



Rekomendacja nr 98/2019

z dnia 8 listopada 2019 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Ajovy, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy, (fremanezumab) we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ajovy, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.

Niemniej jednak należy podkreślić, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ajovy, lek powinien być stosowany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, a nie w leczeniu bólu z odbicia. Terapia powinna mieć na celu zapobieganie występowaniu napadów migrenowych bólów głowy oraz ograniczenie nadużywania innych leków, które może prowadzić do powstania bólu z odbicia.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu (FREM) w porównaniu z placebo (PLC) oparto w głównej mierze na wynikach badania RCT FOCUS (Ferrari 2019) w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po niepowodzeniu profilaktyki z zastosowaniem produktów leczniczych z 2- 4 różnych klas leków. Dodatkowo do analizy włączono badania rejestracyjne dla produktu leczniczego Ajovy (Silberstein 2017, Bigal 2015 – migrena przewlekła; Dodick 2018, Bigal 2015a – migrena epizodyczna) oraz przegląd systematyczny z metaanalizą (Zhu 2018), którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych (tj. erenumabu, eptinezumabu, galkanezumabu i fremanezumabu) w zapobieganiu migrenie epizodycznej w porównaniu z PLC.



W badaniu FOCUS odnotowano istotnie statycznie wyniki na korzyść FREM vs PLC stosowanego co miesiąc (FREM 1M) i co kwartał (FREM 3M) w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, tj. średniej zmiany liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej. Znamienne różnice uzyskano zarówno w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą. Ponadto raportowano istotnie statycznie różnice na korzyść FREM dla porównania FREM 3M oraz FREM 1M vs PLC w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. dla odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z migreną, średniej redukcji liczby dni w miesiącu z użyciem leków przeciwbólowych oraz poprawy w zakresie jakości życia.

Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badania FOCUS wykazała brak znamienych statycznie różnic między FREM vs PLC w ocenie częstości zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupach FREM stanowiły: zaczerwienie i stwardnienie w miejscu podania, zapalenie nosogardzieli.

Wyniki badań dodatkowych są spójne z wynikami badania FOCUS. Przegląd systematyczny Zhu 2018 również wykazał znamienne statycznie redukcję liczby dni z migreną w miesiącu oraz redukcję miesięcznego zużycia leków przeciwmigrenowych po 12 tygodniach obserwacji u pacjentów stosujących przeciwciała monoklonalne anty-CGRP w porównaniu z placebo. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane były zbliżone pomiędzy grupą stosującą przeciwciała monoklonalne oraz placebo.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy klinicznej jest fakt, że nie odnaleziono badań pierwotnych, bezpośrednio porównujących FREM z aktywnymi komparatorami wskazywanymi w wytycznych klinicznych, tj. eptinezumabem, erenumabem lub galkanezumabem. Nie odnaleziono również badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności fremanezumabu we wskazaniu bóle z odbicia. Przy czym do badań uwzględnionych w niniejszej analizie, dotyczących terapii migreny, włączano również pacjentów, u których raportowano nadużywanie leków stosowanych doraźnie w ostrym bólu głowy, które może prowadzić do powstania bóle z odbicia. W badaniu Ferrari 2019 liczba pacjentów nadużywających leki w doraźnym leczeniu ostrego bólu głowy stanowiła ok. połowę populacji badania. Jednakże w charakterystyce pacjentów w badaniu nie doprecyzowano, czy występowały u nich bóle z odbicia.

Odnalezione wytyczne kliniczne wymieniają fremanezumab jako jedną z dostępnych opcji terapeutycznych w ostatniej linii leczenia w profilaktyce migrenowych bólów głowy zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Migrena

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bóle głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją *International Classification of Headache Disorders 3-beta* (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu,

przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

Patogeneza migreny przewlekłej nie jest znana. Rozważane jest m.in. nakładanie się różnych mechanizmów biologicznych, w tym wzmożonej ekspresji peptydu związanego z genem kalcytoniny (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP) na zakończeniach neuronalnych unerwiających wewnątrzczaszkowe naczynia z następowym indukowaniem zapalenia neurogennego. Odnotowano także wzmożoną aktywność neuronów w obrębie jąder pnia mózgu, a zwłaszcza substancji szarej okołowodociągowej i rogu tylnego rdzenia.

