



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Aimovig (erenumab)  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie migreny przewlekłej erenumabem  
(ICD-10 G43)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4331.13.2020

Data ukończenia: 6 sierpnia 2020 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Novartis Poland sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Poland sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców Novartis Poland sp. z o.o. oraz Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane Novartis Poland sp. z o.o. oraz Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.13 30 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., , poz. 419z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Poland sp. z o.o. oraz Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	American Headache Society
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BSC</b>	best supportive care
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CM</b>	migrena przewlekła (ang. chronic migraine)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>EHF</b>	European Headache Federation
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ERE</b>	erenumab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GCRP</b>	peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide)
<b>GMHS-GSN</b>	German Migraine and Headache Society, German Society of Neurology
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICHD</b>	International Classification of Headache Disorders
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MMD</b>	miesięczna liczba dni z migreną, ang. monthly migraine days
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence

<b>NIZP – PZH</b>	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTBG</b>	Polskie Towarzystwo Bólu Głowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 695, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>ZN</b>	Zorginstituut Nederland

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	8
2.2. Kompletność dokumentacji .....	8
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	9
3.1.1. Informacje podstawowe .....	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	9
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	11
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	11
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	20
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	21
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>23</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	23
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	24
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	24
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	25
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	26
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	27
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	27
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	27
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	28
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	30
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	30

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	35
4.3.	Komentarz Agencji .....	35
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>36</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	36
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	36
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	37
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	40
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	41
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	41
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	42
5.4.	Komentarz Agencji .....	43
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>44</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	46
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	47
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	49
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	50
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	50
6.4.	Komentarz Agencji .....	50
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>52</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>53</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>54</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>56</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>57</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>60</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>63</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>64</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>66</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 30.03.2020  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1748.2019.19.MO

---

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Aimovig, Erenumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604
  - Wnioskowane wskazanie:  
profilaktyka migreny przewlekłej
- 

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK       NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
  - analiza ekonomiczna
  - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
  - analiza racjonalizacyjna
  - analiza problemu decyzyjnego
- 

Podmiot odpowiedzialny

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlandia

---

Wnioskodawca

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 30.03.2020, znak PLR.4600.1748.2019.19.MO (data wpływu do AOTMiT 30.03.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Aimovig, erenumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604 w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 15.07.2020 r., znak OT.4331.13.2020.BK.16. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 31.07.2020 pismem z dnia 31.07.2020 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Analiza ekonomiczna dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Aimovig zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 15.07.2020 r., znak OT.4331.13.2020.BK.16



### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Aimovig, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604
<b>Kod ATC</b>	N02CX07
<b>Substancja czynna</b>	Erenumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z podania dawki 140 mg co 4 tygodnie. Każdą dawkę 140 mg należy podać jako jedno podskórne wstrzyknięcie 140 mg lub dwa podskórne wstrzyknięcia po 70 mg.
<b>Droga podania</b>	Podskórnie
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<i>Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny, takich jak zwój nerwu trójdzielnego. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP, i nie wykazuje istotnego działania na inne receptory z rodziny kalcytoniny. CGRP jest neuropeptydem modulującym nocycceptywny szlak sygnałowy oraz substancją rozszerzającą naczynia, związaną z patofizjologią migreny. W przeciwieństwie do innych neuropeptydów wykazano, że stężenie CGRP istotnie zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje. Dożylna infuzja CGRP wywołuje migreno-podobny ból głowy u pacjentów. Hamowanie działania CGRP może teoretycznie osłabiać kompensacyjne rozszerzanie naczyń krwionośnych w przypadku schorzeń niedokrwienych. W badaniu oceniano wpływ pojedynczej dożylniej dawki 140 mg produktu leczniczego Aimovig u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową w warunkach kontrolowanego wysiłku. Aimovig wykazywał podobny czas trwania wysiłku, jak placebo i nie pogarszał niedokrwienia mięśnia sercowego u tych pacjentów.</i>

Źródło: ChPL Aimovig

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	26.07.2018, EMA
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<i>Aimovig jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.</i>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie dotyczy
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<i>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</i>

Źródło: ChPL Aimovig

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Aimovig nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

W 2013 r. oceniano stosowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”, natomiast w 2019 r. oceniano zasadność wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia (obecnie w Agencji trwa ocena wniosku refundacyjnego dotyczącego finansowania fremanezumabu w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10 G43)”, BIP Agencji 135/2020).

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanego wskazania.**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225mg/1,5 ml we wnioskowanym wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Jednocześnie Rada uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225mg/1,5 ml w profilaktyce napadowych migrenowych bólów głowy.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego, wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstania bólów głowy z odbicia.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 98/2019 z dnia 8 listopada 2019 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy, (fremanezumab) we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ajovy, (...) 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 napadowych migrenowych bólów głowy oraz ograniczenie nadużywania innych leków, które może prowadzić do powstania bólu z odbicia.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek ) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ( ICD 10:G43)”.</p> <p><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>(...) Populacja jest określona mało precyzyjnie. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. (...)</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek ) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ( ICD 10:G43)”. Istniejące dowody przemawiają za niewielką efektywnością kliniczną leku. Jego stosowanie zmniejsza czas trwania bólów głowy o 2-3 dni w miesiącu w stosunku do placebo. W dwóch punktach końcowych, tj. częstości przyjmowania leków przeciwbólowych oraz odsetku pacjentów zaprzestających terapii, nie wykazano przewagi toksyny botulinowej vs. placebo. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem.</p>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	nie dotyczy

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka migreny przewlekłej w ramach nowego programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[REDACTED]
Czas leczenia	[REDACTED]

	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>[Redacted text]</p>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### **Wnioskowane wskazanie**

Wnioskowane wskazanie jest węższe względem wskazania rejestracyjnego.

#### **Grupa limitowa**

Produkt leczniczy Aimovig ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej.

#### **Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności**

Produkt leczniczy Aimovig ma być refundowany w ramach nowego programu lekowego i być dostępny dla pacjentów bezpłatnie.

#### **Instrument dzielenia ryzyka**

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

Analitycy Agencji nie zgłaszają uwag w zakresie wnioskowanych warunków objęcia refundacją.

## 3.2. Problem zdrowotny

#### **Definicja**

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu 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.

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

### **Epidemiologia**

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 osób. Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

### **Metody leczenia**

Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny to według polskich rekomendacji: beta-adrenolityki (metoprolol, propranolol), antagoniści wapnia (flunarazyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata – zalecane w terapii migreny przewlekłej). Lekami drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny są: amitryptylina, naproksen, bisoprolol, toksyna botulinowa A.

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

### **Rokowanie**

Obecnie istnieje wiele dowodów świadczących o rzadkim występowaniu poważniejszych powikłań migreny. Urazy migrenowe występują częściej u młodych kobiet z migreną niż u kobiet bez migreny, jednakże są to przypadki rzadkie, i wskazuje się na możliwość ich prewencji ograniczając nikotynizm i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. U większości chorych po 50 r.ż. dochodzi do pełnej remisji migreny. W publikacji zauważono również, iż nie wykazano dotąd negatywnego wpływu migreny na funkcje poznawcze osób starszych oraz zwiększonego ryzyka chorób otępiennych.

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

## **3.3. Liczebność populacji wnioskowanej**

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43<sup>1</sup> migrena wyniosła od 114 468 do 125 621 w latach 2014-2018. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 migrena<sup>1</sup> i równocześnie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: F32 epizod depresyjny<sup>2</sup> lub rozpoznaniem F33 zaburzenia depresyjne<sup>3</sup> nawracające wyniosła od 611 do 1 003 w latach 2014-2018. W 2018 r. spośród wszystkich pacjentów z migreną odsetek chorych u których zdiagnozowano depresję wyniósł 0,8%, w latach poprzednich (2014-2017) odsetki te wyniosły od 0,5% do 0,8%. Należy zwrócić uwagę, że tak niski odsetek pacjentów u których zdiagnozowano zarówno migrenę oraz depresję wskazuje na to, że uzyskane dane należy traktować z ostrożnością.

Z uzyskanych danych NFZ wynika, że rekomendowaną w leczeniu migreny przewlekłej substancję czynną amitryptylinę zrefundowano u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów z migreną. W latach 2014-2018 liczba pacjentów u których zrefundowano produkty lecznicze z amitryptyliną wyniosła od 1 754 do 2 128 chorych, co stanowi ok. 2% pacjentów z migreną ogółem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

<sup>1</sup> Rozpoznanie wg ICD-10: G43 migrena wraz kodami rozszerzającymi G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8, G43.9.

<sup>2</sup> Rozpoznanie wg ICD-10: F32 epizod depresyjny wraz z kodami rozszerzającymi F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9

<sup>3</sup> Rozpoznanie wg ICD-10: F33 zaburzenia depresyjne nawracające wraz z kodami rozszerzającymi F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8, F33.9.

**Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 w okresie 2014-2019 (I poł.)**

Liczba pacjentów		2014	2015	2016	2017	2018	2019 (I poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43*	ogółem	114 468	120 742	121 778	125 427	125 621	82 092
	≥ 18 r.ż.	104 359	110 072	111 762	115 595	115 931	76 634
	< 18 r.ż.	10 109	10 670	10 016	9 833	9 691	5 458
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43* i równocześnie F32 bądź F33**	ogółem	611	696	829	888	1003	678
	≥ 18 r.ż.	606	692	821	882	993	674
	< 18 r.ż.	5	4	8	6	10	4
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43* i u których zrefundowano substancję czynną Amitriptylinum <sup>^</sup>	ogółem	1 931	2 069	2 141	2 128	1 754	1 124
	≥ 18 r.ż.	1 905	2 036	2 115	2 112	1 745	1 124
	< 18 r.ż.	26	33	26	16	9	0
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43* i u których zrealizowano świadczenie hospitalizacja Grupa A59 Bóle głowy	ogółem	2 888	2 850	2 940	2 797	2 561	884
	≥ 18 r.ż.	1 998	1 938	2 026	2 002	1 741	882
	< 18 r.ż.	890	912	914	795	820	2

\*Rozpoznanie wg ICD-10: G43 migrena wraz kodami rozszerzającymi G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8, G43.9.

\*\* Rozpoznanie wg ICD-10: F32 epizod depresyjny wraz z kodami rozszerzającymi F32.0, F32.1, F32.2, F32.3, F32.8, F32.9; Rozpoznanie wg ICD-10: F33 zaburzenia depresyjne nawracające wraz z kodami rozszerzającymi F33.0, F33.1, F33.2, F33.3, F33.4, F33.8, F33.9.

<sup>^</sup> Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991049010; 05909991048914.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Według szacunków prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka, Prezesa Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, objętych leczeniem przeciwciałami monoklonalnymi może być około 33 tys. chorych, po uwzględnieniu wyłącznie chorych z nasiloną depresją, populacja docelowa wyniesie około 7 tys. pacjentów.

Oszacowania eksperta dotyczące liczebności populacji ogólnej z migreną są wyższe niż liczebności uzyskane z danych NFZ, należy zaznaczyć, że ekspert oszacował populację na podstawie danych epidemiologicznych. Mniejsza liczba pacjentów uzyskanych na podstawie danych NFZ wynika najprawdopodobniej z braku rozpoznawalności migreny, wg publikacji DRG 2016 prognozowany odsetek zdiagnozowanych chorych z CM w Europie w 2021 r. wyniesie ok. 59,6%.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 7. Liczba pacjentów z migreną w opinii ekspertów**

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n.med Jarosław Sławek Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
<b>Migrena</b>		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	<i>Okolo 11,6% populacji ogólnej – wg metaanalizy Woledeamanuel &amp; Cowan J Neurol Sci 2017</i>
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	<i>Trudna do oszacowania – mała ilość badań. Zapadalność 1,9% wg Baykan et al. J Headache Pain 2015.</i>
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	<i>Refundacja ma dotyczyć głównie migreny przewlekłej, ale rejestracja obejmuje też ciężki przebieg migreny epizodycznej z &gt;= 4 ciężkimi napadami w miesiącu. Trudno to jednak oszacować epidemiologicznie w badaniach – różne kryteria.</i>

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n.med Jarosław Sławek Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
<b>Migrena przewlekła</b>		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 0,9% ogólnej populacji (dolny poziom przedziału) co dla populacji okolo 31 mln w Polsce w 2017 roku daje liczbę 284 tys. chorych, z których jednak wielu jest niezdiagnozowanych (Natali et al., Cephalalgia 2010, Buse et al. Headache 2012, Diener et al., Clin Med. (Lond) (2015)), ale również wielu może mieć nadrozpoznowalność. Wg oceny własnej to raczej 0,9% niż 2,12%. Przekłada się to na populację okolo 280 tys. chorych w Polsce. Inne opracowanie (De Puijm DRG 2016) Decision Resources Group 2016 potwierdza te szacunki.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Nie mamy danych, migrena przewlekła zwykle ewoluuje z migreny epizodycznej stopniowo i trudno to ocenić.
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Migrena przewlekła jest trudna do zdiagnozowania, mimo formalnych kryteriów. Uważa się, że prawidłowe rozpoznanie jest na poziomie 60%. Zapewne migrena przewlekła jest leczona zwykle w pierwszej kolejności kilkoma lekami podawanymi ciągle (profilaktyka) jak np. kwas walproinowy, topiramata, amitriptylina. Szacunkowo jest to wg De Puijm DRG 2016 okolo 38% chorych, ekstrapolując do populacji polskiej to okolo 65 tys. chorych. Tylko przypadki oporne na te leki i o ciężkim przebiegu (nasilone bóle głowy, długotrwałe, wyłączające z codziennej aktywności) powinny przejść do leczenia przeciwciałami monoklonalnymi. <b>Zatem, docelowa populacji do leczenia nowymi lekami (przeciwciała monoklonalne) to okolo 33 tys. chorych.</b>
<b>Migrena przewlekła ze współistniejącą depresją</b>		
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Współistnienie depresji szacuje się różnie w różnych pracach, najbardziej konserwatywne dane to średnio okolo 22% populacji chorych z migreną przewlekłą. Dane epidemiologiczne mówią o wartościach <b>8,6-48,9%</b> (Antonaci et al., J Headache Pain 2013)
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Trudno oszacować, brak danych (uwagi j.w.)
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	7 tys. chorych jak wyliczono poniżej [patrz: populacja pacjentów u których stosuje się III. i dalsze linie leczenia profilaktycznego]
pacjenci, u których stosuje się leczenie profilaktyczne	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 60% chorych jest leczonych profilaktycznie, ale z tej populacji okolo połowa nieskutecznie.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Trudno oszacować, brak danych (uwagi j.w.).
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	7 tys. chorych jak wyliczono poniżej [szczegóły: populacja pacjentów u których stosuje się III. i dalsze linie leczenia profilaktycznego].
pacjenci u których stosuje się III. i dalsze linie leczenia profilaktycznego	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 60% chorych jest leczonych profilaktycznie, ale z tej populacji okolo połowa nieskutecznie. Zatem do leczenia p-ciałami monoklonalnymi pozostaje okolo 33 tys. chorych, ale gdy zawęzić to do populacji 20% chorych z nasiloną depresją, to szacunkowo pozostaje nam w tej docelowej grupie do leczenia zaawansowanego okolo <b>7 tys. chorych.</b>
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Trudno oszacować, brak danych (uwagi j.w.).
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Do leczenia p-ciałami monoklonalnymi pozostaje okolo 33 tys. chorych, ale gdy zawęzić to do populacji 20% chorych z nasiloną depresją, to szacunkowo pozostaje nam w tej grupie docelowej do leczenia zaawansowanego okolo <b>7 tys. chorych.</b>

