motsetning til CGRP-hemmer antistoffene, egnet for peroral og nasal administrasjon. I USA er to gepanter (rimegepant og ubrogepant) allerede godkjent til akuttbehandling av migrene, og nylig fikk det ene (rimegepant) også godkjenning for forebygging av migrene. I tillegg er det et tredje under utvikling som har vist effekt ved forebygging av migrene. Det er imidlertid kun episodisk migrene (<15 hodepinedager i måneden) som det er gitt godkjenning for av FDA, legemiddelmyndigheten i USA. Det er noe uklart hvilken rolle gepantene vil spille ved behandling av kronisk migrene, eller mer alvorlige former for migrene, men flere av gepantene kan tenkes å være konkurrenter til antistoffbehandling ved episodisk migrene i fremtiden. Det er ikke gjort sammenligningsstudier med antistofflegemidlene.

Prismessig vil Vydura (rimegepant), basert på prisen på tablettene i USA for akuttbehandling, gi en høyere behandlingskostnad ved forebygging enn det antistoffene har.

I USA er det også godkjent et nytt antistoff innenfor kategorien CGRP-hemmer. Legemidlet, som inneholder virkestoffet eptinezumab, gis som infusjon. Det er søkt om markedsføringstillatelse for dette legemidlet (Vyepti) også i EU, og det fikk "positive opinion" av EMA i november i år med følgende indikasjon: «VYEPTI er indisert som profylakse mot migrene hos voksne som har minst 4 migrenedager per måned.» Finansieringsansvaret for dette legemidlet er som følge av administrasjonsformen plassert hos de regionale helseforetakene. Vyepti forventes å være en direkte konkurrent til de andre tre antistofflegemidlene med refusjonskontrakt.

I tillegg er det utviklet en annen klasse legemidler til behandling av migrene som kalles ditaner. Et ditan, lasmiditan, er godkjent i USA til akuttbehandling av migrene. Lasmiditan er en serotonin (5-HT) 1F antagonist.

7.2. Metodevurdering av høyfrekvent episodisk migrene

Legemiddelverket ferdigstilte rapporten Hurtig metodevurdering for legemiddel finansiert av folketrygden: Aimovig (erenumab) til profylaktisk behandling av høyfrekvent episodisk migrene (HFEM) 27. august 2021. Metodevurderingen konkluderte med at behandling med Aimovig ikke oppfylte prioriteringskriteriene med dagens konfidensielle avtalepriser. Legemiddelverket anmodet derfor Sykehusinnkjøp om å innlede prisforhandlinger med leverandøren. Leverandøren kunne imidlertid ikke imøtekomme kravene for å oppfylle prioriteringskriteriene i denne omgang, og forhandlingene ble derfor avsluttet.

Dersom denne pasientgruppen i fremtiden får innvilget individuell stønad, vil det medføre betydelige merkostnader for folketrygden. Fordi det er usikkerhet knyttet til størrelsen på den aktuelle pasientpopulasjonen, er det lagt til grunn tre ulike scenarier for beregning av budsjettkonsekvenser. Basert på data og antagelser har det blitt estimert at å behandle pasientgruppen med HFEM alene med de tre CGRP-hemmerne på det norske markedet, samlet vil ha en total årlig budsjettkonsekvens i de tre ulike scenarier på omtrent 600 millioner, 1,2 milliarder og 1,8 milliarder NOK i det femte budsjettåret. Beregningene er basert på maksimal AUP inkludert mva., og reelle budsjettvirkninger vil bli lavere ved rabatterte priser.

8. Oppsummering og vurdering av aktuelle tiltak og endringer i refusjonsvilkår

Som vist i denne rapporten ligger forskrivningen av CGRP-hemmere i Norge betydelige høyere enn i våre naboland, og det er fortsatt en sterk vekst i utgiftene. Kostnadsveksten har også vist seg å være betydelig høyere enn de prognosene som lå til grunn da de aktuelle legemidlene ble innvilget refusjon.