Migrena przebiega w postępujących po sobie fazach: prodromalnej, aurze, fazie bólu i postdromalnej. Typowy, migrenowy ból głowy jest najczęściej jednostronny (u 60% chorych), stopniowo narastający (od łagodnego do bardzo silnego, u 70% chorych), tętniący (u 50% chorych). Może być obustronny (u 40% chorych) lub rozpoczynać się jednostronnie i następnie przechodzić w obustronny. U dorosłych trwa 4-72 h. Charakterystyczne jest nasilenie się bólu w czasie aktywności fizycznej. Objawy towarzyszące to nudności (u 85-95%), wymioty (u 47-62%), nadwrażliwość na światło (u 82-92%), nadwrażliwość na dźwięk i zapachy (u 61-91%). Czynnikiem wywołującym napad może być stres, zmiana pogody, niektóre pokarmy lub leki.

Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). Wyniki ostatnich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób.

Bóle z odbicia (ból głowy spowodowany nadużywaniem leków)

Polekowy ból głowy (ICD10: G44.4) to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu, rozwijający się w następstwie regularnego nadużywania doraźnego lub objawowego leku przeciw bólowi głowy – przez co najmniej 10 dni (tryptany, ergotamina, opioidy) lub co najmniej 15 dni (proste leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne - NLPZ) w miesiącu, dłużej niż przez 3 miesiące. Zazwyczaj (ale nie zawsze) ustępuje po zaprzestaniu nadużywania leku.

U jego podłoża może leżeć ośrodkowa dysfunkcja układu nocycyptywnego oraz układu nagrody, zależnych od endokannabinoidów i stymulacji serotoninerdycznej.

Obraz kliniczny może być zróżnicowany; często wykazuje szczególną dynamikę, zmieniając charakter, nawet w tym samym dniu, od bólu podobnego do migreny do przypominającego ból głowy typu napięciowego.

Częstość występowania w populacji wynosi 1-2%. Bóle z odbicia są częste u pacjentów z migreną przewlekłą i mogą prowadzić do progresji migreny epizodycznej do przewlekłej. Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dla Polski.

Alternatywna technologia medyczna

Wytyczne kliniczne wskazują na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migrenowych bólów głowy, zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych (oprócz fremanezumabu zalecane są erenumab i galkanezumab jako opcje terapeutyczne w ostatniej linii leczenia).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w profilaktyce napadowych migrenowych bóli głowy w Polsce stosuje się kwas walproinowy, topiramát, propranolol i amitryptylinę, zaś w przypadku bóli z odbicia – terapię topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną i toksyną botulinową.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów

medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2019 r., poz. 65) aktualnie w Polsce nie ma leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny.

Reaumując, we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny jako jedyną dostępną technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care*, BSC). Jednocześnie przyjmując możliwość refundacji dla pacjentów również innych leków sprowadzanych z zagranicy w tym wskazaniu oraz uwzględniając, iż fremanezumab stanowi lek rekomendowany do stosowania w ostatniej linii leczenia migreny jako komparatory przyjęto również inne leki z tej samej grupy tj.: przeciwciała monoklonalne anty-CGRP: eptinezumab, erenumab i galkanezumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ajovy zawiera substancję czynną fremanezumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Chociaż nieznanym jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielnny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje.

Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z blisko spokrewnionymi członkami tej rodziny (np. amyliną, kalcytoniną, intermedyną i adrenomedulliną).

Oceniany lek, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

Wnioskowane wskazanie obejmuje napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia, a zatem nie jest w pełni zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym ocenianego leku.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu (FREM) w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej, została przeprowadzona na podstawie badania:

- FOCUS (Ferrari 2019) – wielośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 3b, z grupą kontrolną otrzymującą PLC, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu w populacji pacjentów z migreną, u których raportowano niepowodzenie terapii lekami z 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny w okresie 10 lat (dwie grupy ze względu na dawkowanie). Hipoteza: nie sprecyzowano. Do badania włączono 827 pacjentów, w tym 283 do grupy FREM 225, 276 do grupy FREM 675 oraz 278 do grupy PLC. Okres obserwacji: 28-dniowa faza wstępna, 12-tyg. faza zaślepienia.