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG): <http://www.ptbg.pl/ptbg.php>
- European Academy of Neurology (EAN): <https://www.ean.org/>
- European Federation of Neurological Societies (EFNS):
- European Federation of Neurological Association (EFNA): <https://www.efna.net/>
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>
- American Headache Society (AHS): <https://americanheadachesociety.org/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 31.07.2020 r. W związku z tym, że oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA w 2018 r., wyszukiwanie ograniczono do wytycznych z ostatnich 3 lat. Według polskich wytycznych PTGB 2019, wskazujących erenumab jako nową opcję terapeutyczną, wydaje się, że w niedalekiej przyszłości poszerzy on liczbę leków rekomendowanych w leczeniu profilaktycznym migreny, nie tylko przewlekłej, ale także epizodycznej, szczególnie przebiegającej z częstymi napadami. Polskie wytyczne PTBG/PTN 2018 nie odniosły się do erenumabu, co prawdopodobnie wynika z tego, że w momencie ich przygotowania nie był on jeszcze zarejestrowany. Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie ASH 2019 zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych, w tym erenumabu, w przypadku zdiagnozowanej migreny przewlekłej oraz nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, wytyczne ASH 2019 – także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. W wytycznych NICE 2020 pathways nie odniesiono się do erenumabu (rekomendacja refundacyjna NICE 2019 dla erenumabu jest negatywna).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTBG 2019 (Polska)</b></p>	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie</u>            W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny.            Dodatkową opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej wśród pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne są techniki neurostymulacyjne. Stymulacja nerwów potylicznych i nadczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych.  <b><u>Nowa opcja terapeutyczna — erenumab</u></b>  <i>Najnowszą opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny, z przyczyn obiektywnych nie zawartą w rekomendacjach (dostępna w Polsce dopiero od listopada 2018 roku), jest lek będący ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny (CGRP) — erenumab o wysokim profilu bezpieczeństwa i skuteczności [47–49]. Zmniejsza on liczbę dni migrenowych u pacjentów z migreną epizodyczną średnio o 3 do 4 dni, przy dawce 70 mg podawanej podskórnie raz w miesiącu. (...) Ocena wartości terapeutycznej leku jest związana, jak dotychczas, z wynikami badań klinicznych, lecz wydaje się, że erenumab w niedalekiej przyszłości poszerzy liczbę leków rekomendowanych w leczeniu profilaktycznym migreny, nie tylko przewlekłej, ale także epizodycznej, szczególnie przebiegającej z częstymi napadami. Kolejne dwa przeciwciała skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab oraz galcanezumab) od marca 2019 roku są zaaprobowane przez EMA, jednak do chwili wydania tekstu niedostępne w Polsce.</i></p>
<p><b>PTBG/PTN 2018 (Polska)</b></p>	<p><u>Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury</u>            Udowodnioną skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej wykazują topiramate oraz kwas walproinowy. Jednak ich stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. W przypadku topiramatu są to parestezje, zaburzenia koncentracji, obniżenie masy ciała, senność, niekorzystny wpływ na funkcję poznawczą i pamięć oraz nasilenie depresji. Kwas walproinowy wykazuje działanie teratogenne na płód, dlatego nie można go stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet, które rozważają ciążę. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak gabapentyna, w leczeniu profilaktycznym migreny nie została potwierdzona. Jako substancje drugiego wyboru poleca się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne np. amitriptylina. Propranolol i metoprolol wykazują wysoką skuteczność i są rekomendowane w leczeniu migreny epizodycznej. Jednak nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego w migrenie przewlekłej, dlatego nie są zalecane w leczeniu</p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>profilaktycznym migreny przewlekłej. W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zalecane jest stosowanie toksyny botulinowej A. Jako wspomaganie leczenia profilaktycznego można zastosować ziółolecznictwo i suplementacje elektrolitów (głównie magnez) i witamin (głównie pirydoksyna i ryboflawina). Ponadto można rozważyć stosowanie leczenia nefarmakologicznego takiego jak: trening relaksacyjny, terapia behawioralno-poznawcza czy techniki neurostymulacyjne (głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwów obwodowych, stymulacja przezczaszkowa).</p> <p>W wytycznych klinicznych nie odniesiono się do erenumabu.</p>
<p><b>EHF 2019 (Europa)</b></p>	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania w profilaktyce migreny przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko peptydowi zależnemu od genu dla kalcytoniny lub jego receptorowi (CGRP)</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne za pomocą przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na peptyd związany z genem kalcytoniny (fremanezumab, galcanezumab) lub receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab). Leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych, w tym erenumabem, jest zalecane u pacjentów z migreną epizodyczną oraz przewlekłą w przypadku, gdy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze linie nieskutecznej terapii profilaktycznej. Przeciwciało monoklonalne należy dodać do obecnie prowadzonej terapii profilaktycznej, nawet jeżeli jest niewystarczająco skuteczna (z wyjątkiem terapii toksyną botulinową A). W przypadku, gdy terapia przeciwciałem monoklonalnym jest jedyną terapią w danej chwili można rozważyć dołączenie innych doustnych leków w celu zwiększenia skuteczności leczenia</p>
<p><b>AHS 2019 (USA)</b></p>	<p><u>Stanowisko w sprawie wprowadzenia nowych metod leczenia migreny do praktyki klinicznej</u></p> <p>W leczeniu profilaktycznym konsensus AHS zaleca leki o potwierdzonej skuteczności takie jak: leki przeciwpadaczkowe (topiramát, walproinian sodu), beta-blokery (metoprolol, propranolol, timolol), tryptany (frowatryptan) oraz toksyna botulinowa A. W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie leków o prawdopodobnej skuteczności takich jak: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna) lub inne beta-blokery (atenolol, nadolol). W przypadku dalszej nieskuteczności leczenia profilaktycznego należy wziąć pod uwagę leki o niepotwierdzonej skuteczności takie jak: nebiwool, pindolol, kandesartan, cyproheptadyna, karbamazepina, klonidyna, guanfacyna lub lizynopryl.</p> <p>Dodatkowo, należy rozważyć leczenie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (<b>erenumab</b>) lub peptyd związany z genem kalcytoniny (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab). Powyższe preparaty są zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w przypadku występowania powyżej 8 napadów migrenowego bólu głowy w miesiącu lub w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. Ponadto leczenie profilaktyczne przy pomocy przeciwciał monoklonalnych można rozważyć wśród pacjentów, którzy doznają od 4 do 7 dni z migrenowym bólem głowy, które wywołują przynajmniej umiarkowaną niepełnosprawność w przypadku spełnienia kryterium dotyczącego nietolerancji/nieskuteczności dwóch linii leczenia.</p>
<p><b>NICE 2020 pathways (Wielka Brytania)</b></p>	<p><u>Leczenie profilaktyczne migreny</u></p> <p>W profilaktyce migreny preferowaną terapią w pierwszej i drugiej linii leczenia profilaktycznego według wytycznych NICE jest topiramát lub propranolol. Można rozważyć również zastosowanie amitryptyliny. W przypadku nieskuteczności zarówno topiramátu jak i propranololu można rozważyć zastosowanie akupunktury.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny.</p> <p>Fremanezumab jest rekomendowany w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, jedynie w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekłej postaci migreny, tzn. występowania bólów głowy <math>\geq 15</math> dni na miesiąc przez ponad 3 miesiące, z czego przynajmniej 8 dni o charakterze bólów migrenowych;</li> <li>- niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia;</li> </ul> <p>Leczenie fremanezumabem należy przerwać przy braku redukcji częstości występowania migreny o co najmniej 30% w ciągu 12 tygodni leczenia.</p> <p>Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów, w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przewlekłej postaci migreny, tzn. występowania bólów głowy <math>\geq 15</math> dni na miesiąc przez ponad 3 miesiące, z czego przynajmniej 8 dni o charakterze bólów migrenowych;</li> <li>- niepowodzenia <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia oraz właściwego leczenia pacjentów pod względem nadużywania leków.</li> </ul> <p>Leczenie toksyną botulinową typu A należy przerwać przy braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (redukcja miesięcznej częstości występowania bólów głowy przynajmniej o 30% po dwóch cyklach leczenia) lub przejścia migreny w postać epizodyczną (&lt;15 epizodów bólu głowy na miesiąc) przez trzy kolejne miesiące.</p> <p>W wytycznych klinicznych NICE nie odniesiono się do erenumabu*.</p>

\* rekomendacja refundacyjna NICE 2019 dla erenumabu jest negatywna (rozdz. 9).

**PTBG** – Polskie Towarzystwo Bólu Głowy, **PTN** – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, **EHF** – European Headache Federation, **AHS** – American Headache Society, **GMHS-GSN** – German Migraine and Headache Society, German Society of Neurology, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię jednego eksperta klinicznego, którą przedstawiono w tabeli poniżej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

**Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współistniejącą depresją według opinii eksperta klinicznego.**

Ekspert		Prof. dr hab. n.med Jarosław Sławek Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
I. linia leczenia	Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p> kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina, toksyna botulinowa</p> <p>KOMENTARZ: Podane dane dotyczą migreny przewlekłej, dodanie depresji nie było przedmiotem randomizowanych badań klinicznych i rozumem jest związane ze złożonym wnioskiem, w którym dodano depresję jako czynnik zawężający stosowanie p-ciał monoklonalnych jako droższej terapii do grupy najczęściej dotkniętej zarówno migreną jak i depresją</p>
	Technologia najtańsza	<ul style="list-style-type: none"> <li> kwas walproinowy</li> </ul> <p>KOMENTARZ: To jest leczenie zapewne najtańsze, ale jego skuteczność jest ograniczona wg mojej wiedzy do około 50% chorych. Podawanie VPA wiąże się też z dość licznymi, szczególnie niekorzystnymi w grupie młodych kobiet objawami niepożądanymi jak wypadanie włosów, wzrost BMI, drżenie rąk. Stwarza też ryzyko znacznego stopnia wad płodu w przypadku ciąży, a nawet wpływu na rozwój dzieci już urodzonych z małej przyjmujących w ciąży ten lek (ostrzeżenia producenta w ChPL)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> topiramát</li> </ul> <p>KOMENTARZ: Ten kolejny lek przeciwpadaczkowy jest w zaleceniach dla migreny przewlekłej na poziomie A, ale jego działanie wymaga stosowania dawek wyższych, podobnych do p-padaczkowych, co wiąże się również z działaniami niepożądanymi jak drętwienia kończyn czy ograniczenie (szczególnie u młodych osób) zdolności uczenia się. To powoduje, że leki te są zwykle stosowane w praktyce u 2/3</p> <ul style="list-style-type: none"> <li> amitryptylina</li> </ul> <p>KOMENTARZ: Także rekomendowana, ale w młodszej grupie wiekowej &lt;40 r.ż. w większych dawkach związana z licznymi działaniami niepożądanymi o typie antycholinergicznym oraz ryzykiem zaburzeń rytmu serca (Sauer et al, Pharmacopsychiatri 2003)</p>
	Technologia najskuteczniejsza	<ul style="list-style-type: none"> <li> toksyna botulinowa</li> </ul> <p>Nie jest to terapia najtańsza, ale o znacznej skuteczności, potwierdzonej 2 badaniami rejestracyjnymi w migrenie przewlekłej PREEMPT1 i 2 oraz COMPEL.(Frampton&amp;Silberstein, Drugs 2018 – podsumowanie dotychczasowych badań i doświadczeń z badań randomizowanych o otwartych). Jest to skuteczna opcja, droższa niż leki doustne, nierefundowana jednak w Polsce, z koniecznością podawania leku co 3 m-ce</p>
II. linia leczenia	Aktualnie stosowane technologie medyczne	<p>KOMENTARZ: Nie ma w leczeniu migreny tzw. linii leczenia, próbuje się różnych leków w zależności od wieku, współchorobowości, działań niepożądanych, interakcji lekowych – różnych leków w/w.</p> <p>Toksyna botulinowa jest wymieniana jako lek II-go rzutu, u chorych opornych na terapie doustne.</p> <p>Nie było też jak dotąd rozróżnienia migreny przewlekłej z i bez depresji. Oczywiście Amitryptylina i kwas walproinowy mają dodatkowo działania p-depresyjne lub stabilizujące nastrój. Nie zawsze jednak sama poprawa nastroju zbiega się z poprawą w zakresie migreny. Na pewno jednak oba schorzenia współistnieją i potęgują niezdolność chorego do pracy. Pozbawienie go bólu skutecznym lekiem na pewno może wpłynąć korzystnie także na obniżony nastrój, związany z poczuciem braku perspektyw związanych z ciągłym bólem, gorszą efektywnością w pracy lub absencją, pogorszeniem relacji rodzinnych.</p>
	Technologia najtańsza	-
	Technologia najskuteczniejsza	-
III. linia leczenia	Aktualnie stosowane technologie medyczne	KOMENTARZ: Brak danych
	Technologia najtańsza	-
	Technologia najskuteczniejsza	-
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		<p>(...) podsumowując:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- w zakresie profilaktyki leki doustne mają ograniczoną skuteczność;</li> <li>- adherencja do leczenia jest też ograniczona w związku z koniecznością brania leków codziennie (2-3 razy dziennie);</li> </ul>

Ekspert	Prof. dr hab. n.med Jarosław Sławek Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
	<p>- wielu chorych przerywa leczenie w okresie między 12-24 m-cami z uwagi na działania niepożądane (...) i/lub ograniczoną skuteczność u części z nich;</p> <p>- toksyna botulinowa z uwagi na cenę i brak refundacji, mimo swojej skuteczności ma ograniczone zastosowanie;</p> <p>- doraźne leczenie tryptanami (20-30 i więcej miesięcznie) jest bardzo drogie i wielu chorych na nie nie stać, a NLPZ brane dodatkowo niemal codziennie to ryzyko bardzo poważnych działań niepożądanych.</p>
<p><b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?</b></p>	<p>Migrena przewlekła ma znaczny (po bólach krzyża to czołówka listy) negatywny wpływ na sprawność codzienną pacjenta, jego gotowość do pracy i pełnienia funkcji rodzinnych i społecznych. Wg raportu PZH koszty bezpośrednie w postaci konsultacji w oddziałach SOR czy AOS to ponad 10 mln złotych, koszty pośrednie (ZUS) w postaci absenteizmu, prezenteizmu, rent, utraty pracy liczone są w tym raporcie już miliardach złotych (oszacowano na 8 mld) (Społeczne znaczenie migreny 2019 <a href="https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/10/RAPORT-MIGRENA-www.pdf">https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/10/RAPORT-MIGRENA-www.pdf</a>).</p> <p>Efektywne leczenie migreny przez chorego w domu (wg proponowanego programu lekowego), to znacznie mniej wizyt w SOR, które są przeciążone i AOS (też długie kolejki), dodatkowo szansa powrotu chorych do pracy, utrzymania miejsc pracy, efektywniejszej pracy. Wydaje się, że koszty leczenia tej zawężonej do współistnienia migreny z depresją grupy chorych, dla których byłaby to kolejna linia leczenia (po wyczerpaniu możliwości leczenia kilkoma lekami doustnymi w cyklach co najmniej 3 miesięcznych) są niewspółmiernie niższe do kosztów związanych z nieleczeniem, zarówno tych bezpośrednich i pośrednich. Leczenie p-ciałami monoklonalnymi daje też szansę na wyjście z uzależnienia od leków p-bólowych, których doświadcza bardzo wielu chorych i uniknięcia groźnych dla zdrowia, a niekiedy życia działań niepożądanych leków takich jak np. opioidy (nie zalecane, ale chorzy je stosują) czy NLPZ.</p>
<p><b>Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.</b></p>	<p>Oceniana technologia zaskakująco dobrze jest tolerowana, nie ma trwałych działań niepożądanych, u wielu chorych daje poprawę 75 czy nawet u kilkunastu procent 100% w redukcji bólów głowy w leczeniu przewlekłym. Nie jest to także leczenie planowane do końca życia, po roku następuje przerwa w leczeniu i ponowna ocena ryzyka nawrotu. Nie widzę zatem zagrożeń czy ryzyk, szczególnie zdrowotnych dla tej technologii.</p>
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</p> <p>Nie ma takiej możliwości, bo nie jest to leczenie doraźnie znoszące ból. Wydanie leku na określony czas nie spowoduje żadnych nadużyć. Nie da się go także wykorzystać w innym celu medycznym.</p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>Wydaje się, że właśnie ta grupa z migreną przewlekłą i znacznie obniżonym nastrojem jest właściwą grupą docelową.</p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>Nie można tego przewidzieć. Prawidłowe rozpoznanie i wdrożenie leczenia z redukcją poprzednich leków daje szansę na poprawę, ale oczywiście jak w każdej populacji chorych dla części będzie to leczenie niesatysfakcjonujące. Trudno to jednak a priori przewidzieć na podstawie jakichś danych demograficznych czy biomarkerów. Nadzór nad badaniem w programie lekowym „wyłapie” chorych nie odpowiadających na leczenie, które zostanie przerwane.</p>
<p><b>Inne uwagi</b></p>	<p>Migrena przewlekła to bardzo poważne schorzenie, przypomnę raz jeszcze z bólem głowy wg definicji trwającym <math>\geq 15</math> dni w miesiącu o poważnych skutkach medycznych, ekonomicznych i społecznych. Współistnienie depresji, często związane z poczuciem beznadziejności i braku pomocy nasila jeszcze te negatywne skutki. Dotyczy ona populacji w tzw. wieku produkcyjnym, aktywnej zawodowo i rozrodczym (ryzyka związane z proponowanymi w rekomendacjach lekami doustnymi). Nie ma chyba innego schorzenia (poza bólami kręgosłupa) o tak znacznym wpływie na budżet, co wynika z epidemiologii migreny i jej negatywnych skutków oraz ograniczonych do tej pory możliwości leczenia. Wydaje mi się, że po zawężeniu dostępności tej nowej technologii dla najcięższej chorych koszty leczenia szybko się zwrócą.</p> <p>Moje własne doświadczenia z lekiem Aimovig wynikają z udziału moich chorych w programie, który się zakończył, a umożliwił chorym leczenie niejako na próbę (2 iniekcje bezpłatne), potem w schemacie dzielenia kosztów i ocena moja jest jednoznacznie pozytywna, dla większości chorych było to leczenie „przełomowe”, które całkowicie zmieniło ich dotychczasowe życie. Potwierdzają to także opinie moich kolegów neurologów, którzy prowadzili badania kliniczne z tym lekiem w Polsce. Dowody z badań klinicznych, których jakość nie budzi żadnych wątpliwości także przemawiają za tą pozytywną opinią</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 11), obecnie finansowana ze środków publicznych Polsce we wskazaniu obejmującym wskazanie wnioskowane jest amitriptylina w ramach refundacji aptecznej. Amitriptylina jest refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach tj. „leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia” oraz we wskazaniu „choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe”.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe</b>								
<b>Zakres wskazań objętych refundacją: leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia</b>								
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	5,94	6,24	6,62	1,23	30%	5,76
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	9,72	10,21	11,17	3,09	30%	9,01

Z danych uzyskanych od NFZ wynika, iż rekomendowaną w leczeniu migreny przewlekłej substancję czynną amitriptylinę zrefundowano u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów z migreną. W latach 2014-2018 liczba pacjentów u których zrefundowano produkty lecznicze z amitriptyliną wyniosła od 1 754 do 2 128 chorych, co stanowi ok. 2% pacjentów z migreną ogółem (szczegóły: Tabela 6).