Tiltak som allerede er gjennomført for å dempe kostnadsveksten og bedre etterlevelsen av refusjonskriteriene for CGRP-hemmere er:

- Reforhandling av refusjonskontrakter høsten 2020
- Vurdering av en ordning med foretrukket legemiddel basert på pris
- Tidsbegrensning av vedtak for individuell stønad høsten 2020

I dette kapitlet legger den tverretatlige arbeidsgruppen frem tiltak som skal iverksettes, eller anbefales iverksatt, for å tydeliggjøre refusjonskriterier og sikre bedre etterlevelse av disse.

8.1. Tydeliggjøring av refusjonsvilkår, oppfølgingskrav og behandlingseffekt

Dersom kriteriene for refusjon ikke er tilstrekkelig treffsikre, eller om de ikke etterleves i stor nok grad, er det en risiko for at dagens refusjonsordning for CGRP-hemmere kan fortrenge helsetiltak som kunne vært satt inn for andre grupper med større udekkede medisinske behov. Tilsvarende vil ikke prioriteringskriteriene, på gruppenivå, være oppfylt dersom et stort antall pasienter med begrenset behandlingsgevinst fortetter å stå på behandling over lang tid. Spørsmålet om hvor stramme refusjonskriteriene skal være vil delvis bero på avveininger mellom helseøkonomiske og legemiddelpolitiske hensyn ettersom innstramninger i refusjonskriteriene kan føre til et redusert tilbud til enkelte pasienter med migrene. Store budsjettkonsekvenser, sterk utgiftsvekst og kostbare legemidler må også tillegges vekt i denne vurderingen.

Arbeidsgruppen har merket seg at de danske kriteriene for tilskudd er tydeligere, strengere og noe mer omfattende enn dagens norske vilkår, og vurderer at en lignende modell kan være formålstjenlig for å sikre bedre etterlevelse og en mer treffsikker refusjonsordning for CGRP-hemmere også i Norge.

Det er gjennomført et eget møte med fire spesialister på behandling av migrene fra ulike deler av landet for å drøfte om en lignende ordning kan være hensiktsmessig å innføre i Norge. Basert på egne vurderinger og innspill fra spesialistene har arbeidsgruppen utarbeidet nye kriterier for oppstart, oppfølging, seponering og kontroll av pasienter med kronisk migrene som skal ligge til grunn for individuell stønad. Iverksettelse av de nye vilkårene må i praksis tilpasses Helfos søknadsløsning, og hovedtrekkene skisseres nedenfor. De samme inngangskriteriene om krav til minst tre tidligere profylaktiske legemidler, kronisk migrene etter ICHD-3, samt søknad fra spesialist innen nevrologi eller lege i offentlig sykehus vil fortsatt gjelde.

Nye refusjonskriterier for CGRP-hemmere innføres ved at nedenstående tilleggskriterier i Helfos vedlegg 1 innføres:

1. **Hodepinekalender:** Pasienten skal kontinuerlig føre hodepinekalender fra fire uker før oppstart på behandling, og så lenge behandling med CGRP-hemmer pågår.
2. **Oppstart av behandling, kontroll av indikasjon:** For å sikre at diagnosekriteriet for kronisk migrene er oppfylt, skal pasienten føre hodepinedagbok i en periode på minst fire uker, uten andre nye samtidige intervensjoner. Pasienten skal føre antall dager med migrene, øvrig hodepine samt migrenens/hodepinens intensitet før behandling med CGRP-hemmer settes i gang. Behandlende lege skal journalføre resultatene fra perioden, og disse vil danne grunnlag for evaluering av behandlingseffekt etter 12 uker. Pasienten gjøres oppmerksom på at det skal gjennomføres en behandlingspause med oppstart senest 18 måneder etter behandlingsoppstart, som beskrevet i punkt 4.
3. **Evaluering av behandlingseffekt:** Etter 12 uker skal pasienten kalles inn til ny vurdering, og effekten av behandling evalueres ved hjelp av hodepinekalender. Tilstrekkelig effekt for å få fortsette på behandling er definert som minst 30 % reduksjon i antall dager med moderat til sterk migrene. Pasienter som ikke når dette behandlingsmålet skal seponere eller intensivere behandlingen, mens pasienter som oppnår dette behandlingsmålet kan fortsette behandling.

4. **Behandlingspause, kontroll av indikasjon:** Innen 18 måneder etter oppstart skal det igangsettes en behandlingspause på 12 uker, målt fra tidspunkt fra forrige injeksjon, for å undersøke om det fortsatt er indikasjon for behandling. Behandlingspausen må være av en slik lengde på grunn av halveringstiden for CGRP-hemmerne, som ligger på rundt fire uker. Dersom pasienten fortsatt oppfyller diagnosekriteriene for kronisk migrene den siste måneden av behandlingspausen, kan behandlingen gjenopptas. Pasienter som ikke oppfyller diagnosekriterier for kronisk migrene, har ikke lenger rett på individuell stønad til CGRP-hemmere. Vedtak om individuell stønad har en tidsbegrenset varighet på 18 måneder, og ved fornying av vedtak skal legen bekrefte at det har vært gjennomført behandlingspause og at diagnosekriteriet for kronisk migrene fortsatt er oppfylt. Behandlingspausen skal gjentas med faste intervaller. Etter den første behandlingspausen, skal nye behandlingspauser à 12 uker gjennomføres hvert tredje år.

5. **Bytte av CGRP-hemmer:** Dersom den kliniske vurderingen tilsier at det kan være hensiktsmessig å forsøke en annen CGRP-hemmer enn den pasienten først blir satt på, er det anledning til å få stønad til inntil én annen CGRP-hemmer. For å slippe å måtte søke til Helfo på nytt ved et senere bytte til CGRP-hemmer nummer to, vil alle nye vedtak etter individuell søknad på en gitt CGRP-hemmer være gyldige for alle CGRP-hemmerne. Det er ikke nødvendig å ha behandlingspause ved skifte til CGRP-hemmer nummer to.

Tabell 3: Oversikt over behandlingsprosedyrene ved CGRP-hemmere

Kontrollpunkter	Prosedyrer
Minst 4 uker før behandling: Etablere baseline	Pasienten skal føre hodepinedagbok*
Oppstart av behandling: Kontroll av indikasjon	Behandler journalfører data fra hodepinekalender, vurderer behandlingsindikasjon og søker om individuell stønad dersom vilkårene er oppfylt. Pasienten blir informert om behandlingspause.
12 uker etter oppstart: Evaluerer av behandlingseffekt	Behandler journalfører data fra hodepinekalender og evaluerer behandlingseffekt.
Senest 18 måneder etter behandlingsstart: Kontroll av fortsatt indikasjon	Behandlingspause på 12 uker, målt fra tidspunkt for forrige injeksjon. Pausen skal igangsettes innen 18 måneder etter oppstart på behandling**.
36 måneder etter forrige behandlingspause: Kontroll av fortsatt indikasjon	Behandler registrerer data fra hodepinekalender og evaluerer fortsatt indikasjon for behandling gjennom en ny behandlingspause på 12 uker. Behandlingspause gjentas jevnlig så lenge pasienten står på behandling**.

* Hodepinedagbok skal føres kontinuerlig gjennom behandlingsforløpet, og effekt av behandling skal evalueres jevnlig. **Vedtak om individuell stønad har en tidsbegrenset varighet på 18 måneder. Behandlingspausene etter den første behandlingspausen skal gjennomføres senest 36 måneder etter første behandlingspause er avsluttet.

