

## Samfunnsvirkninger forbundet med profylaktisk behandling av migrene

### Hovedpunkter

- Migrene rammer flest personer i arbeidsfør alder og samfunnsvirkningene utover helsetjenesten er betydelige
- Aimovig er et legemiddel for forebygging av migrene som forventes å bidra til bedre helserelatert livskvalitet blant pasienter og redusere produksjonstapet i samfunnet
- Legemiddelverket antar at 6 000 (mellom 2 000 og 10 000) kroniske migrenepasienter er aktuelle for behandling med Aimovig gitt behandlingskriteriene (Data fra Reseptregisteret kan tyde på at antallet er lavere). I tillegg anslår Legemiddelverket at 4 000 pasienter med episodisk migrene er aktuelle for behandling.
- Studier har vist at migrene i tillegg er forbundet med høyere helsetjenestekostnader og samfunnskostnader i form av tappt produksjon for pasienter i arbeidsfør alder. Dette skyldes at pasientene oftere er borte fra jobb (korttidsfravær) eller faller helt utenfor arbeidslivet (langtidsfravær) (absenteeism) og er mindre produktive enn hva de ellers kunne vært når de er på jobb (presenteeism).
- Produksjonsgevinstene ved å innføre Aimovig i Norge for kroniske og episodiske migrenepasienter er estimert til å være i størrelsesordenen 70-120 millioner kroner per år (usikkert anslag). I tillegg kommer kostnadene ved Arbeidsavklaringspenger og uføretrygd som også antas å være av vesentlig betydning.
- Vår vurdering er at det å helt se bort fra redusert sykefravær, økt produktivitet og økte skatteinntekter i vurderingen av Aimovig ikke ville være i tråd med folks preferanser

### Bakgrunn

Statens legemiddelverk (SLV) har utarbeidet en hurtig metodevurdering for å vurdere forhåndsgodkjent refusjon for Aimovig (erenumab) til behandling av migrene og tilhørende budsjettvirkningsanalyse. Vurdering er basert på innsendt dokumentasjon fra Novartis. SLVs vurdering er at behandlingen er kostnadseffektiv for pasienter med kronisk migrene, men at fullmaktsgrensen forventes oversteget og at saken derfor overføres til Helse- og omsorgsdepartementet for videre vurdering.

I sin vurdering påpeker Legemiddelverket at det er høyest forekomst av migrene blant pasienter i 40 års alderen, og at «Dette gjør at sykdommen har en betydelig påvirkning på produktivitet både i form av yrkesaktivitet og samfunnsdeltakelse for øvrig.». I metodevurderingen har Legemiddelverket forholdt seg til dagens retningslinjer der en kun skal vurdere kostnader i et helsetjenesteperspektiv. Det er derfor ikke tatt høyde for omfanget av produksjonsgevinstene av å innføre forhåndsgodkjent refusjon for Aimovig. Novartis har derfor bedt Oslo Economics å belyse disse virkningene basert på dokumentasjonsgrunnlaget som ble sendt til SLV i forbindelse med metodevurderingen, samt SLV sine vurderinger. I dette notatet beskriver vi den relevante pasientpopulasjonen, virkninger av migrene på arbeidstilbudet og de økonomiske konsekvensene av dette, og hvordan dette virker på kostnadseffektiviteten. I tillegg drøfter vi tids- og reisekostnader som heller ikke er inkludert i SLV sin analyse.

### Om Aimovig

Aimovig er et legemiddel indisert for forebygging av migrene hos voksne som opplever minst fire migrenedager per måned. Legemiddelets nytte og sikkerhet er dokumentert gjennom to kliniske studier: 295-studien (Fase II) (1) og LIBERTY (Fase III) (2). SLV har vurdert Aimovig sin plass i norsk behandlingspraksis, og konkluderer med at behandlingen er relevant for pasienter som ikke kommer i mål med dagens behandling. I praksis innebærer dette at Aimovig vil være aktuell for pasienter som har forsøkt tre eller flere andre profylaktiske legemidler mot migrene uten å oppnå et tilfredsstillende resultat.