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Naturalny przebieg choroby / placebo	<p><i>Wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym erenumabu (Aimovig) jest profilaktyka migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie kryteriów ICHD-III tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego zakładają wykorzystanie erenumabu po wcześniejszym leczeniu profilaktycznym lekami przeciwpadaczkowymi (topiramatem, kwasem walproinowym), przeciwdepresyjnymi (amitrypyliną) lub toksyną botulinową A. W związku z powyższym technologie te nie są odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji.</i></p> <p><i>Według najnowszych polskich wytycznych w profilaktyce migreny przewlekłej nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego. W związku z tym nie zaleca się ich stosowania u pacjentów z migreną przewlekłą. Dlatego beta-blokery (np. metoprolol, propranolol) nie zostały uwzględnione jako komparator dla erenumabu.</i></p> <p><i>Również finansowane w leczeniu bólu głowy w tym bólu migrenowego NLPZ tj. naproksen i ibuprofen nie mogą być wykorzystane jako komparatory dla ocenianej interwencji w niniejszej analizie ponieważ są wskazane w doraźnym leczeniu napadów migrenowych, a nie w ich zapobieganiu.</i></p> <p><i>Finansowana w Polsce we wskazaniu zapobiegania lub zwalczania naczyniowego bólu głowy, w tym migrenowego bólu głowy jest również ergotamina. Jednak 27 czerwca 2013 roku EMA ograniczyła stosowanie ergotaminy w zapobieganiu migrenom ze względu na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych. W związku z tym, wytyczne postępowania nie zalecają stosowanie ergotaminy w profilaktyce migren, a jedynie w doraźnym leczeniu silnych napadów migreny. (EMA 2013)</i></p> <p><i>Reasumując żadna z substancji refundowanych w Polsce w profilaktyce lub leczeniu migreny nie jest odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji.</i></p> <p><i>Wytyczne postępowania w przypadku migreny przewlekłej zalecają stosowanie antagonistów kanału wapniowego np. flunarazyliny w drugiej linii leczenia profilaktycznego. W związku z tym, że wnioskowane wskazanie refundacyjne erenumabu przewiduje stosowanie go w trzeciej lub dalszej linii leczenia, flunarazylna nie jest odpowiednim komparatorem.</i></p> <p><i>(...) W związku z powyższym, mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji, stosowanej po wykorzystaniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego jest placebo tj. brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby.</i></p>	<p>W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig ma być stosowany u pacjentów po minimum 2 próbach leczenia migreny przewlekłej lekami o różnych działaniu, wybranymi spośród następujących substancji: topiramatu, kwasu walproinowego, amitrypyliny, toksyny botulinowej typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitrypylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.</p>

Tabela 12. Podsumowanie informacji przedstawionych przez wnioskodawcę o wskazaniach i ograniczeniach do stosowania potencjalnych komparatorów dla erenumabu.

Lek	Klasa zaleceń PTBG 2018	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w migrenie	Dostępność ekonomiczna	Wpływ na depresję	Kobiety w wieku rozrodczym	Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca	Pacjenci z cukrzycą typu II
<b>Topiramát</b>	A	TAK (migrena, pod dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia)	BRAK	Zakup prywatny	3-krotny wzrost ryzyka samobójstwa; Depresja jako bardzo częste działanie niepożądane topiramatu (>10%)	NIE (zwiększone ryzyko wad rozwojowych płodu)	-	Liczne interakcje z ważnymi lekami stosowanym i w terapii cukrzycy typu II (m.in. metforminą)
<b>Kwas walproinowy</b>	A	BRAK	BRAK	Zakup prywatny	-	NIE (całkowity brak możliwości zastosowania)	-	-
<b>Amitryptylina</b>	B	TAK (migrena)	TAK (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach)	Tak (refundacja)	Lek przeciwdepresyjny, ale ogranicza możliwość jednoczesnego stosowania innych ważnych grup leków przeciwdepresyjnych.	NIE w trakcie ciąży	przeciwwskazana	-
<b>Toksyna botulinowa typu A</b>	A/B	TAK (migrena przewlekła)	BRAK	NIE (koszt zakupu samego leku – ok. 8000 zł rocznie)	-	NIE w trakcie ciąży NIE u kobiet nie stosujących skutecznej antykoncepcji	-	-

Źródło: Uzupelnienie do raportu HTA dla leku Aimovig zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie z dnia 15.07.2020 r., znak OT.4331.13.2020.BK.16.

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie kryteriów ICHD-III tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<i>Dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o definicję ICHD-III (ang. International Classification of Headache Disorders) ze współwystępującą depresją w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia</i>	Ze względu na nieodnalezienie badań dotyczących predefiniowanej populacji, do przeglądu wnioskodawcy włączono badania dotyczące szerszej populacji (patrz Rozdz. 4.1.3)
Interwencja	<i>Terapia erenumabem w dawkowaniu zgodnym z ChPL Aimovig</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia</i>	brak
Komparatory	<i>Placebo tj. brak leczenia przyczynowego (sytuacja wykorzystania dostępnych opcji leczenia profilaktycznego)</i>	<i>Niespełnienie kryteriów włączenia</i>	Komparatorem powinno być aktywne leczenie (topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A) – patrz Rozdz. 3.6
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,</li> <li>odsetek pacjentów z minimum 50% redukcją liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,</li> <li>zmiana liczby dni, w których pacjenci wymagali leczenia farmakologicznego,</li> <li>zmiana sumarycznej liczby godzin z bólem głowy w miesiącu,</li> </ul> <i>bezpieczeństwo terapii.</i>	<i>Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia</i>	brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>badania kohortowe,</li> <li>badania obserwacyjne,</li> <li>badania jednoramienne,</li> <li>w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowe.</li> </ul>	brak
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp.</li> <li>Publikacje w języku angielskim i polskim.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji.</li> <li>Publikacje w innych językach niż angielski i polski.</li> </ul>	brak

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 23.11.2018 (aktualizacja: 8.10.2019).

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposób ich łączenia oraz metodyki selekcji abstraktów.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 30.07.2020. W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowane po dacie złożenia wniosku:

- pełnotekstową publikację Tepper 2020, opisującą fazę przedłużoną badania Tepper 2017 (w analizie wnioskodawcy opisaną w oparciu o wyniki abstraktów konferencyjnych).

- badania dotyczące skuteczności praktycznej: Lambriu 2020, Scheffler 2020, Ornello 2020.

Badania dotyczące skuteczności praktycznej nie odnosiły się wnioskowanej subpopulacji, tj. pacjentów z migreną przewlekłą i współwystępującą depresją. Ponadto w badaniu Scheffler 2020 stosowano niższą dawkę erenumabu (70 mg) niż wnioskowana, natomiast do badania Lambriu 2020 włączono pacjentów z niepowodzeniem  $\geq 3$  wcześniejszych terapii (wnioskowany program lekowy zakłada niepowodzenie  $\geq 2$  wcześniejszych terapii). W związku z tym zdecydowano się przedstawić jedynie główne wyniki badania Ornello 2020, do którego włączano pacjentów z niepowodzeniem  $\geq 2$  wcześniejszych terapii, większość pacjentów stanowili pacjenci z migreną przewlekłą, erenumab stosowany był w dawce 70 mg lub 140 mg.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W wyniku przeglądu systematycznego dostarczonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, tj. dotyczących populacji pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją i brakiem skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego.

Z tego względu do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, porównujące skuteczność erenumabu z placebo w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (Tepper 2017). Dodatkowo do przeglądu włączono publikację Ashina 2018a, opisującą wyniki badania Tepper 2017 w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych w oparciu o liczbę wcześniejszych profilaktycznych terapii migreny przewlekłej oraz 3 abstrakty konferencyjne: Tepper 2018a (faza przedłużona badania Tepper 2017), Ashina 2018b (wyniki fazy przedłużonej badania Tepper 2017 w subpopulacjach) i Tepper 2018b (wyniki badania STRIVE dot. skuteczności erenumabu w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną i współwystępującą depresją).

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono badania przeprowadzone wśród pacjentów z migreną epizodyczną: STRIVE, ARISE oraz Sun 2016 i Ashina 2019 (wyniki fazy przedłużonej badania Sun 2016).

Nie odnaleziono metaanaliz ani przeglądów systematycznych dotyczących leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją za pomocą erenumabu. Odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Lattanzi 2019) dotyczący profilaktycznego leczenia migreny erenumabem w szerszej populacji, tj. pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą.

Szczegółowy opis odnalezionego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 4.1 AKL wnioskodawcy, dodatkowych badań uwzględnionych w analizie bezpieczeństwa – w rozdz. 4.2.1 AKL wnioskodawcy.

W niniejszym raporcie przedstawiono główne wyniki dotyczące wnioskowanej dawki erenumabu, tj. 140 mg. Ponadto opis wyników skuteczności ograniczono do badania dotyczącego pacjentów z migreną przewlekłą, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.



#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrótowa badań dotyczących migreny przewlekłej włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>NCT02066415 (Tepper 2017, Ashina 2018a – analiza post-hoc subpopulacji)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (69 ośrodków w Europie i Ameryce Płn.),</p> <p>- randomizowane</p> <p>- podwójnie zaslepione</p> <p>- typ hipotezy: <i>superiority</i></p> <p>- okres obserwacji: 12 tygodni</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: ERE 70 mg. Grupa B: ERE 140 mg Grupa C: PLC</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Pacjenci w wieku 18-65 lat ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą tj. co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu w tym minimum 8 dni z migrenowym bólem głowy.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- migrena rozpoznana w wieku powyżej 50 lat,</p> <p>- występowanie w przeszłości klasterowego bólu głowy, migreny hemiplegicznej lub migreny przewlekłej z ciągłym bólem tj. bez żadnych okresów bezbolesnych o dowolnym czasie w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,</p> <p>- brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 3 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą trzech różnych kategorii leków),</p> <p>- inne leczenie profilaktyczne w ostatnich 2 miesiącach lub w ostatnich 4 miesiącach w przypadku toksyny botulinowej A.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa A: 191 Grupa B: 190 Grupa C: 286</p> <p>W analizie post-hoc subpopulacji (Ashina 2018a): Grupa A: 191, w tym 64, 127, 93 oraz 69 pacjentów, którzy przeszli co najmniej odpowiednio 0, 1, 2 oraz 3 wcześniejsze nieskuteczne linie terapii profilaktycznej. Grupa B: 190, w tym 64, 126, 92 oraz 65 pacjentów, którzy przeszli co najmniej odpowiednio 0, 1, 2 oraz 3 wcześniejsze nieskuteczne linie terapii profilaktycznej. Grupa C: 286, w tym 86, 200, 142 oraz 98 pacjentów, którzy przeszli co najmniej odpowiednio 0, 1, 2 oraz 3 wcześniejsze nieskuteczne linie terapii profilaktycznej.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowany w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej (napad bólu głowy musiał trwać co najmniej 4 godz., chyba że pacjent przyjął doraźne leki przeciwbólowe).</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>- odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</p> <p>- średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</p> <p>- średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</p> <p>- bezpieczeństwo terapii.</p>
<p><b>NCT02174861 (abstrakty konferencyjne Tepper 2018a, Ashina 2018b – analiza post-hoc subpopulacji)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Amgen</p>	<p>Faza przedłużona badania NCT02066415 Tepper 2017</p> <p>- badanie wieloośrodkowe (65 ośrodków w Europie i Ameryce Płn.),</p> <p>- badanie otwarte</p> <p>- okres obserwacji: 52 tygodnie</p> <p>- interwencja:</p> <p>Grupa A: ERE 70 mg. Grupa B: ERE 140 mg Grupa C: ERE 70 mg następnie 140 mg</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> j.w.</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> j.w.</p> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa A: 350 Grupa B: 60 Grupa C: 199</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> bezpieczeństwo terapii</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <p>- średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy,</p> <p>- odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</p> <p>- średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</p> <p>- średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej.</p>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wszystkie włączone do analizy klinicznej badania (Tepper 2017, ARISE, LIBERTY, STRIVE, Sun 2016) były poprawnie zaprojektowanymi, kontrolowanymi próbami klinicznymi z randomizacją i zgodnie z oceną wnioskodawcy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

##### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. *Jednym z ograniczeń analizy jest (...) brak danych dotyczących jakości życia w badaniach włączonych do przeglądu.*

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. *Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych na populacji tożsamej z populacją wnioskowaną. Populacja wnioskowana to pacjenci z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją, którzy przeszli co najmniej dwie linie wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego. Ocenę skuteczności erenumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przeprowadzono na podstawie jednego badania randomizowanego (Tepper 2017) oraz analiz subpopulacji tego badania uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych (Ashina 2018). Dwie lub więcej wcześniejsze linie nieskutecznego leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej przeszło 49% populacji uwzględnionej w badaniu Tepper 2017. W badaniu Tepper 2017 nie wykluczano pacjentów z depresją, jednak nie monitorowano tego parametru w trakcie badania. Oceny skuteczności erenumabu wśród pacjentów ze współwystępującą depresją dokonano na podstawie analizy subpopulacji badania STRIVE, przedstawionej w publikacji Tepper 2018b, w którym brali udział pacjenci z migreną epizodyczną. Depresja występowała u 20% pacjentów włączonych do badania STRIVE. Założono, iż migrena epizodyczna oraz przewlekła są w dużej mierze schorzeniami analogicznymi. Dlatego uznano, że uzyskane wyniki dotyczące migreny epizodycznej dostarczają również istotnych informacji na temat skuteczności stosowania erenumabu wśród pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją.*
2. *Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono 4 poprawnie zaprojektowane badania randomizowane dotyczące stosowania erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej. Wśród badań włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa jedynie populacja badania LIBERTY odpowiada populacji wnioskowanej pod względem liczby wcześniejszych linii leczenia. W pozostałych badaniach brali udział również pacjenci, którzy nie przechodzili żadnych wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego. Analizę subpopulacji pacjentów z depresją przedstawiono jedynie w badaniu STRIVE. W innych badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa nie wyszczególniono takiej subpopulacji. Niezgodność populacji docelowej oraz populacji w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa może być pewnym ograniczeniem niniejszej analizy. Jednak założono, że migrena przewlekła oraz epizodyczna są w dużej mierze schorzeniami analogicznymi w związku z tym uzyskane wyniki dostarczają dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania erenumabu.*
3. *Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy może być niewielka heterogeniczność włączonych badań. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były zbliżone, choć nie były zdefiniowane dokładnie tak samo: kluczowym kryterium włączenia do badania Tepper 2017 była zdiagnozowana migrena przewlekła, a w pozostałych badaniach – migrena epizodyczna. Ponadto kluczowym kryterium włączenia do badania LIBERTY było stosowanie w przeszłości od 2 do 4 linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego. Również ogólna charakterystyka populacji w badaniach była zbliżona (wiek, płeć, rasa), jednak początkowe wartości parametrów takich jak średnia liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, średnia liczba dni, w których stosowane są specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe były znacznie wyższe w badaniu Tepper 2017. Spowodowane jest to kryterium włączenia do tego badania tj. zdiagnozowana migrena przewlekła.*
4. *Nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej.*

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Brak porównania z aktywnym komparatorem.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 15. Główne wyniki analizy skuteczności – erenumab 140 mg u pacjentów z migreną przewlekłą – zmiennie ciągle

Badanie	Publikacja	Populacja	OB. [tyg.]	Erenumab 140 mg			PBO			MD (95% CI), p
				N	Średnia (95% CI) / (SE)	SD	N	Średnia (95% CI)	SD	
<b>Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy</b>										
NCT02066415	Tepper 2017	ogólna	12	187	-6,6 (-7,39; -5,81)	5,5	281	-4,2 (-4,98; -3,42)	6,7	-2,5 (-3,5; -1,4) p<0,0001
	Ashina 2018a	≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii	12	93	-7,0	-	142	-2,7	-	-4,3 (-5,8; -2,8), p<0,001
NCT02174861 (faza przedłużona NCT02066415)	Tepper 2018a	ogólna	40	187	-9,96 (-10,91; -9,00)	-	-	-	-	-
			52	165	-10,48 (-11,52; -9,43)	-	-	-	-	-
	Ashina 2018b	≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii	40	124	-8,58 (0,62)	-	-	-	-	-
			52	109	-9,66 (0,65)	-	-	-	-	-
<b>Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe *</b>										
NCT02066415	Tepper 2017	ogólna	12	187	-4,1 (-4,69; -3,51)	4,1	281	-1,6 (-2,00; -1,20)	3,4	-2,6 (-3,3; -1,8) p<0,0001
	Ashina 2018a	≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii	12	93	-5,4	-	142	-1,3	-	-4,1 (-5,3; -3,0) p<0,001
NCT02174861 (faza przedłużona NCT02066415)	Tepper 2018a	ogólna	40	187	-4,59 (-5,32; -3,85)	-	-	-	-	-
			52	165	-4,97 (-5,81; -4,13)	-	-	-	-	-
	Ashina 2018b	≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii	40	124	-4,93 (0,47)	-	-	-	-	-
			52	109	-5,75 (0,54)	-	-	-	-	-
<b>Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy **</b>										
NCT02066415	Tepper 2017	ogólna	12	187	-74,5	94,4	281	-55,2	95,5	-19,3 (-36,7; -1,9) p = 0,0296

\* Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej

\*\* Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej

U pacjentów z migreną przewlekłą dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu randomizowanym NCT02066415, zarówno w populacji ogólnej (Tepper 2017) jak i subpopulacji ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018a), zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść erenumabu w zakresie następujących punktów końcowych: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe.

W populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść erenumabu także w zakresie punktu końcowego średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy (brak wyodrębnionych wyników dla subpopulacji).

W fazie przedłużonej badania NCT02066415, badaniu otwartym NCT02174861, u pacjentów przyjmujących erenumab również odnotowano zmniejszenie średniej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, oraz dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe, zarówno w populacji ogólnej (Tepper 2018a), jak i subpopulacji ≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018b) – brak danych dla subpopulacji z większą liczbą wcześniejszych linii leczenia.

W badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

**Tabela 16. Główne wyniki analizy skuteczności – erenumab 140 mg u pacjentów z migreną przewlekłą – zmienne dychotomiczne**

Punkt końcowy	Badanie	Populacja	OB. [tyg.]	Erenumab 140 mg		PBO		p	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
				N	n (%)	N	n (%)			
<b>≥50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy</b>										
NCT02066415	Tepper 2017	ogólna	12	187	77 (41)	281	66 (23)	0,0001	<b>2,3 (1,6; 3,5)</b> p<0,0001	<b>0,18 (0,09; 0,27)</b> p<0,0001
	Ashina 2018a	≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii	12	93	38 (41)	142	20 (14)	<0,001	<b>4,2 (2,2; 7,9)</b> p<0,001	<b>0,27 (0,15; 0,38)</b> p<0,001
NCT02174861 (faza przedłużona NCT02066415)	Tepper 2018a	ogólna	40	187	126 (67)	-	-	-	-	-
			52	165	111 (67)	-	-	-	-	-
	Ashina 2018b	≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii	40	137	124 (60)	-	-	-	-	-
			52	137	109 (63)	-	-	-	-	-
<b>≥75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy</b>										
NCT02066415	Ashina 2018a	≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii	12	93	20 (22)	142	5 (3,5)	<0,001	8,0 (2,8; 23,0) p<0,001	0,18 (0,09; 0,27) p<0,001

U pacjentów z migreną przewlekłą dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu randomizowanym NCT02066415, zarówno w populacji ogólnej (Tepper 2017) jak i subpopulacji ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018a), zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła ≥50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. W badaniu randomizowanym NCT02066415 w grupie erenumabu odsetek tych pacjentów wynosił około 40%, w fazie przedłużonej badania – 67% w populacji ogólnej (Tepper 2018a), 60-63% w subpopulacji ≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018b).

Dla subpopulacji ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii dostępne były także wyniki dotyczące ≥75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy – w grupie erenumab 140 mg zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów niż w grupie placebo.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

**Tabela 17. Przerwanie leczenia w badaniach i zdarzenia niepożądane ogółem**

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	Erenumab 140 mg		PBO		p	OR (95% CI)	NNT
			N	n (%)	N	n (%)			
Przerwanie leczenia z powodu AEs	Tepper 2017	12	188	2 (1,1)	282	2 (0,7)	1	1,51 (0,21; 10,78)	0,00 (-0,01; 0,02)
	STRIVE	24	319	7 (2,2)	319	8 (2,5)	1	0,87 (0,31; 2,43)	-0,00 (-0,03; 0,02)
	LIBERTY	12	119	0 (0,0)	124	1 (0,8)	1	0,34 (0,01; 8,54)	-0,01 (-0,03; 0,01)
	Metaanaliza								0,89 (0,38; 2,12) p = 0,8
Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane	Tepper 2017	12	188	88 (46,8)	282	110 (39,0)	0,093	1,38 (0,95; 2,00)	0,08 (-0,01; 0,17)
	STRIVE	24	319	177 (55,5)	319	201 (63,0)	0,053	0,73 (0,53; 1,00)	-0,08 (-0,15; 0,00)
	LIBERTY	12	119	65 (54,6)	124	67 (53,0)	1	1,02 (0,67; 1,50)	0,01 (-0,12; 0,13)
	Metaanaliza								1,00 (0,67; 1,50) p = 1
Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane	Tepper 2017	12	188	2 (1,0)	282	7 (2,5)	0,327	0,42 (0,09; 2,06)	-0,01 (-0,04; 0,01)
	STRIVE	24	319	6 (1,9)	319	7 (2,2)	1	0,85 (0,28; 2,57)	-0,00 (-0,03; 0,02)
	LIBERTY	12	119	2 (1,7)	124	1 (0,8)	0,616	2,10 (0,19; 23,50)	0,01 (-0,02; 0,04)
	Metaanaliza								0,77 (0,34; 1,73) p = 0,52

W populacji ogólnej dla porównania erenumab 140 mg vs placebo u pacjentów z migreną przewlekłą w badaniu Tepper 2017 oraz u pacjentów z migreną epizodyczną w badaniach STRIVE, LIBERTY nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiły: przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane, przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane

W żadnym z włączonych do analizy badań tj. Tepper 2017, STRIVE, ARISE, LIBERTY, Sun 2016, Ashina 2019 nie odnotowano zgonów w grupie erenumabu oraz w grupie placebo podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz fazy przedłużonej.

**Tabela 18. Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.**

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	Erenumab 140 mg		PBO		p	OR (95% CI)	NNT
			N	n (%)	N	n (%)			
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Tepper 2017	12	188	7 (3,7)	282	3 (1,1)	0,098	3,60 (0,92; 14,09)	0,03 (-0,00; 0,06)
	STRIVE	24	319	1 (0,3)	319	1 (0,3)	1	1,00 (0,06; 16,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
	LIBERTY	12	119	7 (5,9)	124	7 (5,7)	1	1,04 (0,36; 3,07)	0,00 (-0,06; 0,06)
	Metaanaliza								1,64 (0,75; 3,61) p = 0,22
Infekcja górnych dróg oddechowych	Tepper 2017	12	188	6 (3,2)	282	4 (1,4)	0,208	2,29 (0,64; 8,23)	0,02 (-0,01; 0,05)
	STRIVE	24	319	15 (4,7)	319	18 (5,6)	0,721	0,83 (0,41; 1,67)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	LIBERTY	12	119	3 (2,5)	124	3 (2,4)	1	1,04 (0,21; 5,27)	0,00 (-0,04; 0,04)
	Metaanaliza								1,05 (0,59; 1,85) p = 0,87
Nudności	Tepper 2017	12	188	6 (3,2)	282	7 (2,5)	0,776	1,30 (0,43; 3,92)	0,01 (-0,02; 0,04)
	STRIVE	24	319	6 (1,9)	319	6 (1,9)	1	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,02; 0,02)
	Metaanaliza								1,14 (0,52; 2,53) p = 0,74
Zapalenie nosogardła	Tepper 2017	12	188	3 (1,6)	282	16 (5,7)	<b>0,031</b>	<b>0,27 (0,08; 0,94)</b>	<b>-0,04 (-0,07; -0,01)</b>
	STRIVE	24	319	35 (11,0)	319	32 (10,0)	0,796	1,11 (0,67; 1,83)	0,01 (-0,04; 0,06)
	LIBERTY	12	119	5 (4,2)	124	12 (9,7)	0,131	0,41 (0,14; 1,20)	-0,05 (-0,12; 0,01)
	Metaanaliza								0,57 (0,22; 1,43) p = 0,23
Zaparcia	Tepper 2017	12	188	8 (4,3)	282	1 (0,4)	<b>0,004</b>	<b>12,49 (1,55; 100,70)</b>	<b>0,02 (-0,00; 0,05)</b>
	STRIVE	24	319	11 (3,5)	319	4 (1,3)	0,114	2,81 (0,89; 8,93)	0,04 (0,01; 0,07)
	Metaanaliza								<b>4,41 (1,66; 11,77)</b> p = 0,003
Skurcze mięśni	Tepper 2017	12	188	7 (3,8)	282	4 (1,4)	0,126	2,69 (0,78; 9,31)	0,02 (-0,01; 0,05)
Migrena	Tepper 2017	12	188	5 (2,7)	282	3 (1,1)	0,276	2,54 (0,60; 10,76)	0,02 (-0,01; 0,04)
	STRIVE	24	319	3 (0,9)	319	10 (3,1)	0,089	0,29 (0,08; 1,08)	-0,02 (-0,04; -0,00)
	Metaanaliza								0,84 (0,10; 7,02) p = 0,87

U pacjentów z migreną przewlekłą w populacji ogólnej dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu Tepper 2017 zaobserwowano statystycznie istotny wyższy pacjentów, u których wystąpiły zaparcia, natomiast niższy odsetek pacjentów u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 2% pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

W badaniach dotyczących migreny epizodycznej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

W badaniach Tepper 2017, STRIVE, ARISE, Sun 2016 poważne zdarzenia niepożądane występowały u pojedynczych pacjentów i nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla porównania erenumab 140 mg vs placebo (szczegółowe wyniki Rozdz. 4.2.3.1.4 AKL wnioskodawcy).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Wyniki fazy przedłużonej

Tabela 19. Analiza bezpieczeństwa w badaniu NCT02066415 i otwartej fazie przedłużonej NCT02174861 (Tepper 2020)

Punkt końcowy	12-tyg, faza randomizowana			52-tyg, faza otwarta		Łącznie (N=609) n (r)
	Placebo (N=282) n (r)	erenumab		erenumab		
		70 mg (N=190) n (r)	140 mg (N=188) n (r)	70 mg (N=549) n (r)	140 mg (N=259) n (r)	
Jakiegokolwiek AE	110 (202,0)	83 (250,3)	88 (282,3)	311 (132,0)	157 (148,5)	398 (126,3)
AEs $\geq$ 3 stopnia	13 (18,0)	11 (22,6)	4 (8,3)	28 (6,6)	8 (3,7)	34 (5,4)
Poważne AEs	7 (9,5))	6 (12,1)	2 (4,1)	14 (3,3)	10 (4,7)	24 (3,8)
AE prowadzące do przerwania leczenia	2 (2,7)	0 (0,0)	2 (4,1)	9 (2,1)	7 (3,3)	16 (2,5)
<b>Najczęstsze AEs</b>						
Wirusowe infekcje górnych dróg oddechowych	14 (19,3)	6 (12,2)	3 (6,1)	68 (17,1)	35 (17,8)	96 (16,4)
Infekcje górnych dróg oddechowych	4 (5,4)	5 (10,1)	6 (12,5)	33 (7,8)	13 (6,2)	45 (7,2)
Ból zatok	6 (8,1)	3 (6,0)	2 (4,1)	31 (7,5)	14 (6,7)	44 (7,1)
Zapalenia stawów	3 (4,0)	2 (4,0)	1 (2,1)	16 (3,8)	11 (5,2)	27 (4,2)

r – współczynnik zapadalności na 100 osobo-lat skorygowany ekspozycją na leczenie

Według autorów publikacji Tepper 2020 wyniki otwartej fazy przedłużonej badania NCT02066415 wskazują na porównywalną częstość występowania zdarzeń niepożądanych do fazy randomizowanej.

- Skuteczność praktyczna erenumabu

Tabela 20. Zestawienie wyników badań dotyczących skuteczności eksperymentalnej i praktycznej erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej (wg Ornello 2020)

Parametr	Skuteczność eksperymentalna	Skuteczność praktyczna
	NCT02066415 (Tepper 2017)	Ornello 2020
Typ migreny	przewlekła	przewlekła (93,4%) lub epizodyczna (6,6%)
Dawka erenumabu	70 mg lub 140 mg	70 mg lub 140 mg
Liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii	$\leq$ 3	$\leq$ 2
Okres obserwacji (m-ce)	3	6
Liczba leczonych pacjentów	286	89
Niepowodzenie wcześniejszego leczenia (%)	87	100
Wyjściowa średnia miesięczna liczba dni, w których występował migrenowy ból głowy	17,9	19,8
Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy	-6,6	-12,4
$\geq$ 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy (% pacjentów)	40	74,1
AEs (% pacjentów)	44	22,5
Poważne AEs pacjentów	3	2,2

Retrospektywna analiza rejestru pacjentów z migreną (Ornello 2020) wskazuje na wyższą skuteczność praktyczną erenumabu niż wykazano w badaniu eksperymentalnym (Tepper 2017), co zdaniem autorów publikacji może być związane z dłuższym czasem trwania leczenia (6 m-cy vs 3 m-ce). Według autorów otrzymane wyniki sugerują zasadność podtrzymywania leczenia przez 3 do 6 miesięcy, zanim zostanie przerwane z powodu braku skuteczności, ze względu na możliwość wystąpienia później odpowiedzi na leczenie.

Profil bezpieczeństwa erenumabu był porównywalny w obu badaniach, z wyjątkiem zapań, które występowały u znacznie wyższego odsetka pacjentów w badaniu obserwacyjnym (13,5%) niż w badaniu RCT (ok. 4%).

- Porównanie z aktywną interwencją

### ICER 2018

W raporcie Institute for Clinical and Economic Review oceniano dowody dotyczące skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa inhibitorów CGRP (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej u dorosłych pacjentów, względem braku leczenia oraz względem powszechnie stosowanych strategii terapeutycznych: topiramatu, propranololu, amitriptyliny, toksyny botulinowej (tylko migrena przewlekła). W przypadku subpopulacji z niepowodzeniem co najmniej jednej wcześniejszej linii leczenia, wykonano porównanie każdego inhibitora CGRP z każdym, względem placebo oraz względem toksyny botulinowej w przypadku migreny przewlekłej.

Do metaanalizy włączono 11 badań RCT dotyczących migreny przewlekłej: 1 RCT dla erenumabu (Tepper 2017), 2 RCT dla fremanezumabu (Bigal 2015a, HALO-CM), 2 RCT dla topiramatu (Silberstein 2007, Diener 2007), 4 RCT dla toksyny botulinowej (PREEMPT 1, PREEMPT 2, Cady 2014, Freitag 2008), 2 RCT porównujące topiramatu z toksyną botulinową (Cady 2011, Mathew 2009). Wyjściowa średnia miesięczna liczba dni, w których występował migrenowy ból głowy wynosiła od 16 do 19. Analiza wyników wykonywana była dla 12-26 tygodnia,

Na rysunkach poniżej przedstawiono wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dotyczące migreny przewlekłej uwzględniające erenumab.

<b>Erenumab 140 mg</b>						
0.00 (-2.40, 2.41)	<b>Erenumab 70 mg</b>					
-0.45 (-3.34, 2.47)	-0.45 (-3.35, 2.48)	<b>Onabotulinum toxin A quarterly</b>				
-0.70 (-4.13, 2.75)	-0.71 (-4.14, 2.77)	-0.26 (-3.26, 2.73)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>			
-0.74 (-3.7, 2.28)	-0.74 (-3.73, 2.27)	-0.29 (-2.74, 2.17)	-0.03 (-3.1, 3.04)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>		
-1.10 (-4.35, 2.18)	-1.11 (-4.37, 2.18)	-0.65 (-3.45, 2.15)	-0.39 (-3.73, 2.94)	-0.36 (-2.59, 1.84)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>	
<b>-2.40</b> <b>(-4.77, 0.00)</b>	<b>-2.40</b> <b>(-4.79, 0.00)</b>	<b>-1.95</b> <b>(-3.62, -0.28)</b>	-1.7 (-4.18, 0.79)	-1.66 (-3.47, 0.12)	-1.3 (-3.54, 0.93)	<b>Placebo</b>

Rysunek 1. Wyniki metaanalizy sieciowej – średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy (wg ICER 2018)

<b>Erenumab 140 mg</b>					
-0.32 (-3.41, 2.79)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>				
-0.59 (-3.10, 1.90)	-0.27 (-3.36, 2.81)	<b>Erenumab 70 mg</b>			
-1.10 (-4.52, 2.35)	-0.78 (-3.17, 1.61)	-0.50 (-3.91, 2.91)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>		
-1.23 (-4.25, 2.21)	-0.90 (-3.54, 2.1)	-0.63 (-3.66, 2.79)	-0.13 (-3.14, 3.25)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>	
<b>-2.49</b> <b>(-4.95, -0.01)</b>	<b>-2.17</b> <b>(-4.05, -0.28)</b>	-1.90 (-4.34, 0.57)	-1.40 (-3.77, 1.00)	-1.27 (-3.54, 0.66)	<b>Placebo</b>

Rysunek 2. Wyniki metaanalizy sieciowej – średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (wg ICER 2018)

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą wykazały w przypadku erenumabu 140 mg statystycznie istotną większą redukcją średniej miesięcznej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, a także średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe niż w grupie placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, erenumabu 70 mg, topiramatu, toksyny botulinowej.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla pacjentów z migreną przewlekłą nie wykazały istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi interwencjami w zakresie przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu.

<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>											
0.81 (0.16, 4.08)	<b>Erenumab 140 mg</b>										
0.62 (0.17, 1.96)	0.76 (0.17, 3.17)	<b>Fremanezumab 675/225 mg</b>									
0.51 (0.15, 1.59)	0.63 (0.20, 1.77)	0.81 (0.31, 2.23)	<b>Placebo</b>								
0.47 (0.09, 2.49)	0.59 (0.12, 2.91)	0.77 (0.17, 3.67)	0.94 (0.30, 3.07)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>							
0.46 (0.10, 1.84)	0.56 (0.18, 1.55)	0.73 (0.20, 2.67)	0.90 (0.38, 2.03)	0.96 (0.21, 3.83)	<b>Erenumab 70 mg</b>						
0.43 (0.03, 4.64)	0.53 (0.04, 5.4)	0.70 (0.06, 7.05)	0.86 (0.09, 6.75)	0.89 (0.08, 9.85)	0.95 (0.09, 8.96)	<b>Topiramate 200 mg/day</b>					
0.37 (0.07, 2.08)	0.45 (0.09, 2.33)	0.59 (0.14, 3.27)	0.72 (0.23, 2.78)	0.78 (0.15, 4.31)	0.81 (0.20, 3.86)	0.86 (0.08, 11.27)	<b>Galcanezumab 240 mg</b>				
0.24 (0.05, 1.00)	0.29 (0.07, 1.13)	0.38 (0.10, 1.44)	0.47 (0.19, 1.11)	0.50 (0.11, 2.03)	0.52 (0.15, 1.74)	0.54 (0.06, 6.07)	0.64 (0.13, 2.63)	<b>Onabotulinum toxin A quarterly</b>			
<b>0.19 (0.04, 0.88)</b>	0.24 (0.05, 1.02)	0.31 (0.08, 1.29)	0.38 (0.13, 1.07)	0.41 (0.08, 1.86)	0.43 (0.11, 1.57)	0.45 (0.04, 5.00)	0.53 (0.14, 1.55)	0.82 (0.20, 3.13)	<b>Galcanezumab 120 mg</b>		
<b>0.16 (0.03, 0.77)</b>	<b>0.20 (0.04, 0.89)</b>	0.26 (0.07, 1.15)	<b>0.32 (0.12, 0.91)</b>	0.35 (0.10, 1.12)	0.36 (0.10, 1.39)	0.38 (0.04, 4.43)	0.44 (0.09, 2.03)	0.69 (0.19, 2.77)	0.84 (0.21, 3.88)	<b>Amitriptyline 100 mg/day</b>	

**Rysunek 3. Wyniki metaanalizy sieciowej – poważne zdarzenia niepożądane u pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną – OR (95%CI) (wg ICER 2018)**

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną łącznie wykazały w przypadku erenumabu 140 mg statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych niż w przypadku amitriptyliny i placebo, natomiast większe niż w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego raz na kwartał. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, topiramatu, erenumabu 70 mg, galcanezumabu, toksyny botulinowej.