Dodatkowo uwzględniono badania rejestracyjne produktu leczniczego Ajovy, w których skuteczność FREM vs PLC oceniano w populacji pacjentów z migreną przewlekłą (Silberstein 2017 – badanie HALO, Bigal 2015) oraz migreną epizodyczną (Dodick 2018, Bigal 2015a):

- HALO (Silberstein 2017) – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą PLC, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa FREM w profilaktyce migreny przewlekłej (dwie grupy ze względu na dawkowanie). Hipoteza: superiority. Do badania włączono 1 121 pacjentów, w tym 375 do grupy FREM 675/225, 375 do grupy FREM 675 oraz 371 do grupy PLC. Okres obserwacji: 28-dniowa faza wstępna, 12-tyg. faza zaślepiona.
- Bigal 2015 – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 2b z grupą kontrolną otrzymującą placebo PLC, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa FREM w profilaktyce migreny przewlekłej (dwie grupy ze względu na dawkowanie). Hipoteza: superiority. Do badania włączono 262 pacjentów, w tym 87 do grupy FREM 675/225, 85 do grupy FREM 900 oraz 89 do grupy PLC. Okres obserwacji: 28-dniowa faza wstępna, 12-tyg. faza zaślepiona.
- Bigal 2015a – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 2b z grupą kontrolną otrzymującą PLC, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1). Celem badania była ocena skuteczności FREM w profilaktyce migreny epizodycznej (dwie grupy ze względu na dawkowanie). Hipoteza: superiority. Do badania włączono 295 pacjentów, w tym 96 do grupy FREM 675, 95 do grupy FREM 225 oraz 104 do grupy PLC. Okres obserwacji: 28-dniowa faza wstępna, 12-tyg. faza zaślepiona.
- Dodick 2018 – wieloośrodkowe, międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 2b z grupą kontrolną otrzymującą PLC, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1). Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa FREM w profilaktyce migreny epizodycznej (dwie grupy ze względu na dawkowanie). Hipoteza: superiority. Do badania włączono 865 pacjentów, w tym 288 do grupy FREM 675, 287 do grupy FREM 225 oraz 290 do grupy PLC. Okres obserwacji: 28-dniowa faza wstępna, 12-tyg. faza zaślepiona.

W ww. badaniach ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration zostało ocenione jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Ponadto do analizy klinicznej włączono przegląd systematyczny Zhu 2018, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP (erenumabu, eptinezumabu, galkanezumabu i fremanezumabu) w zapobieganiu migreny epizodycznej. Jakość przeglądu została oceniona na niską wg skali AMSTAR 2. W przeglądzie Zhu 2018 uwzględniono 8 badań RCT:

- dla erenumabu:
 - ✓ Goadsby 2017: Grupa badana: erenumab 70 mg (N=312 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=316 pacjentów), Czas obserwacji: 6 miesięcy;
 - ✓ Tepper 2017: Grupa badana: erenumab 70 mg (N=191 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=286 pacjentów), Czas obserwacji: 12 tygodni;
 - ✓ Sun 2016: Grupa badana: erenumab 70 mg (N=107 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=160 pacjentów), Czas obserwacji: 12 tygodni;
- dla eptinezumabu

- ✓ Dodick 2014: Grupa badana: eptinezumab 100 mg (N=81 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=82 pacjentów), Czas obserwacji: 12 tygodni;
- dla galkanezumabu
 - ✓ Skljarevski 2017: Grupa badana: galkanezumab 120 mg (N=70 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=137 pacjentów), Czas obserwacji: 3 miesiące;
 - ✓ Dodick 2014: Grupa badana: galkanezumab 150 mg (N=108 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=110 pacjentów), Czas obserwacji: 12 tygodni;
- dla fremanezumabu
 - ✓ Cohen 2017: Grupa badana: fremanezumab 225 mg (N=67 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=66 pacjentów), Czas obserwacji: 12 tygodni;
 - ✓ Bigal 2015: Grupa badana: fremanezumab 225 mg (N=95 pacjentów), Grupa kontrolna: placebo (N=104 pacjentów), Czas obserwacji: 12 tygodni.

W ocenie skuteczności wykorzystano następujące parametry:

- WMD – średnia ważona różnic (ang. *weighted mean difference*);
- OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);
- RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*);
- LSM – zmiana średniej oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej (ang. *least-squares mean change*);
- LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. *least-squares mean difference*).