### Den relevante pasientpopulasjonen i Norge

I forbindelse med metodevurderingen innhentet Novartis data fra Reseptregisteret på pasienter som har mottatt forebyggende legemidler for migrene over en periode på nesten ti år. Tabell 1 viser antall unike pasienter som har hentet ut legemidler mot migrene, fordelt etter antall ulike behandlingsalternativer pasientene har forsøkt. Dataene viser at totalt 11 948 pasienter mottok minst to forebyggende behandlinger mot migrene i perioden 2006 til 2016. I samme periode fikk 2 176 pasienter utlevert minst tre forskjellige legemidler. Disse tallene omfatter både pasienter med kronisk migrene og episodisk migrene, og hvilken andel som ikke opplever effekt av behandlingen, og dermed er aktuelle for Aimovig, er usikker. Basert på dataene fra Reseptregisteret anslår Novartis at totalt 7 000 pasienter (kronisk og episodisk) er aktuelle for

behandling med Aimovig. Dette innebærer at om lag 60 prosent av pasientene som i dag har forsøkt to behandlingsalternativer ikke oppnår effekt og forsøker en ny behandlingslinje før de kan starte behandling med Aimovig.

**Tabell 1: Antall unike pasienter som har hentet ut legemidler mot migrene i perioden 2006-2016, etter behandlingsalternativ.**

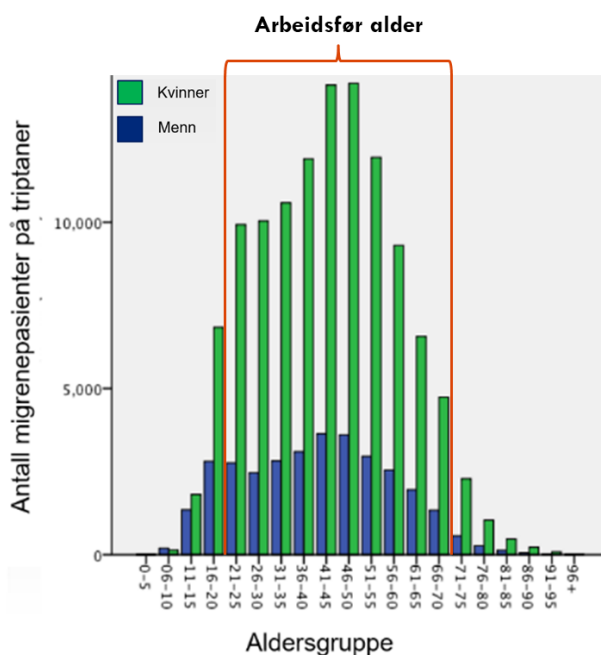
Type behandling	Antall forsøkte behandlinger				
	1	2	3	4	5
C07AA/B BETA BLOCKING AGENTS	20 913	1921	376	24	-
N06AA NON SELECTIVE MONOAMINE REUPTAKE INHIBITORS (Amitriptylin)	16 695	5 061	544	39	1
N03AX OTHER ANTIEPILEPTICS (Topiramet)	10 471	4 020	643	57	1
M01AG FENAMATES (Tolfenamysyre)	1 661	271	64	21	3
M03AX OTHER MUSCLE RELAXANTS, PERIPHERALLY ACTING (Botulismetoksin)	288	649	530	217	15
C09CA ANGIOTENSIN II ANTAGONISTS, PLAIN (Kandesartan)	28	24	4	-	-
N03AG FATTY ACID DERIVATIVES (Valproinsyre)*	17	38	15	1	-
C09AA ACE-INHIBITORS, PLAIN (Lisinopril)	14	-	-	-	-
Totalt antall pasienter	50 087	11 984	2 176	359	20

Datakilde: Reseptregisteret. Analyse: Link Medical og Novartis. \*kan foreligge feil i datagrunnlag

Selv om det foreligger data fra Reseptregisteret anslår SLV, basert på estimater fra klinikere, at 0,1 til 0,5 prosent av befolkningen (mellom 5 000 og 25 000 pasienter) har kronisk migrene. Videre antar de at 40 prosent av disse er aktuelle for behandling med Aimovig (2 000 til 10 000 pasienter). Basert på nevnte antakelser og grunnet usikkerheten i pasientgrunnlaget legger SLV til grunn at totalt 10 000 pasienter, fordelt på 6 000 pasienter med kronisk migrene og 4 000 pasienter med episodisk migrene, er aktuelle for behandling med Aimovig hvert år. Dette anslaget fremstår høyt sett i sammenheng med at bare om lag 11 948 pasienter har forsøkt to behandlingsalternativer ifølge data fra Reseptregisteret. Anslagene til SLV innebærer således at hele 10 000 av 12 000 pasienter både har manglende effekt på dagens behandling, samt at de har forsøkt et tredje behandlingsalternativ uten å nå behandlingsmålet.