**NICE 2019, PBAC 2019, CADTH 2020**

**Porównanie pośrednie erenumab vs toksyna botulinowa** u pacjentów z migreną przewlekłą (NCT02066415 vs PREEMPT). Szczegółowe wyniki porównania pośredniego są niedostępne w upublicznych dokumentach (objęte tajemnicą przedsiębiorstwa).

Według autorów rekomendacji NICE 2019 wnioskowanie, czy erenumab 70 mg i 140 mg jest skuteczniejszy od toksyny botulinowej jest obarczone bardzo dużą niepewnością. Wyniki porównania pośredniego dla punktu końcowego odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy, dla OR wskazują na trend na korzyść erenumabu.

Autorzy rekomendacji PBAC 2019 również wskazują na dużą niepewność oszacowań i doprecyzowują, że wyniki porównania pośredniego nie wykazały istotnych statystycznie różnic dla porównania erenumab 140 mg vs toksyna botulinowa w zakresie punktów końcowych: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowana w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej; odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. Wnioskodawca wskazywał, że erenumab nie jest gorszy niż toksyna botulinowa, ale zdaniem Komisji, dostępne dowody nie pozwalają na takie wnioskowanie. Nie przeprowadzono porównania pośredniego dla dawki 70 mg erenumabu.

Według CADTH 2020 nie wykazano istotnych statystycznie różnic między erenumab 140 mg a toksyną botulinową w odsetku pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy, u pacjentów z niepowodzeniem wcześniejszych trzech terapii, a przedstawiona analiza obarczona była licznymi błędami metodologicznymi. Opublikowana metaanaliza<sup>4</sup> wykazała brak przewagi erenumabu nad topiramatem i toksyną botulinową u pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie miesięcznej liczby dni z migreną, stosowania środków doraźnych, przerywania leczenia z jakiegokolwiek powodu.

- **Zestawienie wyników erenumab i fremanezumab**

**Alasa 2020**

Metaanaliza badań RCT (N=6979) dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych: erenumab (6 badań), fremanezumab (4 badania), galcanezumab (3 badania), w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej. Włączano badania obejmujące przynajmniej 50 pacjentów w każdym ramieniu. W związku z tym, że we włączonych badaniach, wyniki raportowano najczęściej dla dawek: erenumab 70 mg, fremanezumab 225 mg, galcanezumab 225 mg, te dawki zostały uwzględnione w metaanalizie.

Spośród badań dotyczących fremanezumabu włączonych do metaanalizy, pacjentów z migreną przewlekłą dotyczyło jedynie badanie Silberstein 2017. Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności badania Silberstein 2017 wyodrębnione w metaanalizie, a także wyniki samej metaanalizy.

**Tabela 21. Wyniki badania Silberstein 2017 dotyczące stosowania fremanezumabu u pacjenców z migreną przewlekłą (wg Alasa 2020)**

Punkt końcowy	Publikacja	Populacja	OB. [tyg.]	Fremanezumab 225 mg			PBO			MD (95% CI),
				N	Średnia)	SD	N	Średnia	SD	
Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy	Si berstein 2017	ogólna	1-4 tydzień	379	-4,74	5,45	375	-2,7	6,78	-2,04 (-2,92; -1,16)
			5-8 tydzień	379	-5,2	7,01	375	-3,3	7,17	-1,90 (-2,91; -0,89)
			9-12 tydzień	379	-5,41	7,59	375	-3,79	7,75	-1,62 (-2,71; -0,53)

U pacjentów z migreną przewlekłą dla porównania fremanezumab 225 mg vs placebo w badaniu Silberstein 2017 w populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie średniej zmiany liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.

<sup>4</sup> W rekomendacji CADTH 2020 brak referencji do wspomnianej metaanalizy. Pełen raport CADTH nie został jeszcze opublikowany (stan na 5.08.2020)

**Tabela 22. Wyniki metaanalizy Alasa 2020 dotyczące skuteczności erenumabu i fremanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej**

Interwencja	Liczba badań/ liczba pacjentów ogółem	Populacja	OB. [tyg.]	Wyniki porównania z placebo		
				MD (95% CI)	OR (95% CI)	p
<b>Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy</b>						
<b>Erenumab 70 mg</b>	migrena przewlekła: 3 badania migrena epizodyczna: 4 badania N=2664	ogólna	1-4 tydzień	<b>-1,73 (-2,27; -1,19)</b>	-	-
			5-8 tydzień	<b>-1,80 (-2,47; -1,13)</b>	-	-
			9-12 tydzień	<b>-1,59 (-2,06; -1,12)</b>	-	-
<b>Fremanezumab 225 mg</b>	migrena przewlekła: 1 badanie; migrena epizodyczna: 2 badania N=2093	ogólna	1-4 tydzień	<b>-2,38 (-3,14; -1,62)</b>	-	-
			5-8 tydzień	<b>-2,19 (-3,14; -1,24)</b>	-	-
			9-12 tydzień	<b>-2,23 (-3,36; -1,09)</b>	-	-
<b>Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe</b>						
<b>Erenumab 70 mg</b>	migrena przewlekła: 3 badania migrena epizodyczna: 4 badania N=2664	ogólna	12 tyg.	<b>-1,37 (-1,87; -0,87)</b>	-	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fremanezumab 225 mg</b>	migrena przewlekła: 1 badanie; migrena epizodyczna: 2 badania N=2093	ogólna	12 tyg.	<b>-2,19 (-3,09; -1,30)</b>	-	<b>&lt;0,001</b>
<b>≥50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy</b>						
<b>Erenumab 70 mg</b>	migrena przewlekła: 3 badania migrena epizodyczna: 4 badania N=2664	ogólna	12 tyg.	-	<b>2,25 (1,90; 2,67)</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Fremanezumab 225 mg</b>	migrena przewlekła: 1 badanie; migrena epizodyczna: 2 badania N=2093	ogólna	12 tyg.	-	<b>2,82 (1,67; 4,77)</b>	<b>&lt;0,001</b>

Wyniki metaanalizy Alasa 2020 obejmujących pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną dla porównania erenumab 70 mg vs placebo i porównania fremanezumab 225 mg vs placebo w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść aktywnych interwencji w zakresie punktów końcowych: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe, ≥50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.

Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości większości zdarzeń niepożądanych między grupą przyjmującą aktywne leczenie a grupą placebo, jedynie skurcz mięśni występowały statystycznie istotnie rzadziej u pacjentów przyjmujących aktywne leczenie (nie wyodrębniano wyników dla poszczególnych przeciwciał monoklonalnych).

• **Uzasadnienie zawężenie prowadzenia profilaktyki migreny do pacjentów ze współistniejącą depresją**

Według uzupełnienia wymagań minimalnych przedstawionego przez wnioskodawcę:

(...) *Zależność pomiędzy migreną a depresją jest silna i dwukierunkowa, tzn. współwystępowanie depresji sprzyja wzrostowi częstości napadów migreny i jej chroniczności, z drugiej strony współwystępowanie migreny sprzyja wystąpieniu i utrzymywaniu się depresji. Pacjenci cierpiący z powodu migreny mają niemal sześciokrotnie większe ryzyko rozwoju depresji (OR = 5,8; 95% CI: 2,7; 12,3), a w przypadku pacjentów z depresją występuje ponad trzykrotnie większe ryzyko występowania migrenowego bólu głowy (OR = 3,4; 95% CI: 1,4; 8,7) [Breslau 2003].*

Zgodnie z wynikami polskiej części międzynarodowego badania My Migraine Voice (n=408; Gfk 2018, Martelletti 2018), depresja występuje u:

- 2% pacjentów z migreną i brakiem leczenia profilaktycznego,
- 13% pacjentów z migreną i skuteczną pierwszą linią leczenia profilaktycznego,
- 20% pacjentów z migreną brakiem skuteczności jednej linii leczenia profilaktycznego,
- 22% pacjentów z migreną brakiem skuteczności dwóch lub więcej linii leczenia profilaktycznego.

W metaanalizie badań dotyczących współwystępowania migreny oraz depresji wykazano, że depresja występuje ponad dwukrotnie częściej (OR = 2,2; 95% CI: 2,0; 2,3) u pacjentów z migreną w porównaniu do pacjentów, którzy nie cierpią z powodu migreny [Antonaci 2011]. (...)

Odsetek pacjentów z migreną, u których współwystępuje depresja jest zróżnicowany głównie ze względu na kryteria kwalifikacji do badań, charakterystykę pacjentów oraz zróżnicowane skale używane w ocenie depresji. W badaniach włączonych do metaanalizy przeprowadzonej przez Antonaci i współpracowników odsetek ten wynosił od 8,6% do 47,9%. Z kolei, wśród pacjentów bez migreny odsetek pacjentów z depresją wynosił od 3,4% do 24,4% [Antonaci 2011].

Zwart i współpracownicy przeprowadzili badanie ankietowe dotyczące występowania bólu głowy, w którym udział wzięło ponad 51 000 norweskich uczestników. Dodatkowo 92% (...) wypełniło kwestionariusz dotyczący depresji. Na podstawie powyższych kwestionariuszy zaobserwowano, iż depresja występuje u 4,3% pacjentów z migreną w porównaniu do 2,3% pacjentów niecierpiących na migrenowe bóle głowy (OR = 2,7; 95% CI: 2,3; 3,2). Odsetek pacjentów z depresją jest tym wyższy im więcej występuje dni z migrenowym bólem głowy. Depresja występuje u 11% pacjentów z przewlekłą migreną. Szansa wystąpienia depresji w tej grupie pacjentów jest ponad 6 krotnie wyższa w porównaniu do pacjentów bez migreny (OR = 6,4; 95% CI: 4,4; 9,3; [Zwart 2003]. (...)

**Tabela 23. Odsetek pacjentów z migreną, u których współwystępuje depresja w zależności od liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu (Zwart 2003)**

Liczba dni w miesiącu z migrenowym bólem głowy	Odsetek pacjentów z depresją	OR* (95% CI)
0	2,3%	1,0
<7	3,1%	2,0 (1,6; 2,5)
7-14	6,4%	4,2 (3,2; 5,6)
>14	11,0%	6,4 (4,4; 9,3)

\*w porównaniu do pacjentów bez migrenowego bólu głowy; skorygowane o płeć, wiek oraz poziom wykształcenia

#### 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### ChPL Aimovig

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sumie ponad 2 500 pacjentów (ponad 2 600 pacjento-lat) stosowało produkt leczniczy Aimovig w badaniach rejestracyjnych. Z tej grupy ponad 1 300 pacjentów było narażonych na lek przez co najmniej 12 miesięcy. Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zarówno w przypadku dawki 70 mg jak i 140 mg były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5,6%/4,5%), zaparcie (1,3%/3,2%), skurcze mięśni (0,1%/2,0%) i świąd (0,7%/1,8%). Większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Mniej niż 2% pacjentów przerwało terapię ze względu na działania niepożądane.

Działania niepożądane występujące często, tj.  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ : reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, obrzęk i pokrzywka, zaparcie, świąd, skurcze mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

##### FDA, EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

### 4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnym komparatorem oraz fakt, że nie odnaleziono badań z wyodrębnionymi wynikami dla wnioskowanej populacji. Zawężenie populacji do pacjentów z migreną przewlekłą i współistniejącą depresją jest według wnioskodawcy uzasadnione ze względu na zwiększone ryzyko występowania depresji u pacjentów z migreną przewlekłą oraz niezaspokojone potrzeby zdrowotne w tejże grupie pacjentów, co zdaje się potwierdzać opinia eksperta klinicznego. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie zostało poparte żadnymi dowodami naukowymi dedykowanymi tej grupie pacjentów, a wydaje się służyć jedynie ograniczeniu liczebności populacji i zmniejszeniu wydatków płatnika.

Ponadto przedstawienie przez wnioskodawcę jedynie wyników dotyczących populacji ogólnej, ograniczonych do porównania z placebo (BSC), nie pozwala wnioskować o skuteczności terapii względem innych aktywnych technologii alternatywnych.

Należy również zwrócić uwagę, że wniosek refundacyjny dotyczy tylko maksymalnej dawki erenumabu, tj. 140 mg, a w analizie klinicznej nie uzasadniono, dlaczego nie obejmuje dawki 70 mg.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była *ocena efektywności kosztowej refundacji erenumabu (Aimovig) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie kryteriów ICHD-III tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.*

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (BSC/PLC)

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) oraz perspektywy społecznej.

##### Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

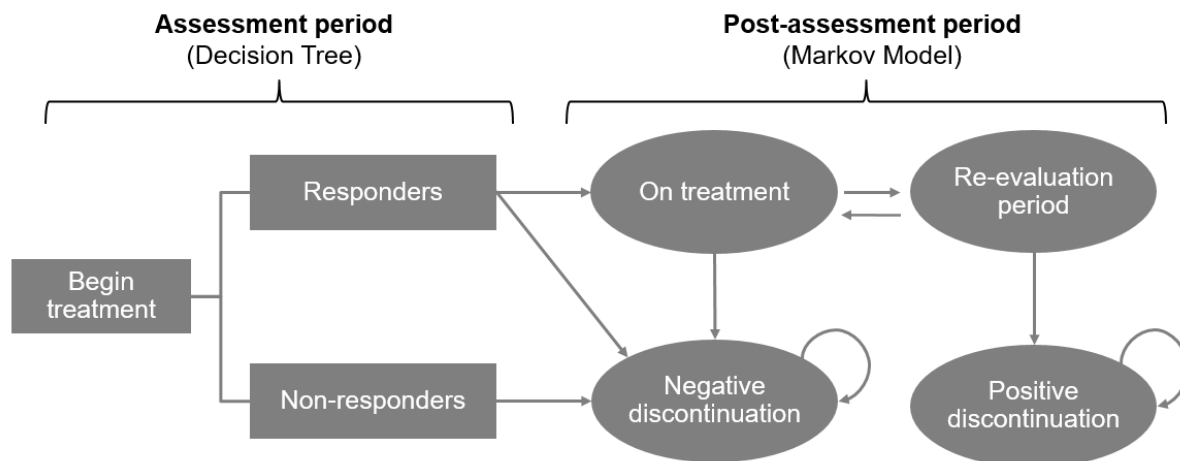
Model wykorzystany w analizie wnioskodawcy składa się z dwóch części: drzewa decyzyjnego oraz czterostanowego modelu Markowa. W pierwszej części modelu oceniana jest odpowiedź na leczenie („Assessment period”) trwające 12 tygodni. Prawdopodobieństwo odpowiedzi na leczenie erenumabem oszacowano na podstawie przewidywanej zmiany liczby dni z migreną w miesiącu. Następnie pacjenci przechodzą do drugiej części modelu („Post-assessment period”), w której wyróżnia się cztery stany:

- dalsze leczenie erenumabem („On treatment”) – pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie w pierwszej części modelu
- tzw. wakacje lekowe („Re-evaluation period”) – pacjenci, którzy leczeni byli erenumabem przez 12 miesięcy
- zakończenie leczenia – pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie („Negative discontinuation”) oraz pacjenci, którzy odpowiedzieli na leczenie i migrena jest dobrze kontrolowana („Positive discontinuation”); pacjenci którzy trafią do obu powyższych stanów pozostają w nich do końca horyzontu czasowego analizy.

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 2.5 AE wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.

Rysunek 4. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy



### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania Tepper 2017 (patrz: rozdz. 4) – *model ma na celu szacowanie zmian w rozkładzie MMD (miesięczna liczba dni z migreną, ang. monthly migraine days) pacjentów pod wpływem leczenia profilaktycznego. Liczba unikniętych dni z migreną jest następnie powiązana z zyskanym QALY i oszczędnościami związanymi z mniejszym zużyciem zasobów. (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 2.6). (...) Badanie Tepper 2017 jest podstawowym źródłem parametrów klinicznych, tj. rozkładu pacjentów w zależności od liczby dni z migreną, odpowiedzi na leczenie oraz zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych.*

#### Uwzględnione koszty

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AE wnioskodawcy: rozdz. 2.7):

- koszty leków w profilaktyce migreny,
- koszty diagnostyki i monitorowania w PL,
- koszty doraźnego leczenia migreny:
  - koszty hospitalizacji,
  - koszty porady u specjalisty neurologa,
  - koszty leków.
- koszty pośrednie.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Aimovig będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej – szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 24. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CD – cena detaliczna; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności;



(AE wnioskodawcy rozdz. 2.7.2).

Koszty doraźnego leczenia migreny oszacowano w oparciu o: opinie ekspertów klinicznych, *średnią wartość hospitalizacji ze statystyk Jednorodnych Grup Pacjentów z 2017 roku* (uwzględniono koszt grupy A59 Bóle głowy), koszt wizyty u neurologa na podstawie Zarządzenia nr 22/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11), koszty leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny na podstawie ChPL i informacji z portalu Medycyna Praktyczna. W analizie nie uwzględniono kosztów wizyt u lekarza POZ, pielęgniarki i porad na izbie przyjęć, bowiem rozliczane są one w ramach ryczałtu (AE wnioskodawcy rozdz. 2.7.3).