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale medyczne:

- skala mierząca stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy (ang. *Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS*) – Składa się on z 5 pytań służących do badania wpływu bólu głowy na trzy obszary aktywności w ciągu 3 ostatnich miesięcy: pytania 1. i 2. dotyczą pracy zawodowej i pozwalają ocenić liczbę absencji w pracy z powodu bólów głowy i liczbę dni, w których wydajność w pracy była zmniejszona o połowę lub więcej; pytania 3. i 4. brzmią podobnie, ale odnoszą się do zajęć domowych; pytanie 5. dotyczy dni, w których pacjent zrezygnował z aktywności rozrywkowej, towarzyskiej lub rodzinnej. Całkowity wynik w skali MIDAS uzyskuje się, dodając wyniki (liczba dni) uzyskane dla poszczególnych 5 pytań. Zakres wyników w punktach wskazuje na stopień niepełnosprawności: 0-5pkt, klasa MIDAS I, mała lub brak niepełnosprawności; 6-10pkt, klasa MIDAS II, łagodna niepełnosprawność; 11-20pkt, MIDAS klasa III, umiarkowana niepełnosprawność; 21+pkt, klasa MIDAS IV, poważna niepełnosprawność;
- test oceny wpływu bólu głowy na życie chorego (ang. *Headache Impact Test, HIT-6*) – Składa się z 6 domen dotyczących bólu, funkcjonowania społecznego, funkcjonowania w roli, witalności, funkcjonowania poznawczego i psychicznego. Sumaryczny wynik waha się od 36 do 78 pkt. Wyższy wynik testu oznacza większy wpływ bólu głowy na życie chorego. Kluczowa zmiana dla pojedynczego pacjenta została ustalona, jako zmniejszenie wyniku o 5 punktów;
- kwestionariusz oceny jakości życia (ang. *Euro – Quality of Life Questionnaire, EQ-5D*) – Składa się z dwóch części. Pierwsza część EQ-5D Index ocenia 5 domen: mobilność pacjenta, samodzielność, codzienną aktywność, ból/dyskomfort, niepokój/depresję. Wyniki z poszczególnych domen są przekształcane do wartości składających się na EQ-5D Summary Index, który przyjmuje wartości od -0,11 do 1,00. Poprawę oznacza wynik > 0. Druga część EQ-

5D VAS zawiera skalę VAS, wg której pacjent samodzielnie ocenia swój stan zdrowia w skali od 0 do 100. Poprawę oznacza wynik rosnący;

- kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny (ang. *Migraine-Specific Quality of Life*, MSQOL) - Składa się z 14 pozycji, przeznaczony jest do samodzielnego wypełnienia przez osobę cierpiącą na migrenę. Kwestionariusz mierzy wpływ migreny na jakość życia chorych związaną ze zdrowiem w trzech domenach: RR (ang. *Role Function-Restrictive*; 7 pozycji oceniających wpływ migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą), RP (ang. *Role Function-Preventive*; 4 pozycje oceniające wpływ migreny na niemożność pełnienia ról społecznych) i EF (ang. *Emotional Function*; 3 pozycje oceniające emocje wynikające z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie). Każda pozycja kwestionariusza oceniana jest w 6-punktowej skali: „wcale”, „rzadko”, „czasem”, „często”, „przez większość czasu”, „przez cały czas”, a wynikiem przypisane są punkty od 1 do 6. Wyniki dla każdej pozycji są sumowane, a następnie skalowane do zakresu 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepsze funkcjonowanie chorego, lepszą jakość życia.

Skuteczność

FOCUS (Ferrari 2019)

Analiza skuteczności na podstawie badania FOCUS (Ferrari 2019) została przeprowadzona w populacji mITT (ang. *modified intent-to-treat*), uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę FREM oraz posiadali wyniki w zakresie I-rzędowego punktu końcowego obejmujące okres z co najmniej 10 dni od rozpoczęcia badania. Zgodnie z charakterystyką pacjentów włączonych do badania, średnia liczba dni z migreną na początku badania wynosiła ok. 14 dni.

Wyniki badania wykazały dla porównania FREM vs PLC statystycznie istotną różnicę na korzyść FREM w zakresie:

- I-rzędowego punktu końcowego: średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów, LSM).

U pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną raportowano znamienne większą redukcję liczby dni z migreną względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc (1M) oraz FREM dawkowanym co kwartał (3M) w porównaniu z grupą placebo:

- ✓ w populacji ogólnej:
 - Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej wyniosła -3,7 w grupie FREM 3M vs -0,6 dnia w grupie PLC. Różnica w średnich między grupami FREM 3M vs PLC wyniosła -3,1 dnia (95%CI: -3,8; -2,4);
 - Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej wyniosła -4,1 dnia w grupie FREM 1M vs -0,6 dnia w grupie PLC. Różnica w średnich między grupami FREM 1M vs PLC wyniosła -3,5 (95%CI: -4,2; -2,8);
- ✓ w populacji pacjentów z migreną przewlekłą:
 - Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej wyniosła -3,9 w grupie FREM 3M vs -0,7 dnia w grupie PLC. Różnica w średnich między grupami FREM 3M vs PLC wyniosła -3,2 dnia (95%CI: -4,2; -2,2);
 - Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej wyniosła -4,5 dnia w grupie FREM 1M vs -0,7 dnia w grupie PLC. Różnica w średnich między grupami FREM 1M vs PLC wyniosła -3,8 (95%CI: 4,8; -2,8);
- ✓ w populacji pacjentów z migreną przewlekłą:

- Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej wyniosła -3,9 w grupie FREM 3M vs -0,7 dnia w grupie PLC. Różnica w średnich między grupami FREM 3M vs PLC wyniosła -3,1 dnia (95%CI: -3,9; -2,2);
 - Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej wyniosła -3,07 dnia w grupie FREM 1M vs -0,7 dnia w grupie PLC. Różnica w średnich między grupami FREM 1M vs PLC wyniosła -3,1 (95%CI: -4,0; -2,3);
- II-rzędowych punktów końcowych:

Raportowano istotne statystycznie wyniki dla porównania FREM 3M oraz FREM 1M vs PLC na korzyść FREM w zakresie następujących II-rzędowych punktów końcowych:

- ✓ odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z migreną względem wartości początkowej po 12 tyg. trwania badania: ok. 34% pacjentów w obu badanych grupach FREM w porównaniu z 9% dla grupy placebo. Odnotowano prawie 6-krotnie większą szansę wystąpienia 50% redukcji dni z migreną w grupie FREM 3M vs PLC (OR=5,8 (95%CI: 3,6; 9,6) oraz FREM 1M vs PLC (OR=5,8 (95%CI: 3,6; 9,5));
- ✓ średnia redukcja liczby dni w miesiącu, z użyciem jakichkolwiek leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu w trakcie 12-tyg. okresu leczenia. Różnica średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs placebo wyniosła odpowiednio -3,1 dnia (95%CI: -3,8; -2,4) oraz -3,4(95%CI: -4,0; -2,7);
- ✓ średnia redukcja liczby dni z migreną względem wartości początkowej po 4 tyg. trwania badania. Różnica średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs PLC wyniosła odpowiednio -3,5 dnia (95%CI: -4,2; -2,8) oraz -3,6 (95%CI: -4,3; -2,8);
- ✓ średnia zmiana średniej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu po 4 i 12 tyg. trwania badania względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc oraz FREM dawkowanym co kwartał w porównaniu z grupą placebo. Różnica w średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs placebo wyniosła odpowiednio -3,7 dnia (95%CI: -4,4; -3,0) i -3,9 (95%CI: -4,6; -3,2) w 4 tyg. oraz -3,2 dnia (95%CI: -3,9; -2,5) i -3,6 dnia (95%CI: -4,3; -2,9) po 12 tyg. trwania badania;
- ✓ średnia poprawa punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy (MIDAS) oraz w skali oceniającej wpływ bólu głowy HIT-6 zgłaszanej przez pacjenta po 12 tyg. w porównaniu z 4 tyg. trwania badania. Odnotowano znamienne poprawę w obu badanych grupach FREM w porównaniu z PLC;
- ✓ zmiana na korzyść wyniku w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D przez pacjenta po 12 tyg. trwania badania względem wartości początkowej w 4 tyg. leczenia, (FREM 3M vs PLC: $p<0,043$, FREM 1M vs PLC: $p<0,0002$) oraz mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza oceny jakości życia swoistym dla migreny MSQOL (FREM 3M vs PLC: wskazano wartość parametru p-value $p<0,0001$, FREM 1M vs PLC: wskazano wartość parametru p-value $p<0,0001$).

Badania dodatkowe

Migrena przewlekła (Silbestrein 2017, Bigal 2015)

W badaniach dotyczących migreny przewlekłej raportowano znamienne większą redukcję liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc oraz FREM dawkowanym co kwartał w porównaniu z grupą placebo.

W badaniu HALO (Silberstein 2017) średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów, LSM) wyniosła -2,5 w grupie placebo oraz

-4,6 i -4,3 odpowiednio w grupie FREM dawkowanego co miesiąc i co kwartał. Różnica między grupami FREM 675/225 vs PLC oraz FREM 675 vs placebo wyniosła odpowiednio -2,1 dnia (95%CI: -2,77; -1,46) oraz -1,8 dnia (95%CI: -2,45; -1,13).

Istotne statystycznie różnice dla porównania FREM 675/225 vs PLC w ocenie średniej redukcji liczby godzin oraz liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz dni raportowano również w badaniu Bigal 2015:

- Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów, LSM) wyniosła -4,2 dnia w grupie placebo vs -6,04 dnia w grupie FREM 675/225. Różnica między grupą FREM 675/225 vs PLC wyniosła -1,84 dnia (95%CI: -3,54; -0,14).
- Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej wyniosła -37,10 godziny w grupie placebo vs -59,84 godziny w grupie FREM 675/225. Różnica między grupą FREM 675/225 vs PLC wyniosła -22,74 godziny (95%CI: -3,54; -0,14).

Migrena epizodyczna (Dodick 2018, Bigal 2015a)

W badaniach dotyczących migreny epizodycznej, dla obu badanych schematów dawkowania, tj. FREM 225 oraz FREM 675 raportowano istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo po 12 tyg. badania względem wartości początkowej.

W badaniu Dodick 2018 różnica w średnich najmniejszych kwadratów dla porównania FREM 675 vs placebo wyniosła odpowiednio -1,3 dnia (-1,79; -0,72) oraz -1,5 dnia (-2,01; -0,93) dla porównania FREM 225 vs placebo.

W badaniu Bigal 2015a uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu vs placebo. Dla porównania FREM 225 vs PLC różnica średnich najmniejszych kwadratów wyniosła LSMD=-2,81 dnia (95%CI: -4,07; -1,55), a dla FREM 675 vs PLC LSMD=-2,64 dnia (95%CI: -3,90; -1,38).

Przegląd systematyczny Zhu 2018

Zgodnie z wynikami przeglądu raportowano istotną statystycznie redukcję dni z migreną w miesiącu:

- w grupie stosującej przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo o 1,52 dnia, WMD = -1,52; 95% CI: (-1,92; -1,11);
- w grupie stosującej erenumab vs placebo o 1,63 dnia, WMD = -1,63; 95% CI: (-2,31; -0,96);
- w grupie stosującej galkanezumab vs placebo o 1,10 dnia, WMD = -1,10; 95% CI: (-1,18; -1,02);
- w grupie stosującej fremanezumab vs placebo o 1,83 dnia, WMD = -1,83; 95% CI: (-2,55; -1,10).

Istotne statystycznie wyniki raportowano także w odniesieniu do drugorzędowych punktów końcowych:

- $\geq 50\%$ redukcja dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu:
 - ✓ w grupie stosującej przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo, prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 54% większe w grupie CGRP vs PLC, RR=1,54; 95% CI: (1,38; 1,71);
 - ✓ w grupie stosującej erenumab vs placebo, prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 63% większe w grupie erenumabu vs PLC, RR=1,63; 95% CI: (1,40; 1,90);
 - ✓ w grupie stosującej galkanezumab vs placebo, prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 37% większe w grupie galkanezumabu vs PLC, RR=1,37; 95% CI: (1,07; 1,74);

- ✓ w grupie stosującej fremanezumab vs placebo, prawdopodobieństwo wystąpienia ww. punktu końcowego było o 71% większe w grupie fremanezumabu vs PLC, RR=1,71; 95% CI: (1,26; 2,33);
- Miesięczne zużycie leków przeciwmigrenowych:
 - ✓ w grupie stosującej przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo było mniejsze o 1,45 tabletki, WMD=-1,45; 95% CI: (-2,17; -0,72);
 - ✓ w grupie stosującej erenumab vs placebo było mniejsze o 1,40 tabletki, WMD=-1,40; 95% CI: (-2,38; -0,42);
 - ✓ w grupie stosującej fremanezumab vs placebo było mniejsze o 1,37 tabletki, WMD=-1,37; 95% CI: (-1,57; -1,17).

Bezpieczeństwo

FOCUS (Ferrari 2019)

Zgodnie z wynikami, w trakcie trwania badania nie raportowano zgonów.

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupach FREM stanowiły: zaczerwienie i stwardnienie w miejscu podania, zapalenie nosogardzieli.

Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE) odnotowano u 2/276 (1%) pacjentów w grupie FREM 3M oraz 4/285 (1%) w grupie FREM 1M vs 4/277 (1%) w grupie placebo. Żadne z obserwowanych SAE nie zostało określone jako związane z ze stosowaną terapią.