Dataene fra Reseptregisteret viser at blant pasienter som har mottatt behandling med triptaner, er 78 prosent kvinner og medianalder er ca. 42 år. Figur 1 viser alders- og kjønnsfordeling for disse pasientene. Av figuren ser vi at om lag 85 prosent av pasientene i arbeidsfør alder. Antallet personer i arbeidsfør alder som er aktuelle for behandling med Aimovig tilsvarer dermed om lag 8 500 pasienter basert på SLV sitt anslag, fordelt på 5 100 kronikere og 3 400 episodiske pasienter. Dersom man legger til grunn Novartis sitt anslag for pasientpopulasjonen (basert på Reseptregisterdata) utgjør antallet i arbeidsfør alder om lag 6 000 pasienter.

**Figur 1: Antall migrenepasienter som mottar behandling med triptaner i perioden 2009-2015, etter kjønn.**



Datakilde: Reseptregisteret. Datagrunnlag: 1 48 861 pasienter (78 % kvinner) og 2 819 529 resepter). Dataene ble presentert av Marte Bjørk (konstituert overlege, Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus og førsteamanuensis, Klinisk Institutt 1, Universitetet i Bergen) under Nevrodagene 2018.

### Virkninger av migrene

Migrene innebærer akutte anfall med sprenkende hodepine, og smertene blir verre ved anstrengelser. Tilstanden har betydelig virkninger for pasientenes livskvalitet (3). Studier har vist at migrene i tillegg er forbundet med høyere helsetjenestekostnader og samfunnskostnader i form av tapt produksjon for pasienter i arbeidssfær alder (4). Dette skyldes at pasientene oftere er borte fra jobb (korttidsfravær) eller faller helt utenfor arbeidslivet (langtidsfravær) (absenteeism) og er mindre produktive enn hva de ellers kunne vært når de er på jobb (presenteeism).

Ettersom migrene i hovedsak rammer personer i arbeidssfær alder blir produksjonstapet omfattende. En nylig publisert studie (4) fra USA viser at produksjonstapet (de indirekte kostnadene) utgjør den største samfunnskostnaden forbundet med migrene. Studien viser også på at pasienter med migrene (både kroniske og episodiske pasienter) i gjennomsnitt hadde nesten ni flere fraværsdager per år sammenlignet med den øvrige befolkningen. Samme studie viste at sannsynligheten for at migrepasient ble innlagt på sykehus var tre ganger så høy som for personer uten migrene. De hadde også dobbelt så høy sannsynlighet for å ha besøkt legevakt/akuttmottaket (ER).

### Produksjonstap

Omfanget av produksjonstapet og potensielle samfunnsgevinster ved innføring av forhåndsgodkjenning for Aimovig er usikkert. Av den helseøkonomiske analysen fremgår det at pasienter på Aimovig i gjennomsnitt har 2,31 færre månedlige migrenedager de første 24 ukene av behandlingen, noe som tilsvarer om lag 28 færre migrenedager i året.

Dersom vi legger til grunn SLV sitt anslag om at 6 000 pasienter med kronisk migrene starter behandling med Aimovig, hvorav 85 prosent er i arbeidssfær alder (hvorav 76,1 prosent er sysselsatt) og at 48,3 prosent fortsetter behandlingen etter 12 uker, utgjør dette i overkant av 52 500 migrenedager i året. Med tilsvarende antakelser for pasientgruppen med episodiske anfall utgjør dette 35 000 migrenedager per år.

En del av disse dagene vil arbeidstakeren være borte fra jobb. Hvis vi legger til grunn 9 fraværsdager i året som vist i en studie (Bonafede m.fl. 2018) innebærer det at henholdsvis 16 800 (kroniske) og 11 200 (episodiske) arbeidsdager vil gå tapt dersom man ikke tar i bruk behandlingen.

Det forventes at mange ender opp med arbeidsavklaringspenger (AAP) og uføretrygd, men vi mangler statistikk for dette. Produksjonstapet for disse kommer i tillegg til kostnadene ved korttidsfravær.