### Użyteczności stanów zdrowia

*Średnia wartość użyteczności dla poszczególnych stanów zdrowia jest szacowana w modelu w oparciu o rozkład pacjentów w zależności od MMD dla każdego stanu (jak w przypadku określania kosztów zużycia zasobów) oraz użyteczności w zależności od MMD uzyskanych z modelowania opartego na wynikach z badania Tepper 2017.*

*W migrenie występuje kilka specyficznych kwestionariuszy jakości życia, które zostały także wykorzystane w badaniu Tepper 2017. (...) autorzy modelu przeprowadzili mapowanie wyników kwestionariuszy specyficznych Headache Impact Test (HIT-6) oraz Migraine Specific Quality-of-life Questionnaire v2.1 (MSQ), których wyniki otrzymano w badaniu Tepper 2017. Do mapowania wykorzystano algorytm zaproponowany w Gillard 2012 (...). W analizie populacji migreny przewlekłej wykorzystano mapowania bazujące na kwestionariuszu MSQ.*

*W modelu ekonomicznym autorzy zaimplementowali modelowanie statystyczne w celu oszacowania odpowiedniej wartości użyteczności w zależności od liczby dni z migreną, uwzględniając zmienność tego oszacowania w zależności od interwencji oraz długości leczenia. W scenariuszu podstawowym uwzględniono wielopoziomowy model regresji (multilevel model) oparty na danych z badania Tepper 2017.*

**Tabela 25. Wartości użyteczności oszacowane w modelu wnioskodawcy dla poszczególnych stanów modelu**

Stan modelu	Erenumab	BSC
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### Dyskontowanie

Zgodnie z Wytocznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa płatnika		Perspektywa wspólna	
	ERE	BSC (PLC)	ERE	BSC (PLC)
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	4,96	4,43	4,96	4,43
Efekt inkrementalny [QALY]	0,54		0,54	
ICUR [zł/QALY]	69 986,41		66 713,30	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie erenumabu w miejsce braku leczenia profilaktycznego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania ERE vs BSC (PLC) wyniósł 69 986,41 zł/QALY w perspektywie NFZ oraz 66 713,30 zł/QALY w perspektywie wspólnej. Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę w perspektywie społecznej – ICUR wyniósł 14 043,18 zł. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>5</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [redacted] zł w perspektywie NFZ. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z nieprzedstawieniem badań RCT porównujących erenumab z aktywnym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji *jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit .c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, 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, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania* – jak wskazano w rozdz. 3.5 i 3.6 w ocenianym wskazaniu refundowane są produkty lecznicze zawierające amitriptylinę w dawce 10 mg i 25 mg. Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP w profilaktyce migreny zalecane dawki to 25 –75 mg na dobę (należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg). Przy założeniu najwyższej zalecanej dawki wynoszącej 75 mg oraz że u pacjentów z migreną refundowany będzie produkt leczniczy Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt. (dawkowanie wynosi 3 tabl./doba) oszacowano, że 28-dniowy koszt stosowania (analogiczny jak w przypadku dawkowania produktu leczniczego Aimovig) wynosi 3,02 zł z perspektywy NFZ oraz 15,64 zł z perspektywy wspólnej.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 4 scenariusze, tj.:

1. stopy dyskontowe 0% dla kosztów i efektów;
2. 50-letni horyzont czasowy;
3. wartości użyteczności na podstawie badań Tepper 2017 i STRIVE;
4. koszty pośrednie uwzględniające wyłącznie absenteizm (perspektywa społeczna).


<sup>5</sup> 147 024 zł/QALY

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł od ok. -60% (scenariusz 1.) do ok. +17% (scenariusz 3.) w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej: ICUR przyjmował wartości od 28 862 zł/QALY do 81 873 zł/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz od 26 007 zł/QALY do 78 044 zł/QALY w perspektywie wspólnej (AE wnioskodawcy rozdz. 3.2).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej erenumabu wyniosło 100 % w perspektywie NFZ i wspólnej (AE wnioskodawcy rozdz. 3.3).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 27. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo),  (patrz również: rozdz. 3.6)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 10-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową, w której przetestowano 4 scenariusze oraz analizę probabilistyczną.



### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń założeń i struktury wykorzystanego modelu.

#### Dodatkowe ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania erenumabu z aktywnymi komparatorami – jak wskazano w piśmie AOTMiT z dn. 15.07.2020 r. ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4331.13.2020.BK.16): *zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig ma być stosowany*

(patrz: rozdz. 12)

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

1. Jednym z ograniczeń analizy jest uwzględnienie zestawu użyteczności, które zostały oszacowane w oparciu o zmapowanie do kwestionariusza EQ-5D wyników jakości życia uzyskanych za pomocą kwestionariusza specyficznego dla migreny. Kwestionariusze specyficzne są częściej stosowane w badaniach migreny i trudniej jest uzyskać ocenę jakości życia bezpośrednio z kwestionariuszy generycznych, w szczególności z EQ-5D. Dużą zaletą wybranego zestawu użyteczności jest jednak fakt, że pochodzą one z jednego badania i pozwalają na oszacowanie (model statystyczny) zależności wartości użyteczności od średniej liczby dni z migreną w miesiącu. Ponadto wyniki jakości życia pochodzą z tego samego badania, z którego pozyskano dane o skuteczności leczenia. W kontekście dopasowania populacji daje to możliwość zwiększenia wiarygodności oszacowania wartości użyteczności.
2. Innym ograniczeniem jest ocena zużycia zasobów w doraźnym leczeniu migreny. Nie odnaleziono specyficznego badania określającego zużycie zasobów i strukturę rynku leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny w Polsce. W związku z tym, zdecydowano o przeprowadzeniu dedykowanego badania ankietowego wśród ekspertów. Dzięki temu, uśredniając wskazania czterech klinicystów, uzyskano obraz praktyki klinicznej leczenia migreny w Polsce. Odpowiedzi w ankiecie przy ocenie częstości zużycia zasobów w zależności od nasilenia migreny oraz przy ocenie struktury rynku leków wydają się być w znacznej mierze spójne.
3. Ograniczeniem analizy jest również oparcie oceny kosztów pośrednich o wskazania kwestionariusza MIDAS wykorzystanego w badaniu klinicznym Tepper 2017, a nie dotyczące polskiej populacji. Wyniki z tego kwestionariusza zapewniają jednak spójność pod kątem ocenianej w modelu populacji. Inne ograniczenie związane z oszacowaniem kosztów pośrednich to koszt utraconej wydajności w pracy (prezenteizm). Założono, że koszt ten będzie wynosił połowę wyceny kosztu utraconego dnia pracy (absenteizmu). Trudno jest oszacować koszty związane z wydajnością pracy, ale eksperci wskazują, że takie koszty niewątpliwie są ponoszone (Raport Koszty pośrednie HTA). Niepewność co do tego założenia zasygnalizowano w analizie wrażliwości, gdzie przetestowano scenariusz bez uwzględniania w ocenie kosztów prezenteizmu.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. (AE wnioskodawcy: rozdz. 2.14.2).

#### Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono porównanie wyników analizy (...) z wynikami innych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych (...).(AE wnioskodawcy: rozdz. 2.14.2) W toku przeglądu analiz ekonomicznych odnaleziono dwie publikacje dotyczące analizy efektywności kosztowej leczenia profilaktycznego erenumabem w populacji pacjentów z migreną przewlekłą (Lipton 2018, Sussman 2018). (...) Trudno jednak porównywać te wyniki z wynikami niniejszej analizy z uwagi na

długość przyjętego horyzontu czasowego. Można jednak zaobserwować zależność wskaźnika ICUR od długości horyzontu obserwowaną w niniejszej analizie w ramach analizy wrażliwości (tj. wydłużenie horyzontu powoduje zmniejszenie wskaźnika ICUR) (AE wnioskodawcy rozdz. 5).

#### Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań z dłuższym horyzontem obserwacji, w związku z czym nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej. (AE wnioskodawcy: rozdz. 2.14.3).

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczającą. W procesie weryfikacji nie zidentyfikowano innych analiz ekonomicznych dla przedmiotowej interwencji we wnioskowanym wskazaniu, z którymi można byłoby porównać wyniki ocenianej AE.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. Jednak w związku z przeprowadzeniem przez wnioskodawcę porównania jedynie z BSC/PLC, co uznano za dyskusyjne (patrz: rozdz. 3.6), zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii erenumabem oraz topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną i toksyną botulinową typu A, a także fremanezumabem. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28. Koszty wnioskowanej technologii

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]
Erenumab (Aimovig) <sup>1</sup>						
Fremanezumab (Ajovy) <sup>4</sup>						
Amitryptylina <sup>7</sup>	2,16	3,02	11,17	15,64	9,01	12,61
Topiramát	0	0	od 10,39 do 74,56 <sup>8</sup>	41,10 <sup>9</sup>	od 10,39 do 74,56 <sup>8</sup>	41,10 <sup>9</sup>
Kwas walproinowy <sup>10</sup>	0	0	44,49	od 12,46 <sup>11</sup> do 37,37 <sup>12</sup>	44,49	od 12,46 <sup>11</sup> do 37,37 <sup>12</sup>
Toksyna botulinowa typu A <sup>13</sup>	0	0	od 643 <sup>14</sup>	od 260,38 do 338,49 <sup>13</sup>	od 643 <sup>14</sup>	od 260,38 do 338,49 <sup>13</sup>

<sup>1</sup> roztwór do wstrzykiwań 140 mg we wstrzykiwaczu

<sup>3</sup> zgodnie z ChPL Aimovig dawkovanie erenumabu wynosi 140 mg co 4 tygodnie

<sup>4</sup> roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka

<sup>7</sup> Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP zalecane dawki to 25 – 75 mg na dobę, wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg; w oszacowaniach przyjęto zatem najwyższą zalecaną dawkę wynoszącą 75 mg; założono także, że u pacjentów z migreną refundowany będzie produkt leczniczy Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt. (dawkovanie wynosi 3 tabl./doba)

<sup>8</sup> Cena Detaliczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. – 10,39 zł: Epitoram, tabl. powł., 25 mg, 28 szt.; 74,56 zł: Toramat, tabl. powł., 200 mg; 30 szt.

<sup>9</sup> zgodnie z ChPL Epitoram zalecana całkowita dawka dobową topiramatu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych; w oszacowaniach kosztu 28-dniowej terapii wykorzystano średni koszt 1 mg topiramatu ważony ilością zrefundowanych mg w okresie styczeń-marzec 2019 (przyjęto upraszczające założenie, że struktura rynku refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających topiramát jest analogiczna)

<sup>10</sup> Zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 dobową dawkę kwasu walproinowego wynosi od 500 mg do 1500 mg; do oszacowań przyjęto cenę detaliczną produktu leczniczego Convulex, kaps. miękkie, 500 mg, 100 szt. na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

<sup>11</sup> dawka dobową 500 mg

<sup>12</sup> dawka dobową 1500 mg

<sup>13</sup> zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 toksynę botulinową typu A podaje się w dawce 150-195 j. co 12 tygodni; do oszacowań przyjęto średni koszt hurtowy 1 j. na podstawie cen hurtowych produktów leczniczych Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan, Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 j., Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do

wstrzykiwań, 100 j. zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

<sup>14</sup> cena hurtowa brutto produktu leczniczego Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan

Czterotygodniowy koszt terapii erenumabem wynosi [redacted] zł i jest [redacted]

Jedyną refundowaną

w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina (patrz: rozdz. 3.5) – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi ok. 3 zł, natomiast z perspektywy pacjenta ok. 13 zł. Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, natomiast kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualne Obwieszczenia MZ – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A – należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów w związku z rzeczywistym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych, a także rzeczywistymi cenami nierefundowanych produktów stosowanych w analizowanym wskazaniu (zwłaszcza w zakresie stosowania toksyny botulinowej A).

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano stosowanie erenumabu z brakiem aktywnego leczenia (BSC/placebo). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Aimovig w miejsce BSC/placebo jest droższe i skuteczniejsze – ICUR wyniósł 69 986,41 zł/QALY w perspektywie NFZ oraz 66 713,30 zł/QALY w perspektywie wspólnej w 10-letnim horyzoncie czasowym analizy (obie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji). Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę w perspektywie społecznej – ICUR wyniósł 14 043,18 zł.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 4 scenariusze. Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł od ok. -60% do ok. +17% w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej: ICUR przyjmował wartości od 28 862 zł/QALY do 81 873 zł/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz od 26 007 zł/QALY do 78 044 zł/QALY w perspektywie wspólnej. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej erenumabu wyniosło 100 % w perspektywie NFZ i wspólnej.

Podstawowym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnymi komparatorami, na co zwrócono uwagę w piśmie AOTMiT z dn. 15.07.2020 r. ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4331.13.2020.BK.16) – w opinii AOTMiT komparatorem może być każdy z czterech leków (topiramate, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A), wymienionych w programie lekowym wśród kryteriów kwalifikacji, jako jedna dwóch wcześniejszych nieskutecznych opcji terapeutycznych. W związku z powyższym zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii erenumabem oraz topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną i toksyną botulinową typu A, a także fremanezumabem będącym obecnie przedmiotem oceny AOTMiT. Czterotygodniowy koszt terapii erenumabem wynosi [redacted] zł i jest [redacted]

Jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi ok. 3 zł, natomiast z perspektywy pacjenta ok. 13 zł. Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, natomiast kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualne Obwieszczenia MZ – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł (powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

*Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego związanego z refundacją erenumabu (Aimovig) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii profilaktyki napadów migrenowych. (...) Terapię erenumabem porównano z brakiem leczenia przyczynowego, rozumianym jako naturalny przebieg choroby (sytuacja wykorzystania dostępnych opcji leczenia profilaktycznego).*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy pacjenta oraz perspektywy społecznej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2020-2021).

##### Populacja

*Dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną definicję ICHD (ICHD-III, ang. International Classification of Headache Disorders) ze współwystępującą depresją w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego.*

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Aimovig w rozważanej populacji docelowej chorych na migrenę przewlekłą ze współwystępującą depresją w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Aimovig w rozważanej populacji docelowej chorych na migrenę przewlekłą ze współwystępującą depresją w ramach proponowanego programu lekowego w nowej grupie limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących liczebności populacji oraz wpływ zmiany założenia o momencie powrotu pacjentów do programu lekowego w 2. roku leczenia. Przetestowano łącznie 3 alternatywne scenariusze.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2 BIA wnioskodawcy, szczegółowe wartości wprowadzonych parametrów odnoszących się do populacji docelowej oraz źródło oszacowań przedstawiono w tabeli 26 (BIA wnioskodawcy, s. 39-40).

##### Populacja

Populację, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

- danych demograficznych GUS 2018,
- przeglądu piśmiennictwa epidemiologicznego wnioskodawcy dot. chorobowości migreny przewlekłej,

- estymacji odsetka pacjentów zdiagnozowanych oraz leczonych profilaktycznie w Europie na podstawie przeglądu epidemiologicznego Decision Resources Group (DRG 2016),
- estymacji odsetka pacjentów z co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi (wśród pacjentów z profilaktyką napadów migrenowych) na podstawie badania Sanderson 2013 przeprowadzonego w 6 państwach rozwiniętych (n= 493),
- estymacji udziału pacjentów z współwystępującą depresją wśród chorych z migreną przewlekłą i co najmniej dwoma nieskutecznymi próbami leczenia profilaktycznego na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród 408 polskich pacjentów z migreną (Gfk 2018).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 29. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.1.2)**

	Etap oszacowań	Liczebność / odsetek	Komentarz / źródło danych
A.			
B.			
C.			
D.			
E.			
F.			
G.			
H.			
I.			
J.			
K.			

### Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz zapisami proponowanego programu lekowego zakłada, że produkt leczniczy Aimovig będzie stosowany zgodnie ze schematem dawkowania: 140 mg co 4 tygodnie (+/- 3 dni).

### Koszty

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. 5.1.2), uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.5.):

- koszt produktu leczniczego Aimovig,
- koszty diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- koszty doraźnego leczenia migreny,
- koszty pośrednie, wynikające z nieobecności w pracy (absenteizm) oraz utraconej produktywności (prezenteizm) z powodu migreny.

## Udziały w rynku

Wnioskodawca w oparciu [redacted] w 1. i 2. roku refundacji. Poniżej przedstawiono uzasadnienie (BIA wnioskodawcy, s. 20):

*Liczba ośrodków i lekarzy specjalizujących się w diagnostyce i terapii migreny przewlekłej jest bardzo ograniczona. Wskazywano na to już przy okazji wniosku refundacyjnego dla leku Botox (BIA Botox). Zgodnie z prognozami podmiotu odpowiedzialnego wpłynie to znaczne spowolnienie włączania pacjentów do programu lekowego i stopniowe, wydłużone osiąganie wyliczonej docelowej liczby pacjentów. Poza wspomnianymi, pozostałe czynniki ograniczające tempo kwalifikacji pacjentów do programu lekowego będą obejmowały:*

- *brak praktyki po stronie lekarzy neurologów w zakresie prowadzenia konsultacji stanu psychicznego pacjenta ze specjalistami psychiatrii (co jest wymogiem proponowanego programu lekowego),*
- *obawa pacjentów przed stygmatyzacją z powodu leczenia u psychiatry (co będzie czynnikiem prewencyjnym przed skorzystaniem z programu przez osoby bez mocno wyrażonej potrzeby klinicznej),*
- *niepewność co do liczby ośrodków, które spełnią wymagania dla świadczeniodawców aplikujących o prowadzenie programu (w pierwszym okresie ich liczba może być znacząco ograniczona – prawdopodobnie do kilku).*

Wnioskodawca w wariantcie podstawowym założył, że [redacted]

[redacted]. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego w scenariuszu nowym**

Odsetki	I rok	II rok	Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji**

Populacja	I rok (min.-maks.)	II rok (min.-maks.)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	[redacted]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Aimovig, [redacted]

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [mln zł]		Perspektywa Wspólna [mln zł]		Perspektywa Społeczna [mln zł]	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe*	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 33. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	<p>W oszacowaniach wnioskodawcy dotyczących populacji docelowej nie uwzględniono [redacted]. Zgodnie z raportem przeprowadzonym przez [redacted].</p> <p>Natomiast, odnotowany w badaniu [redacted] mogłoby się wiązać [redacted].</p> <p>Wnioskodawca [redacted]. Nie przedstawiono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wiarygodne określenie wielkości oraz dynamiki przejmowania udziałów w rynku. W związku z tym oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczby pacjentów włączonych do programu cechują się dużą niepewnością.</p>
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca [redacted] Nie przedstawiono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wiarygodne określenie wielkości oraz dynamiki przejmowania udziałów w rynku. W związku z tym oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczby pacjentów włączonych do programu cechują się dużą niepewnością.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig ma być stosowany u pacjentów po minimum 2 próbach leczenia migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród następujących substancji: topiramatu, kwasu walproinowego, amitriptyliny, toksyny botulinowej typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitriptylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. (patrz również: rozdz. 3.6). Ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Uzyskane od NFZ dane dotyczące szerszego wskazania tj. migreny. Nie jest znana liczba pacjentów z migreną przewlekłą. Spośród wszystkich pacjentów z migreną odsetek pacjentów z depresją nie przekracza 1%, należy zauważyć, że tak niski odsetek chorych u których zdiagnozowano zarówno migrenę oraz depresję wskazuje na to, że uzyskane dane należy traktować z ostrożnością. Uzyskane dane wskazują również, że jedyny refundowany produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu tj. Amitriptylinum VP jest refundowany u niewielkiego odsetka pacjentów wynoszącego 2% (szczegóły rozdz. 3.3). Natomiast inne preparaty stosowane w leczeniu profilaktycznym – kwas walproinowy i jego pochodne, topiramatu i toksyna botulinowa A nie są refundowane ze środków publicznych. Brak jest zatem wiarygodnych danych NFZ pozwalających na oszacowanie aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego produktu leczniczego.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Określona roczna wielkość dostaw [redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących liczebności populacji oraz wpływ zmiany założenia o momencie powrotu pacjentów do programu lekowego w 2. roku leczenia. Przetestowano łącznie 3 alternatywne scenariusze.



### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. *Na niepewność oszacowań liczebności populacji wpływa brak opublikowanych polskich danych dotyczących liczby pacjentów, którzy spełnialiby kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego. Wartość tej liczebności szacowano w oparciu o dane epidemiologiczne i piśmiennictwo z państw rozwiniętych, a niepewność oszacowania zaadresowano w analizie scenariuszowej, uwzględniając inne wartości liczebności.*

#### **Komentarz analityka Agencji:**

Uzyskane dane NFZ za okres 2014-2018, wskazują że w Polsce liczba pacjentów ogółem z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 migrena wyniosła od 114 468 do 125 621. Nie jest znana liczba pacjentów z migreną przewlekłą. Spośród wszystkich pacjentów z migreną odsetek pacjentów z depresją nie przekracza 1%, należy zauważyć, że tak niski odsetek chorych u których zdiagnozowano zarówno migrenę oraz depresję wskazuje na to, że uzyskane dane należy traktować z ostrożnością. Uzyskane dane wskazują również, że jedyny refundowany produkt leczniczy we wnioskowanym wskazaniu tj. Amitriptylinum VP jest refundowany u niewielkiego odsetka pacjentów wynoszącego 2% (szczegóły rozdz. 3.3), natomiast inne preparaty stosowane w leczeniu profilaktycznym – kwas walproinowy i jego pochodne, topiramát i toksyna botulinowa A nie są refundowane ze środków publicznych. Brak jest zatem wiarygodnych danych NFZ pozwalających na oszacowanie populacji docelowej.

#### Oszacowania wnioskodawcy

Należy jednak zaznaczyć, że nie wiadomo jaki udział pacjentów z rozpoznaniem migrena (wg danych NFZ) stanowią pacjenci z migreną przewlekłą oraz jaki odsetek raportowanych pacjentów jest leczonych profilaktycznie.

2. *Parametrem obciążonym największą niepewnością wydaje się być odsetek pacjentów z rozpoznaniem, wśród wszystkich pacjentów cierpiących na migrenę przewlekłą. W analizie przyjęto wartość parametru na poziomie 59,6% – estymację dla ogółu państw europejskich z raportu DRG 2016. W konsekwencji, oszacowana w analizie liczba pacjentów ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą w Polsce wyniosła ok. 168,8 tys.*

3.

#### Dodatkowe ograniczenia:

1. Jako główne ograniczenie analizy uznano pominięcie następujących substancji: topiramát, kwas walproinowy, amitriptylina, toksyna botulinowa typu A jako ewentualnej technologii alternatywnej (rozdz.3.6), ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych (patrz komentarz w Tabela 33).
2. Wnioskodawca w obliczeniach dotyczących populacji docelowej nie uwzględnił . W publikacjach DRG 2016 oraz Sanderson 2013 nie odniesiono się do liczby pacjentów . W Badaniu Sanderson 2013 odsetek pacjentów z CM u których nie zastosowano żadnej terapii profilaktycznej wynosił od 24-50%. W publikacji zaznaczono, że istnieje wiele możliwych wyjaśnień niskiego wykorzystania terapii profilaktycznych, w tym brak wiedzy lekarza na temat konieczności stosowania tego typu leków, niewystarczającej odpowiedzi na leczenie lub niedopuszczalnych skutków ubocznych przy obecnie dostępnych opcjach leczenia.

Zgodnie z raportem

przeprowadzonym przez [redacted] Natomiast, odnotowany w badaniu [redacted] mogłoby się wiązać [redacted] Wnioskodawca przyjął [redacted]. Nie przedstawiono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wiarygodne określenie wielkości oraz dynamiki przejmowania udziałów w rynku. W związku z tym oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczby pacjentów włączonych do programu cechują się dużą niepewnością.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową, w której testowano zmienność parametrów dotyczących liczebności populacji oraz wpływ zmiany założenia o momencie powrotu pacjentów do programu lekowego w 2. roku leczenia. Przetestowano łącznie 3 alternatywne scenariusze (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 2.7 oraz 3.5).

Analizowane warianty podstawowy, minimalny i maksymalny różniły się docelową liczbą pacjentów, wynikającą ze zróżnicowania oszacowań epidemiologicznych przyjmowanych w poszczególnych etapach oszacowań populacji docelowej. Zestawienie założeń dla wariantów prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego przedstawiono w tabeli 26 (BIA wnioskodawcy, s. 39-40).

Przyjęcie wariantu minimalnego [redacted] wiązało się [redacted] Natomiast uwzględnienie wariantu maksymalnego [redacted]

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył konserwatywnie, że [redacted] nastąpi [redacted], przyjęcie scenariusza, w którym pacjenci [redacted] był spowodował spadek wydatków inkrementalnych względem scenariusza podstawowego o 7% z perspektywy płatnika publicznego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych potencjalnych aktywnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych. Zestawienie kosztów terapii erenumabem oraz topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną i toksyną botulinową typu A, a także fremanezumabem zostało przedstawiono w rozdz. 5.3.4.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestowała łącznie 3 alternatywne scenariusze.

8 [redacted]

9 [redacted]

Przyjęcie wariantu minimalnego dla populacji docelowej [redacted] wiązało się [redacted]  
[redacted] Natomiast uwzględnienie wariantu maksymalnego [redacted]

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył konserwatywnie, że [redacted] nastąpi [redacted], przyjęcie scenariusza, w którym pacjenci [redacted] był spowodował spadek wydatków inkrementalnych względem scenariusza podstawowego o 7% z perspektywy płatnika publicznego.

Jako istotne ograniczenie analizy uznano pominięcie następujących substancji: topiramatu, kwasu walproinowego, amitriptyliny, toksyna botulinowa typu A jako ewentualnej technologii alternatywnej (rozdz.3.6), ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych.

Kolejnym ograniczeniem stanowi fakt, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej oraz liczby pacjentów włączonych do programu cechują się dużą niepewnością. Wnioskodawca w obliczeniach dotyczących populacji docelowej nie uwzględnił [redacted]

[redacted] Zgodnie z raportem przeprowadzonym przez [redacted]

[redacted] Należy też zaznaczyć, że wnioskodawca przyjął [redacted]. Nie przedstawiono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wiarygodne określenie wielkości oraz dynamiki przejmowania udziałów w rynku.

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań (szczegóły: rozdz. 6.3.1). Według opinii eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka populacja docelowa, po zawężeniu do pacjentów z nasiloną depresją, może wynieść 7 tys. chorych (szczegóły rozdz. 3.3). Szacunki eksperta klinicznego [redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [redacted]. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty finansowania produktu leczniczego Aimovig poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 34. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Tytuł: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”	Aimovig jest wskazany do stosowania w <u>profilaktyce migreny</u> u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.	Tytuł nieprecyzyjny, chodzi o leczenie profilaktyczne
Dawkowanie: maksymalnie 140 mg erenumabu co 4 tygodnie +/- 3 dni.	Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z podania dawki 140 mg co 4 tygodnie	Wniosek refundacyjny dotyczy tylko dawki maksymalnej 140 mg

Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego obejmuje populację pacjentów z migreną przewlekłą i równocześnie występującą depresją, jednakże dostępne dowody kliniczne dotyczą szerszej populacji, brak jest danych dotyczących takiej subpopulacji. Również odnalezione wytyczne kliniczne nie wyodrębniają zaleceń dla takiej subpopulacji.

### Uwagi ekspertów

Prof. Jarosław Sławek, Prezes Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, nie zgłosił uwag do projektu programu lekowego.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania erenumabu we wskazaniu profilaktyka migreny przewlekłej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 27.07.2020 przy zastosowaniu słów kluczowych erenumab i Aimovig. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne i 5 rekomendacji negatywnych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 35. Rekomendacje refundacyjne dla erenumabu**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2020 (Kanada)</b>	Profilaktyka migreny	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Profilaktyka migreny przewlekłej u pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ z potwierdzoną migreną przewlekłą zgodnie z kryteriami International Headache Society (co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu z czego co najmniej 8 dni z bólem migrenowym)</li> <li>▪ u których dwie lub trzy terapie doustne były nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane</li> <li>▪ brak możliwości refundacji erenumabu u pacjentów, u których nieskuteczne były cztery lub więcej doustnych terapii profilaktycznych</li> </ul> <p>Erenumab może zaspokoić niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne pacjentów z migreną przewlekłą, u których nie skuteczne było leczenie dwoma lub trzema innymi lekami.</p> <p>Efektywność kosztowa erenumabu jest nieznana ze względu na brak wysokiej jakości dowodów porównujących skuteczność erenumabu z innymi terapiami stosowanymi w profilaktyce migreny.</p>
<b>NICE 2019 (Wielka Brytania)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej u dorosłych	<p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p>Nie zaleca się stosowania erenumabu w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.</p> <p>Opcje leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej (15 dni z bólem głowy lub więcej) lub epizodycznej (mniej niż 15 dni bólu głowy w miesiącu) obejmują beta-blokery, leki przeciwdepresyjne i leki przeciwpadaczkowe. Jeśli pacjent nie odpowiada na leczenie migreny przewlekłej na co najmniej 3 rodzaje profilaktycznego leczenia farmakologicznego, proponuje się zastosowanie toksyny botulinowej typu A lub najlepszej opieki wspomagającej (leczenie objawów migreny).</p> <p>Dowody z badań klinicznych wskazują, że w przypadku osób, u których nieskuteczne były co najmniej 3 doustne terapie profilaktyczne, erenumab w dawce 140 mg jest skuteczniejszy niż najlepsza terapia wspomagająca w zapobieganiu migrenie przewlekłej lub epizodycznej.</p> <p>Istnieją jedynie pośrednie dowody porównujące erenumab z toksyną botulinową typu A w profilaktyce migreny przewlekłej, które wskazują na dużą niepewność w zakresie wyższej skuteczności erenumabu w porównaniu z toksyną botulinową A.</p> <p>W przypadku przewlekłej migreny szacunki opłacalności różnią się w zależności od tego, jak skuteczny jest erenumab w porównaniu z toksyną botulinową typu A. Zakładając, że erenumab działa tylko tak dobrze, jak toksyna botulinowa typu A, szacunki dotyczące opłacalności są znacznie wyższe niż te, które NICE zwykle przyjmuje jako dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS.</p> <p>W związku z odwołaniem się wnioskodawcy od opublikowanej rekomendacji, NICE ponownie rozważy rolę erenumabu w alternatywnych miejscach ścieżki leczenia przewlekłej migreny, w szczególności po niepowodzeniu leczenia toksyną botulinową lub gdy stosowanie toksyny botulinowej jest przeciwwskazane.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>SMC 2019 (Szkocja)</b>	Profilaktyka migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z bólem w miesiącu	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> (dawka: 70 mg)</p> <p>Erenumab (Aimovig) jest dopuszczony do ograniczonego użytku w NHSScotland.</p> <p>Ograniczenie stosowania: pacjenci z migreną przewlekłą, u których co najmniej trzy wcześniejsze terapie profilaktyczne były nieskuteczne.</p> <p>W badaniach z udziałem pacjentów z epizodyczną i przewlekłą migreną erenumab znacząco zmniejszył liczbę dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo.</p>
<b>ZN 2019 (Holandia)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b></p> <p>Nie zaleca się refundacji erenumabu we wnioskowanych wskazaniach.</p> <p>Zgodnie z opinią Nederlandse Vereniging voor Neurologie (Holenderskie Towarzystwo Neurologiczne) erenumab miałby być stosowany zamiast topiramatu. W związku z brakiem dowodów naukowych bezpośrednio porównujących erenumab z topiramatem, przeprowadzone zostało porównanie pośrednie. Zorginstituut przyjął, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Erenumab ma taką samą wartość terapeutyczną jak topiramatu;</li> <li>▪ Nie stwierdzono różnicy w liczbie dni, przez które pacjenci cierpieli na migreny;</li> <li>▪ Nie stwierdzono różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia poważnych skutków ubocznych ani w liczbie pacjentów przerywających leczenie z powodu działań niepożądanych. Ponadto nie są jeszcze znane długoterminowe potencjalne skutki uboczne erenumabu.</li> </ul> <p>W przypadku równorzędności terapeutycznej technologii ocenianej z technologią refundowaną, objęcie nowego leku refundacją nie może generować dodatkowych kosztów. Warunek ten nie został spełniony, przez co ZN nie zaleca refundacji erenumabu.</p>
<b>HAS 2019 (Francja)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b> (dawka: 70 mg)</p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Aimovig jest umiarkowana tylko u pacjentów z ciężką migreną, z co najmniej 8 dniami z migreną w miesiącu, u których nieskuteczne były co najmniej 2 terapie profilaktyczne i bez zajęcia układu sercowo-naczyniowego (pacjenci po zawale mięśnia sercowego, udarze mózgu, napadzie TIA z niestabilną dławicą piersiową lub po operacji bajpasu wieńcowego).</p> <p>Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Aimovig jest niewystarczająca do objęcia go refundacją u pozostałych pacjentów (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym).</p>
<b>G-BA 2019 (Niemcy)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>W populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprololem, propranololem, flunarazyną, topiramatem, amitryptyliną, kwasem walproinowym lub toksyną botulinową typu A, erenumab wykazuje pewne korzyści kliniczne.</p>
<b>PBAC 2019 (Australia)</b>	Leczenie migreny przewlekłej u pacjentów z brakiem odpowiedzi, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia profilaktycznego co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b> (dawka: 70 mg)</p> <p>Wielkość korzyści klinicznej osiągananej przez pacjentów po zastosowaniu erenumabu oraz założenie o skuteczności nie gorszej od toksyny botulinowej typu A obarczone były niepewnością ponieważ zostały oparte na analizie podgrup pacjentów z badania, w którym stosowana była dawka 140 mg.</p> <p>Zidentyfikowano istotne ograniczenia modelu ekonomicznego. Kosztowa efektywność erenumabu w porównaniu z BSC przy zaproponowanej przez producenta cenie była wysoce niepewna.</p> <p>Spodziewany wpływ refundacji erenumabu na budżet był wysoki i niejasny.</p> <p>(producent złożył w 2019 r kolejny wniosek o ocenę erenumabu, jednak został on wycofany)</p>
<b>PBAC 2018 (Australia)</b>	Leczenie migreny przewlekłej u pacjentów z brakiem odpowiedzi, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia profilaktycznego co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi, którzy nie byli wcześniej leczeni toksyną botulinową typu A	<p>Rekomendacja <b>negatywna</b> (dawka: 70 mg)</p> <p>Brak wystarczającego uzasadnienia dla wnioskowanej linii leczenia erenumabem oraz zawężenia populacji, u których erenumab miałby być stosowany, co w opinii PBAC może doprowadzić do wykluczenia z leczenia podgrup pacjentów, które mogłyby osiągnąć korzyść terapeutyczną.</p> <p>Przeprowadzona analiza podgrup pacjentów, wykorzystana jako podstawa założenia wyższej skuteczności klinicznej erenumabu względem toksyny botulinowej A charakteryzowała się licznymi ograniczeniami, przez co oszacowana efektywność kosztowa była wysoce niewiarygodna.</p>
<b>NCPE 2019 (Irlandia)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej	<p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA, aby ocenić skuteczność kliniczną i opłacalność erenumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p>

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, **NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **SMC** – Scottish Medicines Consortium, **ZN** – Zorginstituut Nederland, **HAS** – Haute Autorité de Santé, **G-BA** – Gemeinsame Bundesausschuss, **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 36. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	■	■	■
Belgia	■	■	■
Bułgaria	■	■	■
Chorwacja	■	■	■
Cypr	■	■	■
Czechy	■	■	■
Dania	■	■	■
Estonia	■	■	■
Finlandia	■	■	■
Francja	■	■	■
Grecja	■	■	■
Hiszpania	■	■	■
Holandia	■	■	■
Irlandia	■	■	■
Islandia	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■
Litwa	■	■	■
Luksemburg	■	■	■
Łotwa	■	■	■
Malta	■	■	■
Niemcy	■	■	■
Norwegia	■	■	■
Portugalia	■	■	■
Rumunia	■	■	■
Słowacja	■	■	■
Słowenia	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■
Szwecja	■	■	■
Węgry	■	■	■
Wielka Brytania	■	■	■
Włochy	■	■	■

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Aimovig [redacted] krajów UE i EFTA (na 31 wskazanych). Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.



## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2020, znak PLR.4600.1748.2019.19.MO (data wpływu do AOTMiT 30.03.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Aimovig, erenumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604 w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Zgodnie z zapisami programu lekowego erenumab ma być stosowany u

### Problem zdrowotny

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu 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.