Fremanezumab był dobrze tolerowany przez stosujących go w badaniu pacjentów. Częstość zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona do placebo. Mniej niż 1% pacjentów w grupie fremanezumabu doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

Badania dodatkowe

Silberstein 2019

Publikacja Silberstein 2019 stanowi zbiorczą analizę danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą lub epizodyczną. Analizę przeprowadzono na podstawie randomizowanych, kontrolowanych placebo badań fazy 2b (Bigal 2015, Bigal 2015a) oraz fazy 3 (Silberstein 2017, Dodick 2018).

Najczęściej obserwowane zdarzenia niepożądane obejmowały: ból (4-30% pacjentów), stwardnienie (0-20% pacjentów) oraz zaczerwienienie (3-20% pacjentów) w miejscu wstrzyknięcia. Wyniki uzyskane w zbiorczej analizie danych pochodzących z badań fazy 2b oraz 3 wskazały na wyższy odsetek zdarzeń niepożądanych związanych z miejscem podania leku w porównaniu do wyników uzyskanych w badaniach fazy 2b, co według autorów, może być związane z zastosowaniem innego rozmiaru igły w badaniu fazy 3 w porównaniu do badania fazy 2b, a także bardziej systematycznego podejścia do monitorowania wyglądu miejsc wstrzyknięcia podczas 3. fazy badania. Autorzy analizy wskazują, że fremanezumab był dobrze tolerowany bez względu na zastosowaną dawkę, a częstość ciężkich, poważnych oraz częstość zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii była mała.

W odniesieniu do immunogenności, jedynie u 6 spośród 1 701 pacjentów (liczebność uwzględnia również pacjentów stosujących dawki fremanezumabu) wytworzyły się przeciwciała skierowane przeciwko lekowi, a u 1 z nich wytworzyły się przeciwciała neutralizujące, natomiast nie miało to istotnego wpływu na bezpieczeństwo terapii u tych pacjentów.

Przegląd systematyczny Zhu 2018

W odniesieniu do punktu końcowego obejmującego zdarzenia niepożądane odnotowano podobne ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych:

- w grupie stosującej przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo;
- w grupie stosującej erenumab vs placebo;
- w grupie stosującej galkanezumab vs placebo;
- w grupie stosującej fremanezumab vs placebo,

przy czym wyniki nie osiągnęły istotności statystycznej.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według ChPL Ajovy do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należą miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia: ból (24%), stwardnienie (17%), rumień (16%) i świąd (2%).

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency, EMA*; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration, FDA*; Światowa Organizacja Zdrowia ang. *World Health Organization, WHO*) nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ajovy.

Zgodnie z zestawieniami wg WHO/EMA wśród działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Ajovy najczęściej raportowano: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (430/52 przypadki), zaburzenia układu nerwowego (240/48 przypadków) oraz zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (180/33 przypadków).

Ograniczenia analizy

Na wiarygodność analizy klinicznej mają wpływ następujące ograniczenia:

- nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących fremanezumab (FREM) z aktywnymi komparatorami wskazywanymi w wytycznych klinicznych, tj. eptinezumabem, erenumabem lub galkanezumabem;
- nie odnaleziono badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności fremanezumabu we wskazaniu bóle z odbicia. Należy jednak zauważyć, iż do badań uwzględnionych w niniejszej analizie, dotyczących terapii migreny, włączano również pacjentów, u których raportowano nadużywanie leków stosowanych doraźnie w ostrym bólu głowy. W badaniu Ferrari 2019 liczba pacjentów nadużywających leki w doraźnym leczeniu ostrego bólu głowy stanowiła 52% populacji badania. Niemniej jednak, nie przedstawiono odrębnych wyników dla przedmiotowej subpopulacji;
- w grupach interwencji, fremanezumab podawano podskórnie głównie w dawce 225 mg raz na miesiąc (FREM 225), 675 mg co trzy miesiące (FREM 675) lub w dawce początkowej 625 mg w pierwszym miesiącu i następnie 225 mg co miesiąc (FREM 675/225). W związku z tym, iż ChPL produktu Ajovy uwzględnia jedynie podanie FREM 675 oraz FREM 225, w ramach analizy nie uwzględniono innych opcji dawkowania przedstawionych w badaniach klinicznych;
- krótki okres obserwacji – wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa FREM raportowano w 12 tyg. okresie trwania fazy zaślepionej badania;
- w ramach przeglądu Zhu 2018 przedstawiono zestawienie niewielkiej liczby badań (8), niemniej stanowiły one wielośrodkowe, randomizowane, zaślepione próby kliniczne wysokiej jakości. Jednakże zestawione badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji oraz dużą heterogenicznością analizowanych w nich dawek, co ogranicza wnioskowanie w zakresie porównania FREM z aktywnymi komparatorami.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 147 024 zł (3 x 49 008 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia produkt leczniczy Ajovy nie był dotychczas sprowadzany dla pacjentów w ramach importu docelowego we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Ponadto wskazano, że dotychczas nie sprowadzono dla pacjentów leków z tej samej grupy terapeutycznej (tj. przeciwciał monoklonalnych zarejestrowanych w leczeniu migreny) zawierających substancje czynne: eptinezumab, erenumab, galkanezumab.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ze względu na niespójne dane epidemiologiczne oszacowano roczny koszt stosowania produktu Ajovy u jednego pacjenta. Ponadto, na podstawie danych NFZ nt. liczebności populacji, obliczono także koszt leczenia produktem Ajovy wszystkich pacjentów z rozpoznaniem głównym G43 - migrena.

W obliczeniach jako cenę netto przyjęto odnaniezoną na amerykańskim portalu www.drugs.com cenę leku wynoszącą 575 dolarów. Przyjmując kurs dolara 3,9145 zł (kurs Narodowego Banku Polskiego na dzień 11 października 2019 r.), jedno opakowanie leku Ajovy kosztować będzie ok. 2 251 zł. W oszacowaniach uwzględniono także 8% podatek VAT, 10% marżę hurtową oraz marżę detaliczną wskazaną dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z ustawą o refundacji. Zgodnie art. 39 ust. 1 ustawy o refundacji, w przypadku produktów sprowadzanych na import, poziom odpłatności dla pacjenta to ryczałt (3,20 zł). Do obliczeń przyjęto roczny horyzont czasowy.

Uwzględniając powyższe założenia, roczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ajovy, stosowanym raz na miesiąc wyniesie ok. 33 tys. zł. W przypadku uwzględnienia całej populacji, która zgodnie z danymi NFZ za rok 2017 i 2018 miała postawione rozpoznanie G43 – migrena (średnio 93 000 osób), roczny koszt terapii wyniósłby ok. 3,05 mld zł. Należy jednak podkreślić, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi przeciwciała monoklonalne stosuje się w ostatniej linii leczenia migreny. W związku z powyższym oszacowanie uwzględniające stosowanie leku Ajovy u wszystkich pacjentów z migreną stanowi wariant małoprawdopodobny.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące profilaktyki migrenowych bólów głowy:

- European Headache Federation EHF 2019 (Europa);
- British Association for the Study of Headache BASH 2019 (Wielka Brytania);
- American Headache Society AHS 2019 (USA).

Wszystkie wytyczne wskazują na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migrenowych bólów głowy, zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych i wymieniają fremanezumab jako jedną z opcji terapii w ostatniej linii leczenia.

W odniesieniu do analizowanych wskazań w wytycznych EHF 2019 wskazano, że do badań dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych włączano pacjentów z migreną, a wśród nich pacjentów z bólami z odbicia. Natomiast w wytycznych AHS 2019 zaznaczono, iż wskazaniem do leczenia profilaktycznego jest występowanie nadużywania leków przeciwbólowych.

Warunkiem zastosowania terapii fremanezumabem wg EHF 2019 i AHS 2019 jest niepowodzenie przynajmniej dwóch terapii profilaktycznych lub istnienie przeciwwskazań do ich stosowania.

W europejskich i brytyjskich wytycznych zalecono odstawienie leków z grupy anty-CGRP po 6-12 miesiącach skutecznego leczenia profilaktycznego.

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii. Natomiast na stronach *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Scottish Medicine Consortium (SMC)*, *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, *Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)*, *National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE)*, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* odnaleziono informacje o prowadzonych pracach nad oceną wniosków dotyczących refundacji produktu Ajovy we wskazaniu rejestracyjnym (planowany okres publikacji rekomendacji NICE, SMC i AWMSG przypada na styczeń 2020 r., niemiecki urząd planuje wydanie rekomendacji w listopadzie 2019 r.).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dn. 26.08.2019 r. (znak pisma: PLD.46434.4525.2019.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ajovy, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia, na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U.2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2019 r. poz. 784, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia;
2. Raport nr OT.4311.15.2019 „Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia”, data ukończenia: 17 października 2019 r.