I tillegg til fraværsdager som følge av migreaneanfall, vil pasientene som møter på jobb med migrene trolig arbeide med redusert produktivitet (presenteeism). Antall arbeidsdager med migreaneanfall utgjør 8,6 dager per år når vi korrigerer for andelen arbeidsdager i året og for at vi anslår 9 sykefraværsdager av de 28 migrenedagene. Hvis vi legger til grunn at arbeidstakernes produktivitet reduseres med 50 prosent på disse dagene tilsvarer det henholdsvis 8 100 og 5 400 tapte arbeidsdager for kronikere og episodiske pasienter.

### Tapt produktionsverdi

SINTEF har beregnet at samfunnskostnaden av en tapt arbeidsdag (basert på en indirekte beregning med utgangspunkt i virksomhetenes kostnader) utgjør 1 722 kroner per dagsverk (SINTEF 2011, 2016). Dersom man legger til grunn en mer direkte beregning av produksjonstapet utgjør produksjonstapet 3 000 kroner<sup>1</sup> per dagsverk.

Dersom man legger til grunn SINTEFs anslag for verdien av et tapt dagsverk, utgjør det årlige produksjonstapet for kroniske pasienter om lag 29 millioner kroner knyttet til korttidsfravær og 14 millioner kroner knyttet til redusert arbeidsevne (produktivitet/presenteeism). Tilsvarende produksjonstap for pasienter med episodisk migrene utgjør henholdsvis 19 og 9 millioner kroner per år.

<sup>1</sup> Med utgangspunkt i gjennomsnittslønnen per normalårsverk, og påslag for feriepenger, tjenestepensjon, arbeidsgiveravgift, forsikringer og profitt (samlet tilsvarende 40 prosent av lønnen). I følge Statistisk Sentralbyrå var gjennomsnittlig lønn for et månedsverk i 2018 kr 45 610. Gitt fem ukers ferie gir dette et anslag på gjennomsnittlig årslønn på 494 693 kroner. Skatteetaten tar utgangspunkt i at et årsverk tilsvarer 230 dagsverk. Gjennomsnittlig lønn per dagsverk kan dermed anslås til 2 151 kroner. Med et 40 prosent påslag gir dette kr 3 011 per dagsverk.

Dersom man legger til grunn den direkte beregningen av dagsverkskostnaden utgjør produksjonstapet for kroniske pasienter 50 millioner kroner (korttidsfravær) og 24 millioner kroner ( redusert arbeidsevne). Tilsvarende utgjør produksjonstapet for pasienter med episodisk migrene 33 millioner kroner (korttidsfravær) og 16 millioner kroner ( redusert arbeidsevne).

I tillegg vil færre fraværsdager gi økte skatteinntekter. Dette er ikke inkludert i SLVs budsjettanalyse.

Med disse forutsetningene er estimert produksjonstap, unntatt langtidsfravær beregnet til henholdsvis 71 500 000 kroner til 124 500 000 kroner avhengig av forutsetningen om verdien av et dagsverk. I tillegg kommer kostnadene ved AAP og uføretrygd som også antas å være av vesentlig betydning.

**Tabell 2: Anslag for unngått produksjonstap ved behandling med Aimovig**

	Kronisk migrene (6 000 pasienter starter behandling)		Episodisk migrene (4 000 pasienter starter behandling)		Estimert produksjonstap, unntatt langtidsfravær*** (NOK)
	Korttidsfravær	Redusert arbeidsevne	Korttidsfravær	Redusert arbeidsevne	
Antall tapte dagsverk	16 800	8 100	11 200	5 400	
Pris per dagsverk: 1 722 kr*	28 929 600	13 948 200	19 286 400	9 298 800	<b>71 463 000</b>
Pris per dagsverk: 3 000 kr**	50 400 000	24 300 000	33 600 000	16 200 000	<b>124 500 000</b>

\* Basert på SINTEF (2011) og SINTEF (2016) \*\* Beregnet fra gjennomsnittlig normalårsverk med tillegg for sosiale kostnader. \*\*\* Vi mangler statistikkunderlag for å beregne omfanget av arbeidsavklaring og uførhet grunnet migrene.

#### Tids- og reisekostnader

Kontakter med helsetjenesten medfører tids- og reisekostnader for pasientene, og en reduksjon i antall kontakter vil således innebære sparte tids- og reisekostnader. I henhold til både SLVs retningslinjer for metodevurdering og Prioriteringsmeldingen skal pasientens tids- og reisekostnader inkluderes i analysen. Disse kostnadene er imidlertid ikke inkludert i SLVs metodevurdering av Aimovig. Studier har som nevnt vist at pasienter med migrene har en økt bruk av helsetjenester. Dersom 50 prosent av alle migrenepasientene (med utgangspunkt i den relevante pasientpopulasjonen på 10 000) unngår et fastlegebesøk tilsvarer dette anslagsvis 3 millioner kroner i sparte tids- og reisekostnader (dersom man legger til grunn 405 kroner for tidsbruk og 200 kroner for reise per kontakt med helsetjenesten) (5)(6).