### Alternatywne technologie medyczne

Według eksperta klinicznego i wytycznych klinicznych alternatywne technologie medyczne stosowane w profilaktyce migreny przewlekłej to kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina, toksyna botulinowa, z czego w Polsce w przedmiotowym wskazaniu refundowana jest amitryptylina. Wytyczne kliniczne wskazują też jako nową opcję terapeutyczną inne przeciwciała monoklonalne – fremanezumab.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego dostarczonego przez wnioskodawcę nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia, tj. dotyczących populacji pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją i brakiem skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego.

Z tego względu do przeglądu systematycznego wnioskodawcy jako główny dowód naukowy włączono jedno pierwotne badań z randomizacją, porównujące skuteczność erenumabu z placebo w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (Tepper 2017). Dodatkowo do przeglądu włączono publikację Ashina 2018a, opisującą wyniki badania Tepper 2017 w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych w oparciu o liczbę wcześniejszych profilaktycznych terapii migreny przewlekłej oraz abstrakty konferencyjne: Tepper 2018a (faza przedłużona badania Tepper 2017), Ashina 2018b (wyniki fazy przedłużonej badania Tepper 2017 w subpopulacjach).

U pacjentów z migreną przewlekłą dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu randomizowanym NCT02066415, zarówno w populacji ogólnej (Tepper 2017) jak i subpopulacji  $\geq 2$  wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018a), zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść erenumabu w zakresie następujących punktów końcowych: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe.

W populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść erenumabu także w zakresie punktu końcowego średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy (brak wyodrębnionych wyników dla subpopulacji).

W fazie przedłużonej badania NCT02066415, badaniu otwartym NCT02174861, u pacjentów przyjmujących erenumab również odnotowano zmniejszenie średniej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, oraz dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe, zarówno w populacji ogólnej (Tepper 2018a), jak i subpopulacji  $\geq 1$  wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018b) – brak danych dla subpopulacji z większą liczbą wcześniejszych linii leczenia.

U pacjentów z migreną przewlekłą dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu randomizowanym NCT02066415, zarówno w populacji ogólnej (Tepper 2017) jak i subpopulacji  $\geq 2$  wcześniejszych nieskutecznych

terapii (Ashina 2018a), zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła  $\geq 50\%$  redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. W badaniu randomizowanym NCT02066415 w grupie erenumabu odsetek tych pacjentów wynosił około 40%, w fazie przedłużonej badania – 67% w populacji ogólnej (Tepper 2018a), 60-63% w subpopulacji  $\geq 1$  wcześniejszych nieskutecznych terapii (Ashina 2018b).

Dla subpopulacji  $\geq 2$  wcześniejszych nieskutecznych terapii dostępne były także wyniki dotyczące  $\geq 75\%$  redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy – w grupie erenumab 140 mg zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów niż w grupie placebo.

W badaniach nie oceniano jakości życia pacjentów.

Wyniki metaanalizy sieciowej (ICER 2018) dla pacjentów z migreną przewlekłą wykazały w przypadku erenumabu 140 mg statystycznie istotną większą redukcją średniej miesięcznej liczby dni, w których: występował migrenowy ból głowy, a także średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe niż w grupie placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, erenumabu 70 mg, topiramatu, toksyny botulinowej.

### Analiza bezpieczeństwa

U pacjentów z migreną przewlekłą w populacji ogólnej dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu Tepper 2017 zaobserwowano statystycznie istotny wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły zaparcia, natomiast niższy odsetek pacjentów u których wystąpiło zapalenie nosogardła. Dla pozostałych raportowanych zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 2% pacjentów nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Wyniki metaanalizy sieciowej (ICER 2018) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną łącznie wykazały w przypadku erenumabu 140 mg statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych niż w przypadku amitryptyliny i placebo, natomiast większe niż w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego raz na kwartał. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, topiramatu, erenumabu 70 mg, galcanezumabu, toksyny botulinowej

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano stosowanie erenumabu z brakiem aktywnego leczenia (BSC/placebo). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Aimovig w miejsce BSC/placebo jest droższe i skuteczniejsze – ICUR wyniósł 69 986,41 zł/QALY w perspektywie NFZ oraz 66 713,30 zł/QALY w perspektywie wspólnej w 10-letnim horyzoncie czasowym analizy (obie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji). Wnioskodawca dodatkowo przeprowadził analizę w perspektywie społecznej – ICUR wyniósł 14 043,18 zł.

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 4 scenariusze. Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł od ok. -60% do ok. +17% w perspektywie płatnika i perspektywie wspólnej: ICUR przyjmował wartości od 28 862 zł/QALY do 81 873 zł/QALY w perspektywie płatnika publicznego oraz od 26 007 zł/QALY do 78 044 zł/QALY w perspektywie wspólnej. W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej erenumabu wyniosło 100% w perspektywie NFZ i wspólnej.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest równy wysokości progu<sup>11</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi [ ] zł w perspektywie NFZ. Oszacowana wartość progowa jest [ ] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z nieprzedstawieniem badań RCT porównujących erenumab z aktywnym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji *jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit .c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to rządowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania* – jak wskazano w rozdz. 3.5 i 3.6 w ocenianym wskazaniu refundowane są produkty

<sup>11</sup> 147 024 zł/QALY

lecnicze zawierające amitryptylinę w dawce 10 mg i 25 mg. Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP w profilaktyce migreny zalecane dawki to 25 –75 mg na dobę (należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg). Przy założeniu najwyższej zalecanej dawki wynoszącej 75 mg oraz że u pacjentów z migreną refundowany będzie produkt leczniczy Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt. (dawkowanie wynosi 3 tabl./doba) oszacowano, że 28-dniowy koszt stosowania (analogiczny jak w przypadku dawkowania produktu leczniczego Aimovig) wynosi 3,02 zł z perspektywy NFZ oraz 15,64 zł z perspektywy wspólnej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted]

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestowała łącznie 3 alternatywne scenariusze.

Przyjęcie wariantu minimalnego dla populacji docelowej [redacted] wiązało się

[redacted] Natomiast uwzględnienie wariantu maksymalnego [redacted]

Jako istotne ograniczenie analizy uznano pominięcie następujących substancji: topiramatu, kwasu walproinowego, amitryptyliny, toksyna botulinowa typu A jako ewentualnej technologii alternatywnej (rozdz. 3.6), ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych.

Kolejnym ograniczeniem stanowi fakt, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej oraz liczby pacjentów włączonych do programu cechują się dużą niepewnością. Wnioskodawca w obliczeniach dotyczących populacji docelowej nie uwzględnił [redacted]

[redacted] Należy też zaznaczyć, że wnioskodawca przyjął [redacted]. Nie przedstawiono wiarygodnych źródeł danych pozwalających na wiarygodne określenie wielkości oraz dynamiki przejmowania udziałów w rynku.

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Należy zwrócić uwagę, że projekt programu lekowego obejmuje populację pacjentów z migreną przewlekłą i równocześnie występującą depresją, jednakże dostępne dowody kliniczne dotyczą szerszej populacji, brak jest danych dotyczących takiej subpopulacji. Również odnalezione wytyczne kliniczne nie wyodrębniają zaleceń dla takiej subpopulacji.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje pozytywne (CADTH 2020, SMC 2019 i G-BA 2019) i 5 rekomendacji negatywnych (NICE 2019, HAS 2019, ZN 2019, PBAC 2019 i PBAC 2018).

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.</p> <p>W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>W związku z tym analizy powinny uwzględniać aktywny komparator. Ponadto, w związku z prowadzoną obecnie przez Agencję oceną wniosku o objęcie refundacją w zbliżonym wskazaniu fremanezumabu (nr 135/2020 w BIP AOTMiT), dodatkowo należy przeprowadzić także porównanie z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP, ze względu na ich zbliżony mechanizm działania i wspólną pozycję w wytycznych klinicznych.</p> <p>W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań:</p> <p><b>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</b></p>	NIE	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie (patrz rozdz. 3.6) Analitycy Agencji podtrzymują argumentację odnośnie konieczności uwzględnienia porównania z aktywnym komparatorem.
<p>II. W ramach analizy klinicznej (AKL):</p> <p>2. AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Niewystarczająco uzasadniono zawężenie prowadzenia profilaktyki migreny do pacjentów ze współistniejącą depresją.</p>	TAK	Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie (patrz rozdz. 4.2.2.1). Według wnioskodawcy: <i>depresja u chorych z migreną jest schorzeniem na które powszechnie zwracano uwagę w prowadzonych badaniach dotyczących występowania i leczenia migreny. Szacunki pokazują że w zależności od nasilenia migreny i stopnia jej chroniczności odsetek chorych, u których występuje depresja waha się od kilku do nawet 20% (u pacjentów z migreną przewlekłą i brakiem skuteczności leczenia profilaktycznego).</i>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>3. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (<b>§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia</b>):</p> <p>Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.</p>	?	<p>Według wnioskodawcy:</p> <p><i>Kryteria programu lekowego zostały skonstruowane zarówno w oparciu o wyniki badania Tepper 2017, aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia profilaktycznego pacjentów z migreną przewlekłą (w tym wytyczne PTBG 2018), doświadczenie kliniczne polskich ekspertów w dziedzinie terapii migreny przewlekłej, jak również aktualną na dzień złożenia wniosku Charakterystyką Produktu Leczniczego Aimovig.</i></p> <p><i>Mając jednocześnie na uwadze ograniczenia budżetowe płatnika publicznego, populacja pacjentów ujęta w proponowanym programie lekowym odzwierciedla grupę chorych z największymi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi, u których spodziewane efekty terapii erenumabem będą największe. Jest to grupa chorych z migreną przewlekłą i depresją, w której zestaw możliwych do zastosowania leków profilaktycznych jest bardzo ograniczony.</i></p> <p><i>Obecność depresji nie stanowiła kryterium wyłączenia z badania Tepper 2017. Pacjenci z depresją byli włączani do tego badania. W trakcie badania zabronione było stosowanie leków przeciwdepresyjnych z jednej grupy – trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptyliny; co stanowi zgodność z kryterium włączenia do programu lekowego – „po potencjalnej nieskuteczności terapii amitryptyliną”) [Tepper 2017, Tepper 2017 – protokół, Tepper 2017 – appendix].</i></p> <p><i>Mając powyższe na uwadze, można przyjąć, że dostarczone dowody są reprezentatywne dla populacji docelowej tj. pacjentów z migreną przewlekłą i depresją.</i></p>
<p>III. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>4. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (<b>§5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia</b>);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (<b>§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia</b>);</p> <p>c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (<b>§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia</b>).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).</p>	NIE	<p>W odpowiedzi na pismo z AOTMiT z dnia 15.07.2020 r., znak OT.4331.13.2020.BK.16, wnioskodawca wskazał, iż zarówno Aimovig, jak i placebo, są stosowane jako „add on” do prowadzonej standardowej terapii migreny, obejmującej m.in. przerywanie napadów przy użyciu leków takich jak: tryptany, niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol. Część z tych leków jest lekami refundowanymi w leczeniu migreny (np. naproksen, ketoprofen, ibuprofen), co znalazło swoje odzwierciedlenie w analizie ekonomicznej (...). Proste leki przeciwbólowe, które są refundowane w Polsce (naproksen, ketoprofen, ibuprofen) były dozwolone i były stosowane w badaniu klinicznym Tepper 2017 w obu grupach pacjentów.</p> <p><i>W świetle Ustawy o refundacji art. 13 ust 3 zachodzi wtedy, kiedy brak jest „randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. W związku z tym, że w analizach HTA przedstawiono randomizowane badanie kliniczne Tepper 2017, dowodzące</i></p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
		<p>wyższości erenumabu (stosowanego wraz ze standardowym leczeniem migreny) nad placebo stosowanym z aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (standardowe leczenie migreny z uwzględnieniem stosowania prostych leków przeciwbólowych) nie zachodzą ww. okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.</p> <p>W opinii AOTMiT przyjęte założenie jest błędne, bowiem jak wielokrotnie wskazywano, że właściwym komparatorem dla erenumabu jest m. in. amitryptylina, która jest obecnie refundowana w ocenianym wskazaniu.</p>

### **13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA**

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie dotyczy

Analiza kliniczna: nie przedstawiono porównania z aktywnym komparatorem.

Analiza ekonomiczna: brak

Analiza wpływu na budżet: nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>ARISE</b>	Dodick DW., et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. <i>Cephalalgia</i> , 2018, 38: 1026–1037.
<b>Ashina 2018a</b>	Ashina M., et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Cephalalgia</i> , 2018, 38: 1611-1621.
<b>Ashina 2018b</b>	Ashina M., et al. Long-term efficacy of erenumab in patients with chronic migraine who failed prior prophylactic treatment. <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2018, 19 (Suppl 1):P44.
<b>Ashina 2019</b>	Ashina M, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. <i>Cephalalgia</i> . 2019 Oct;39(11):1455-1464.
<b>ICER 2018</b>	Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, 2018. <a href="https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Evidence_Report_053118.pdf">https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Evidence_Report_053118.pdf</a>
<b>Lambru 2020</b>	Lambru G., et a. A prospective real-world analysis of erenumab in refractory chronic migraine. <i>J Headache Pain</i> . 2020 Jun 1;21(1):61
<b>LIBERTY</b>	Reuter U., 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. <i>Lancet</i> , 2018, 392: 2280–87.
<b>Ornello 2020</b>	Ornello R., et al. Real-life data on the efficacy and safety of erenumab in the Abruzzo region, central Italy. <i>Headache Pain</i> . 2020 Apr 7;21(1):32.
<b>Scheffler 2020</b>	Scheffler A., et al. Erenumab in highly therapy-refractory migraine patients: First German real-world evidence. <i>J Headache Pain</i> . 2020; 21(1): 84.
<b>STRIVE</b>	Goadsby PJ., et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2017, 377: 2123-32.
<b>Sun 2016</b>	Sun H., et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2016, 15: 382–90.
<b>Tepper 2017</b>	Tepper S., et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i> , 2017, 16: 425–34.
<b>Tepper 2018a</b>	Tepper S., et al. Assessment of the long-term safety and efficacy of erenumab during open-label treatment of subjects with chronic migraine. <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2018, 19 (Suppl 1):P24.
<b>Tepper 2018b</b>	Tepper S., et al. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients with Episodic Migraine with Depression and/or Anxiety. <i>Neurology</i> , 2018, 90 (Suppl 15).
<b>Tepper 2020</b>	Tepper SJ, et al. Long-term safety and efficacy of erenumab in patients with chronic migraine: Results from a 52-week, open-label extension study. <i>Cephalalgia</i> . 2020 May;40(6):543-553.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AHS 2019</b>	American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice.
<b>CADTH 2020</b>	Cadth Common Drug Review CADTH, Canadian Drug Expert Committee Recommendation Erenumab <a href="https://www.cadth.ca/erenumab">https://www.cadth.ca/erenumab</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>EHF 2019</b>	Sacco S., et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2019, 20, 6.



<b>G-BA 2019</b>	Arzneimittel Richtlinie/Anlage XII: Erenumab <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/#beschuesse">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/411/#beschuesse</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>HAS 2019</b>	Commission De La Transparence, Avis 27 février 2019 <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982839/fr/aimovig">https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2982839/fr/aimovig</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>NCPE 2019</b>	National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/erenumab-aimovig/">http://www.ncpe.ie/drugs/erenumab-aimovig/</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>NICE 2020 pathways</b>	Management of migraine (with or without aura). NICE Pathway last updated: 03 June 2020 <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.pdf">https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.pdf</a> [dostęp: 5.08.2020 r.]
<b>NICE 2019</b>	National Institute For Health And Care Excellence, Final appraisal document, Erenumab for preventing migraine <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302/documents">https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302/documents</a> [dostęp: 30.07.2020 r.] <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/committee-papers">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/committee-papers</a> <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/final-appraisal-determination-document">https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/final-appraisal-determination-document</a>
<b>PBAC 2018</b>	Public Summary Document – July 2018 PBAC Meeting, Erenumab <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Erenumab-psd-july-2018">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/Erenumab-psd-july-2018</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>PBAC 2019</b>	Public Summary Document –March 2019PBAC Meeting, Erenumab <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/erenumab-psd-march-2019">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-03/erenumab-psd-march-2019</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>PTBG 2019</b>	Domitrz I., Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. Polski Przegląd Neurologiczny, 2019, 15, B1-B18.
<b>PTBG/PTN 2018</b>	Roźniecki JJ., et al. Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. Polski Przegląd Neurologiczny, 2018, 14, 60-66.
<b>SMC 2019</b>	The Scottish Medicines Consortium, erenumab 70mg solution for injection in pre-filled pen (Aimovig®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]
<b>ZN 2019</b>	Zorginstituut Nederland, GVS-advies erenumab (Aimovig®) voor de behandeling van migraine <a href="https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/06/27/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-migraine">https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2019/06/27/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-migraine</a> [dostęp: 30.07.2020 r.]

#### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Aimovig</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aimovig (data aktualizacji przez EMA: 6.05.2019)
<b>DRG 2016</b>	Wouter van der Pluijm. Migraine: Epidemiology overview. Decision Resources Group, September 2016.
<b>Gfk 2018</b>	Carboni V, Kleebach J, Quintana R. My Migraine Voice. An online Global Patient survey – Poland. Project number: 15217. Gfk, April 2018 (forma: prezentacja PowerPoint, 65 slajdów)
<b>GUS 2018</b>	Główny Urząd Statystyczny. Polska – ludność według płci i roku urodzenia na 31.12.2018. <a href="http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2018_00_04.zip&amp;sys=lud">http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2018_00_04.zip&amp;sys=lud</a> [dostęp: 05.08.2020 r.]
<b>Sanderson 2013</b>	Sanderson JC, Devine EB, Lipton RB, Bloudek LM, Varon SF, Blumenfeld AM, Goadsby PJ, Buse DC, Sullivan SD. Headache-related health resource utilisation in chronic and episodic migraine across six countries. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84: 1309-1317.

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Zał. 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Zał. 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Zał. 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Aimovig stosowanego w programie lekowym „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, [REDACTED], Warszawa 2019
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego