

Rekomendacja nr 55/2020

z dnia 14 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Aimovig (erenumab)

w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”

Prezes Agencji nie rekomenduje 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)” na proponowanych warunkach.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

W wyniku przeglądu systematycznego 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. W związku z powyższym w analizie klinicznej jako główny dowód naukowy uwzględniono jedno badanie RCT, porównujące skuteczność erenumabu z placebo w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (Tepper 2017). Dodatkowo do przeglądu włączono m.in. 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).

Zgodnie z wynikami w odniesieniu do oceny skuteczności 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).

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.

U pacjentów z migreną przewlekłą w populacji ogólnej dla porównania erenumab 140 mg vs placebo w badaniu Tepper 2017 zaobserwowano istotnie statystycznie 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. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, topiramatu, erenumabu 70 mg, galcanezumabu, toksyny botulinowej i placebo.

Główne ograniczenia analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę stanowi kwestia braku porównania z aktywnym komparatorem oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii erenumabem w miejsce BSC z perspektywy płatnika publicznego jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariancie z instrumentem dzielenia ryzyka jak i bez. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Niemniej należy mieć na względzie, że założenia modelu ekonomicznego oparto na wartościach, które wpływają na niepewność oszacowań.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała

Należy zaznaczyć, że przeprowadzone oszacowania nie obejmowały aktywnych komparatorów, a obliczone obciążenia budżetu płatnika publicznego w związku z trudnością oszacowań populacji docelowej obarczone są niepewnością.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne. Większość z nich wskazuje na wątpliwości względem przedstawionych dowodów naukowych, które nie uzasadniają finansowania ww. technologii lekowej ze środków publicznych.

Mając na względzie potencjalną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, finansowanie wnioskowanej technologii można by uznać za zasadne wyłącznie pod warunkiem znaczącej redukcji kosztów leczenia oraz ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka, w którym w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet, pełne finansowanie leczenia dodatkowych pacjentów zostanie podjęte przez wnioskodawcę.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Aimovig, erenumab, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604 – dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [redacted] w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: [redacted], lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca nie przedstawił propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

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 jest bólem głowy występującym 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.

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 (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1 000 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 8,1/1 000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

Odnosząc się do rokowania w migrenie można wskazać, że obecnie istnieje wiele dowodów świadczących o rzadkim występowaniu poważniejszych powikłań migreny. Udary 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. Zgodnie z odnalezionymi informacjami nie wykazano dotąd negatywnego wpływu migreny na funkcje poznawcze osób starszych oraz zwiększonego ryzyka chorób otępiennych.

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych klinicznych i eksperta klinicznego alternatywne technologie medyczne stosowane w profilaktyce migreny przewlekłej stanowią: kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina, toksyna botulinowa. Wśród przeciwciał monoklonalnych, oprócz erenumabu, wytyczne kliniczne jako nową opcję terapeutyczną wskazują fremanezumab oraz galcanezumab.

Należy zaznaczyć, że wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie.

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. Zdrow. poz. 11), obecnie finansowana ze środków publicznych Polsce we wskazaniu obejmującym wskazanie wnioskowane jest amitryptylina w ramach refundacji aptecznej. Amitryptylina 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”.

Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych. Kwas walproinowy, topiramat i toksyna botulinowa są dostępne w Polsce, natomiast fremanezumab jest aktualnie przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbliżonym do ocenianego.

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo). Natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig

Mając na uwadze powyższe, w opinii Agencji, komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej leków wymienionych przez wytyczne kliniczne i ekspertów, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitryptylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Tym samym wybór komparatorów przez wnioskodawcę budzi zastrzeżenia Agencji.

Odnaleziona w trakcie oceny metaanaliza sieciowa ICER 2018 jest dowodem, że porównanie pośrednie z aktywnymi komparatorami jest możliwe. Ponadto, w rekomendacjach refundacyjnych innych krajów Aimovig i leku z tej samej grupy - Ajovy też były aktywne komparatory.

Opis wnioskowanego świadczenia

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 nocyceptywny 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 niedokrwiennych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Aimovig jest on wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.

Oceniane wskazanie jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania rejestracyjnego z uwagi na wskazane kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy 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.

W związku z powyższym do analizy klinicznej 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 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). Poniżej przedstawiono charakterystykę ww. badań:

- NCT02066415 (Tepper 2017, Ashina 2018a – analiza post-hoc subpopulacji) - badanie wieloośrodkowe (69 ośrodków w Europie i Ameryce Płn.), randomizowane, podwójnie zaślepienie. Typ hipotezy: *superiority*. Okres obserwacji: 12 tygodni. Liczba pacjentów: Grupa A: ERE 70 mg. n= 192, Grupa B: ERE 140 mg n = 190, Grupa C: PLC n = 286.
- NCT02174861 (abstrakty konferencyjne Tepper 2018a, Ashina 2018b – analiza post-hoc subpopulacji) - badanie wieloośrodkowe (69 ośrodków w Europie i Ameryce Płn.), otwarte. Okres obserwacji: 52 tygodnie. Liczba pacjentów: Grupa A: ERE 70 mg. n= 350, Grupa B: ERE 140 mg n = 60, Grupa C: ERE 70 mg następnie 140 mg n = 199.

Ponadto 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).

Zgodnie z oceną wnioskodawcy wszystkie badania włączone do analizy klinicznej (Tepper 2017, ARISE, LIBERTY, STRIVE, Sun 2016) charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach wg „*The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias*”.

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, zatem w niniejszej analizie odstępiono od prezentacji wyników publikacji.

W ramach wyszukiwania aktualizacyjnego Agencji odnaleziono pełnotekstową publikację Tepper 2020, opisującą fazę przedłużoną badania Tepper 2017 (w analizie wnioskodawcy opisaną w oparciu o wyniki abstraktów konferencyjnych). Zidentyfikowano także badania dotyczące skuteczności praktycznej, w tym badanie Ornello 2020, do którego włączano pacjentów z niepowodzeniem ≥ 2 wcześniejszych terapii, większość pacjentów stanowili pacjenci z migreną przewlekłą, erenumab stosowany był w dawce 70 mg lub 140 mg, co częściowo odpowiada populacji wnioskowanej, i w związku z tym badanie zostało uwzględnione w niniejszej analizie.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- RD – ang. *risk difference*, różnica ryzyk,
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans,
- MD – ang. *mean difference*, różnica średnich.

Skuteczność

W niniejszej analizie przedstawiono główne wyniki dotyczące wnioskowanej dawki erenumabu, tj. 140 mg. Opis wyników skuteczności ograniczono do badania dotyczącego pacjentów z migreną przewlekłą, zgodnie z wnioskowanym wskazaniem.

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki badań dla następujących punktów końcowych:

Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy

- NCT02066415

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść erenumabu vs PLC w zakresie średniej zmiany liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy:

- ✓ Populacja ogólna w 12 tyg. okresie obserwacji: -6,6 95%CI (-7,39; -5,81) w grupie erenumabu vs -4,2 95%CI (-4,98; -3,42) w grupie PLC; MD = -2,5 95%CI (-3,5; -1,4).
- ✓ Populacja ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii w 12 tyg. okresie obserwacji: -7,0 w grupie erenumabu vs -2,7 w grupie PLC; MD = -4,3 95%CI (-5,8; -2,8).

- NCT02174861

W fazie przedłużonej badania NCT02066415, tj. w badaniu otwartym NCT02174861 u pacjentów przyjmujących erenumab odnotowano zmniejszenie średniej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy:

- ✓ Populacja ogólna: w 40 tyg. okresie obserwacji -9,96 95%CI (-10,91; -9,00); w 52 tyg. okresie obserwacji -10,48 95%CI (-11,52; -9,43).
- ✓ Populacja ≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii: w 40 tyg. okresie obserwacji -8,58 (SE 0,62); w 52 tyg. okresie obserwacji -9,66 (SE 0,65).

Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe

- NCT02066415

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść erenumabu vs PLC w zakresie średniej zmiany liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy:

- ✓ Populacja ogólna w 12 tyg. okresie obserwacji: -4,1 95%CI (-4,69; -3,51) w grupie erenumabu vs -1,6 95%CI (-2,00; -1,20) w grupie PLC; MD = -2,6 95%CI (-3,3; -1,8).
- ✓ Populacja ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii w 12 tyg. okresie obserwacji: -5,4 w grupie erenumabu vs -1,3 w grupie PLC; MD = -4,1 95%CI (-5,3; -3,0).

- NCT02174861

W fazie przedłużonej badania NCT02066415, tj. w badaniu otwartym NCT02174861 u pacjentów przyjmujących erenumab odnotowano zmniejszenie średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe:

- ✓ Populacja ogólna: w 40 tyg. okresie obserwacji -4,59 95%CI (-5,32; -3,85); w 52 tyg. okresie obserwacji -4,97 95%CI (-5,81; -4,13).
- ✓ Populacja ≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii: w 40 tyg. okresie obserwacji -4,93 (SE 0,47); w 52 tyg. okresie obserwacji -5,75 (SE 0,54).

Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy

- NCT02066415

W badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść erenumabu vs PLC w zakresie punktu końcowego średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy (brak wyodrębnionych wyników dla subpopulacji):

- ✓ Populacja ogólna w 12 tyg. okresie obserwacji: -74,5 w grupie erenumabu vs -55,2 w grupie PLC; MD = -19,3 95%CI (-36,7; -1,9).

$\geq 50\%$ redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy

- NCT02066415

W badaniu zaobserwowano istotny statystycznie wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w grupie erenumabu vs PLC:

- ✓ Populacja ogólna w 12 tyg. okresie obserwacji: 77 pacjentów (41%) w grupie erenumabu vs 66 (23%) w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 2,3 razy większa w grupie erenumabu względem PLC, OR = 2,3 95%CI (1,6; 3,5), RD = 0,18 95%CI (0,09; 0,27).
- ✓ Populacja ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii w 12 tyg. okresie obserwacji: 38 pacjentów (41%) w grupie erenumabu vs 20 (14%) w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 4,2 razy większa w grupie erenumabu względem PLC, OR = 4,2 95%CI (2,2; 7,9), RD = 0,27 95%CI (0,15; 0,38).

- NCT02174861

W fazie przedłużonej badania NCT02066415, tj. w badaniu otwartym NCT02174861 odsetek pacjentów przyjmujących erenumab, u których wystąpiła $\geq 50\%$ redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy wynosił:

- ✓ Populacja ogólna: w 40 tyg. okresie obserwacji 126 pacjentów (67%); w 52 tyg. okresie obserwacji 111 (67%).
- ✓ Populacja ≥ 1 wcześniejszych nieskutecznych terapii: w 40 tyg. okresie obserwacji 124 pacjentów (60%); w 52 tyg. okresie obserwacji 109 (63%).

$\geq 75\%$ redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy

- NCT02066415

W badaniu dla subpopulacji ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii, w grupie erenumabu zaobserwowano statystycznie istotnie wyższy odsetek pacjentów niż w grupie placebo.

- ✓ populacja ≥ 2 wcześniejszych nieskutecznych terapii: 20 (22%) pacjentów w grupie erenumabu vs 5(3,5%) w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 8 razy większa w grupie erenumabu względem PLC, OR = 8,0 95%CI (2,8; 23,0), RD = 0,18 95%CI (0,09; 0,27).

Bezpieczeństwo

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki badań dla następujących punktów końcowych:

Przerwanie leczenia w badaniach i zdarzenia niepożądane ogółem

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.

Zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017

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: 8 pacjentów (4,3%) w grupie erenumabu vs 1 (0,4%) w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 12,49

razy większa w grupie erenumabu względem PLC, OR = 12,49 95%CI (1,55; 100,70), RD = 0,18 95%CI (0,00; 0,05).

- niższy odsetek pacjentów, u których wystąpiło zapalenie nosogardła: 3 pacjentów (1,6%) w grupie erenumabu vs 16 (5,7%) w grupie PLC. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była o 73% mniejsza w grupie erenumabu względem PLC, OR = 0,27 95%CI (0,08; 0,94), RD = -0,04 95%CI (-0,07; -0,01).

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.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Wyniki fazy przedłużonej

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

Skuteczność praktyczna i bezpieczeństwo

Wyniki retrospektywnej analizy rejestru pacjentów z migreną (Ornello 2020) wskazują 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 mies. vs 3 mies.). 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, toksyna botulinowa (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 obserwacji od 12 do 26 tygodnia.

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.

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 amitryptyliny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem fremanezumabu, topiramatu, erenumabu 70 mg, galcanezumabu, toksyny botulinowej i placebo.

- 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 upubliczniczonych 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 erenumabem 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 wykazała brak przewagi erenumabu nad topiramatem i toksyną botulinową u pacjentów z migreną przewlekłą w zakresie miesięcznej liczby dni z migreną, stosowania środków doraźnych, przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu

Zestawienie wyników erenumab i fremanezumab

W analizie przedstawiono wyniki metaanalizy badań RCT (N=6 979) dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych: erenumab (6 badań), fremanezumab (4 badania), galcanezumab (3 badania), w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej. Do metaanalizy 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. Zatem przedstawiono wyniki skuteczności badania Silberstein 2017 wyodrębnione w metaanalizie, a także wyniki samej metaanalizy.

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.

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, $\geq 50\%$ redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.

Wyniki metaanalizy nie wykazały istotnych statystycznie różnic w częstości większości zdarzeń niepożądanych pomiędzy 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).

Zgodnie z ChPL Aimovig działania niepożądane występujące bardzo często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$ to: reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, obrzęk i pokrzywka, zaparcie, świąd, skurcze mięśni, reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Na stronach internetowych instytucji monitorujących bezpieczeństwo stosowania produktów leczniczych (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejska Agencja Leków (EMA), Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA)) nie odnaleziono komunikatów i informacji odnoszących się do wnioskowanej technologii.

Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak porównania z aktywnym komparatorem. W ramach przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedynie badania porównujące ocenianą technologię z placebo (BSC);
- 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 ono poparte żadnymi dowodami naukowymi dedykowanymi tej grupie pacjentów, a wydaje się służyć jedynie ograniczeniu liczebności populacji i zmniejszeniu wydatków płatnika;
- brak danych dotyczących jakości życia w badaniach włączonych do przeglądu;
- nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej;
- oceniany wniosek refundacyjny dotyczy tylko maksymalnej dawki erenumabu, tj. 140 mg, a w analizie klinicznej nie uzasadniono, dlaczego nie obejmuje dawki 70 mg.

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

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie przedstawiono propozycji instrumentów dzielenia ryzyka.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

W ramach oceny efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego 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 zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA). Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (BSC/PLC).

Założenia analizy:

- perspektywy: płatnika publicznego (NFZ), wspólna (NFZ+pacjent), społeczna,
- horyzont czasowy: 10 lat,
- uwzględnione koszty: leków w profilaktyce migreny, diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, doraźnego leczenia migreny (koszty hospitalizacji, koszty porady u specjalisty neurologa, koszty leków) oraz koszty pośrednie.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie erenumabu w miejsce braku leczenia profilaktycznego jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, 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.

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, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi ██████████ w perspektywie NFZ. Oszacowana wartość progowa jest ██████████ od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 4 scenariusze:

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

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł od ok. -60% (scenariusz 1.) do ok. +17% (scenariusz 3.) w perspektywie płatnika i perspektywie wspólne. 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.

Ponadto, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej erenumabu wyniosło 100% w perspektywie NFZ i wspólnej.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania erenumabu z aktywnymi komparatorami. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig ma być stosowany

Obliczenia własne Agencji

W związku z przeprowadzeniem przez wnioskodawcę porównania jedynie z BSC/PLC, co uznano za dyskusyjne i co w opinii Agencji stanowi ograniczenie przeprowadzonych analiz, zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii erenumabem oraz topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną i toksyną botulinową typu A, a także fremanezumabem.

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, czterotygodniowy koszt terapii erenumabem wynosi

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 Ministra Zdrowia – 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 nier refundowanych produktów stosowanych w analizowanym wskazaniu (zwłaszcza w zakresie stosowania toksyny botulinowej A).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.);

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

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

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.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji produktu leczniczego Aimovig (erenumab) 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 przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy pacjenta oraz perspektywy społecznej. W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2020-2021). Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [REDACTED].

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

[REDAKTOWANE]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił 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.

Analizowane warianty podstawowy, minimalny i maksymalny różniły się docelową liczbą pacjentów, wynikającą ze zróżnicowania oszacowań epidemiologicznych przyjmowanych w poszczególnych etapach oszacowań populacji docelowej.

Przyjęcie wariantu [REDAKTOWANE] wiązało się [REDAKTOWANE]

Natomiast uwzględnienie wariantu maksymalnego [REDAKTOWANE]

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

Ograniczenia

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

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 [REDAKTOWANE]

Zgodnie z raportem przeprowadzonym przez [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] wiązać [REDAKTOWANE]. Należy też zaznaczyć, że wnioskodawca przyjął [REDAKTOWANE]. 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. Według opinii eksperta klinicznego populacja docelowa, po zawężeniu do pacjentów z nasiloną depresją, może wynieść 7 tys. chorych. Szacunki eksperta klinicznego [REDAKTOWANE]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy, nie przedstawiono propozycji instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Ekspert kliniczny nie zgłosił uwag do zapisów proponowanego programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej przedstawiono propozycje rozwiązań, które pokrywają wzrost wydatków oszacowany w ramach analizy wpływu na budżet.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania, przy czym wyszukiwane zawężono do wytycznych z ostatnich trzech lat z uwagi na fakt, że oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA w 2018 r.:

- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy PTBG 2019 (Polska);
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy PTBG / Polskie Towarzystwo Neurologiczne PTBG/PTN 2018 (Polska);
- European Headache Federation EHF 2019 (Europa);
- American Headache Society AHS 2019 (USA);
- National Institute for Health and Care Excellence NICE 2020 pathways (Wielka Brytania).

W polskich wytycznych PTGB 2019, wskazujących erenumab jako nową opcję terapeutyczną, wskazano, iż 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 najprawdopodobniej wynika z faktu, 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. Natomiast w wytycznych NICE 2020 pathways nie odniesiono się do erenumabu.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także rekomendacje refundacyjne odnoszące do finansowania wnioskowanej technologii w profilaktyce migreny (poniżej przedstawiono wnioski z uzasadnień):

3 pozytywne

- CADTH 2020 – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
Erenumab może zaspokoić niezaspokojone dotychczas potrzeby zdrowotne pacjentów z migreną przewlekłą, u których nieskuteczne było leczenie dwoma lub trzema innymi lekami.
Efektywność kosztowa erenumabu jest nieznaną ze względu na brak wysokiej jakości dowodów porównujących skuteczność erenumabu z innymi terapiami stosowanymi w profilaktyce migreny.
- SMC 2019 – Scottish Medicines Consortium
Erenumab (Aimovig) jest dopuszczony do ograniczonego użytku w NHS Scotland.
Ograniczenie stosowania: pacjenci z migreną przewlekłą, u których co najmniej trzy wcześniejsze terapie profilaktyczne były nieskuteczne.
- G-BA 2019 – Gemeinsame Bundesausschuss

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.

5 negatywnych

- NICE 2019 – National Institute for Health and Care Excellence

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 National Health Service (NHS).

- ZN 2019 – Zorginstituut Nederland

W przypadku założenia równorzędności terapeutycznej technologii ocenianej z technologią refundowaną (topiramatem), objęcie nowego leku refundacją nie może generować dodatkowych kosztów. Warunek ten nie został spełniony, przez co ZN nie zaleca refundacji erenumabu.

- HAS 2019 – Haute Autorité de Santé

Rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Aimovig jest niewystarczająca do objęcia go refundacją zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym.

- PBAC 2019– Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

Zidentyfikowano istotne ograniczenia modelu ekonomicznego. Kosztowa efektywność erenumabu w porównaniu z BSC przy zaproponowanej przez producenta cenie była wysoce niepewna. Spodziewany wpływ refundacji erenumabu na budżet był wysoki i niejasny.

- PBAC 2018– Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

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 korzyści terapeutyczną.

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.

W rekomendacji National Centre for Pharmacoeconomics (NCPE) 2019 zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA, aby ocenić skuteczność kliniczną i opłacalność erenumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę w uwagach do Analizy Weryfikacyjnej, Aimovig [REDACTED]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 08.04.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1791.2019.13.PB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Aimovig, erenumabum, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml, 1, wstrzykiwacz 1 ml, kod EAN: 07613421024604 w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady

Przejrzystości nr 55/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.
2. Raport nr OT.4331.13.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego: »Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)«”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 6 sierpnia 2020 r.