#### Virkning på kostnadseffektiviteten for kronisk migrene

I sin vurdering av kostnadseffektivitet vurderer ikke SLV andre samfunnsvirkninger. I sin hovedanalyse beregner de en inkrementell kostnadseffektivitet (ICER) på 879 929 kroner for pasienter med kronisk migrene (basert på listepriis). Ved innsending av dokumentasjon til SLV utarbeidet Novartis analyser i et samfunnspektiv hvor produksjonsgevinstene ved å ta i bruk Aimovig ble inkludert. Resultatene fra analysene var at Aimovig hadde lavere kostnad og høyere nytte enn komparator (placebo + beste tilgjengelig behandling).

**Tabell 3: Kostnadseffektivitet (ICER) for Aimovig sammenlignet med komparator (placebo + beste tilgjengelige behandling) i et helsetjenesteperspektiv og samfunnspektiv**

	ICER med listepriis (helsetjenesteperspektiv)*	ICER med liste priis (inkludert produksjonsgevinst)**
Aimovig for kronisk migrene (sammenlignet med komparator)	879 929 kr	Aimovig dominerer (høyere nytte og lavere kostnader)

\*Basert på SLV sin hovedanalyse. \*\*Basert på innsendt scenarionalyse fra Novartis

I følge SLV har Novartis i løpet av saksbehandlingen kommet med et pristilbud som er tilstrekkelig til at Legemiddelverket mener at ressursbruken står i et rimelig forhold til nytten gitt alvorlighet og usikkerhet for kroniske pasienter som ikke har nådd behandlingsmålet etter å ha forsøkt tre profylaktiske legemidler tidligere.

SLVs vurderer at et vedtak om forhåndsgodkjent refusjon kan innebære at fullmaktsgrensen overskrides og har sendt saken til Helse- og omsorgsdepartement.

### Drøfting

I samsvar med retningslinjene for metodevurdering i Norge inkluderte ikke Novartis indirekte kostnader i grunnanalysen. Migrene er imidlertid en sykdom som gir betydelig fravær fra arbeidslivet (sykemelding, AAP og uføretrygd) og som påvirker arbeidsevnen for de som er på jobb. De indirekte kostnadene av migrene i form av tapt produksjon og produktivitet er derfor betydelige. Second panel on cost-effectiveness i USA (7) argumenterer for at det ikke er uetisk å ta hensyn til noen av de unngåtte indirekte kostnadene fra medisinske inngrep. Vår vurdering er at det å helt se bort fra redusert sykefravær, økt produktivitet og økte skatteinntekter i vurderingen av Aimovig ikke ville være i tråd med folks preferanser.

### Referanser

1. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Dolezil D, Silberstein S, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2017;16(6):425-34.
2. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet.* 2018;392(10161):2280-7.
3. Hjalte F, Olofsson S, Persson U, Linde M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population - a questionnaire-based study. *J Headache Pain.* 2019 May 31;20(1):65. doi: 10.1186/s10194-019-1015-y.
4. Bonafede M, Sapra S, Shah N, Tepper S, Cappell K, Desai P. Direct and indirect healthcare resource utilization and costs among migraine patients in the United States [published online February 15, 2018]. *Headache.* doi: 10.1111/head.13275.
5. Bugge, C., Sether, E. M., Pahle, A., Halvorsen, S., & Kristiansen, I. S. (2018). Diagnosing heart failure with NT-proBNP point-of-care testing: lower costs and better outcomes. A decision analytic study. *BJGP open*, 2(3), bjpgopen18X101596.
6. Moger, T. A., & Kristiansen, I. S. (2012). Direct and indirect costs of the Norwegian breast cancer screening program (No. 2012: 3). Oslo University, Health Economics Research Programme.
7. Sanders, G. D., Neumann, P. J., Basu, A., Brock, D. W., Feeny, D., Krahn, M., ... & Salomon, J. A. (2016). Recommendations for conduct, methodological practices, and reporting of cost-effectiveness analyses: second panel on cost-effectiveness in health and medicine. *Jama*, 316(10), 1093-1103.