Kommunikasjon til fagmiljøet

Informasjon om endringene i vilkårene for individuell stønad vil bli utarbeidet og sendt på e-post fra Helfo til spesialistmiljøet og pasientforeningene. Internettsiden på helfo.no om individuell stønad ved kronisk migrene og retningslinjene i vedlegg 1 til folketryktdloven § 5-14 vil oppdateres og legges ved

som lenke. Helfo vil også utarbeide et eget skriv for en mer detaljert beskrivelse av behandlingsopplegget, og det lages en lenke fra vedlegg 1 til dette.

Implementeringen starter så snart som mulig. De samlede tiltakene vil tre i kraft innen 1. april 2022. Det er behov for en teknisk videreutvikling av søknadsløsningen for å ivareta søknader om videreføring av behandling på best mulig vis. Denne utviklingen er påbegynt, og vil dekke det samme behovet på enkelte andre behandlingsområder.

8.2. Etterkontroller av søknader om individuell stønad

Arbeidsgruppen tilrår at Helfo gjennomfører analyser og risikobaserte etterkontroller av forskrivning av CGRP-hemmere i 2022 for å få mer kunnskap om etterlevelsen av vilkårene for stønad og klinisk praksis innen området. Kontrollarbeidet vil bestå i å undersøke om pasienter oppfyller kravet til antall migrenedager siste tre måneder, dvs. på forskrivningstidspunktet. Tilsvarende vil det være ønskelig å undersøke om kravene til tidligere behandling er oppfylt, og om årsaken til eventuelt bytte av behandling er dokumentert. I tillegg er det aktuelt å undersøke i hvilken grad legene dokumenterer at medikamentoverbrukshodepine kan utelukkes, samt finne årsaken til at en så stor del av forskrivningen foregår ved kun et fåtall klinikker. Helsedirektoratet vil følge opp dette.

8.3. Reklamekontroll

Arbeidsgruppen vurderer at det fortsatt vil være behov for reklamekontroll og tilsyn med markedsføringsaktiviteter rundt CGRP-hemmere, herunder aktivitet initiert av leverandører i apotek. Utvidede muligheter til å ilegge sanksjoner ved brudd på regelverket er et virkemiddel som vil gi denne type tiltak økt betydning. Legemiddelverket vil følge opp dette.

8.4. Overføring av finansieringsansvaret til Helseforetak

Det pågår en revurdering av om legemidler til forebygging av migrene skal overføres til spesialisthelsetjenesten slik det er beskrevet under avsnitt 6.3. Vurdering av finansieringsansvar for legemidler er en kontinuerlig prosess utfra legemidlenes bruksområde, og tilhørende behandlingsansvar. For CGRP-hemmerne til kronisk migrene foregår behandlingen i dag utelukkende i spesialisthelsetjenesten. Slik sett oppfyller behandlingen vilkårene for at finansieringsansvaret ligger hos de regionale helseforetakene. Det foreligger i dag ingen konkret plan om overføring av finansieringsansvaret. En eventuell overføring av CGRP-hemmerne vil uansett tidligst kunne finne sted fra og med 2023. Innen den tid vil det også måtte gjennomføres en offentlig høring og dialog med de regionale helseforetakene. Dersom finansieringsansvaret overføres til de regionale helseforetakene, vil det være aktuelt å vurdere om det skal utlyses anbud for CGRP-hemmere og andre kostbare migrenemidler.

8.5. Foretrukket legemiddel eller konkurranseutsetting

En ordning med foretrukket legemiddel har vært vurdert i forbindelse med at refusjonsavtalene for CGRP-hemmere ble revurdert høsten 2020, men ikke gjennomført. CGRP-hemmere ble heller ikke vurdert som aktuelle for en pilot med anbud så lenge fremtidig finansieringsansvar er uavklart. Så snart dette spørsmålet er avklart, bør det – uavhengig av finansieringskilde - vurderes på nytt hva som vil være den mest hensiktsmessige måten å konkurranseutsette denne legemiddelgruppen på.