

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.13.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W związku z obowiązującym stanem epidemii wprowadzonym rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie ogłoszenia na obszarze Rzeczypospolitej Polskiej stanu epidemii (Dz. U. z 2020 r., poz. 491 z późn. zm.), w przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikту Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konflikту interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej: Piotr Łobodziński

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

.....

Czego dotyczy DKI⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości

-dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017r., poz. 1844 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017, poz. 1938 z późn. zm.)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie ~~mojego małżonka/ mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu~~⁵:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.),

- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....
.....
.....

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

12 sierpnia 2020 r. Piotr Łobodziński

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

12 sierpnia 2020 r. Piotr Łobodziński

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 3.6. Tabela 11 Ocena wyboru technologii alternatywnej (oraz Rozdz. 4.1.1. Tabela 13 oraz str. 26)</p>	<p>Aimovig®, zgodnie z zapisami Programu Lekowego oraz mając na uwadze wpływ na budżet płatnika, jest rekomendowany w opornej na leczenie farmakologiczne migrenie przewlekłej czyli w grupie chorych, którzy mieli wcześniej zastosowane co najmniej dwa leki w ramach leczenia profilaktycznego. Dla tej populacji są dostępne dane kliniczne (w głównym badaniu Tepper 2017 49% populacji ogólnej stanowili pacjenci, którzy przeszli w przeszłości co najmniej dwie nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego, (Ashina 2018)).</p> <p>W praktyce klinicznej większość pacjentów z migreną i współwystępującą depresją może mieć zastosowane nie więcej niż 2 leki (spośród 4 wymienionych w projekcie Programu Lekowego (PL)), co w pełni uzasadnia wybór placebo jako komparatora.</p> <p>Stosowanie więcej niż dwóch leków w populacji z migreną przewlekłą i współwystępującą depresją jest ograniczone ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeciwwskazania do stosowania u chorych z depresją, która jest kryterium włączenia do PL (topiramát); • przeciwwskazania do stosowania u kobiet w wieku reprodukcyjnym, stanowiących ponad 50% populacji z migreną przewlekłą (kwas walproinowy, topiramát, toksyna botulinowa) • liczne możliwe interakcje lekowe z leczeniem współtowarzyszących chorób (np. cukrzyca, nadciśnienia tętniczego) lub przeciwwskazaniami (np. choroba niedokrwienna serca) <p>oraz</p> <ul style="list-style-type: none"> • brakiem refundacji i wysokim kosztem terapii na rynku prywatnym (toksyna botulinowa typu A, Botox). <p>Powyższe ograniczenia wynikają zarówno z analizy dostępnych wytycznych klinicznych (m.in. wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego 2018; PTBG 2018) jak i charakterystyk 4 produktów leczniczych (ChPL) wymienionych w projekcie Programu Lekowego (PL).</p> <p>Projekt programu lekowego i warunki kwalifikacji powstały przy ścisłej współpracy z ekspertami klinicznymi zajmującymi się realną praktyką leczenia migreny.</p> <p>Program lekowy jest odpowiedzią na ograniczoną skuteczność leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej (topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa) oraz ograniczenia w ich stosowaniu.</p> <p>Według ekspertów, większość pacjentów kwalifikujących się do programu realnie będzie w stanie przejść maksymalnie dwie próby leczenia profilaktycznego. Obecnie samo leczenie profilaktyczne jest w praktyce rzadko stosowane z uwagi na m.in. obawy lekarzy związane z działaniami niepożądanymi opisywanych poniżej leków. Zgodnie z opinią eksperta</p>

klinicznego, przytaczaną w analizie weryfikacyjnej, nie ma w leczeniu migreny tzw. linii leczenia – stosuje się leczenie zindywidualizowane, to jest dobór farmakoterapii w zależności od wieku, współchorobowości, działań niepożądanych, interakcji lekowych różnych leków (jak poniżej).

Można wymienić następujące ograniczenia w stosowaniu leczenia profilaktycznego lekami z grupy wskazywanej w PL:

- Topiramát – podstawowy lek stosowany w I linii profilaktyki migreny przewlekłej jest przeciwwskazany u pacjentów z depresją (kryterium kwalifikacji do programu lekowego). Pogarsza przebieg depresji i 3-krotnie zwiększa ryzyko samobójstwa (tzw. działanie prodepresyjne). Dodatkowo jego stosowanie jest ograniczone w populacji kobiet w wieku rozrodczym, gdyż prowadzi do zwiększonego ryzyka wad rozwojowych płodu. Kobiety w wieku rozrodczym stanowią ponad połowę populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Stosowanie topiramatu jest też ograniczone u pacjentów z cukrzycą typu II (interakcje z metforminą – podstawowym lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu II).
- Kwas walproinowy – nie jest zarejestrowany do stosowania w migrenie. Nie jest refundowany w tym wskazaniu. Nie ma możliwości stosowania kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym (stanowiących ponad 50% populacji z migreną przewlekłą).
- Amitryptylina – stosowana w II linii profilaktyki migreny (ze względu na słabsze dowody skuteczności) jest przeciwwskazana u pacjentów z chorobą niedokrwinną serca i kobiet w ciąży. Sama stanowi lek antydepresyjny, ale jej stosowanie ogranicza stosowanie innych, podstawowych grup leków stosowanych w terapii depresji, co może utrudnić skuteczne leczenie tego schorzenia.

Należy również zaznaczyć, że amitryptylina jest stosunkowo starym, nie najlepiej tolerowanym i coraz rzadziej stosowanym lekiem. Pomimo niskiej ceny, stosowana jest przez znikomą liczbę chorych (zgodnie z danymi NFZ – 2%) i nie stanowi tym samym realnej praktyki klinicznej w leczeniu migreny. Ponadto odnosząc się do wyników metaanalizy sieciowej ICER 2018 (Rys. 3, AWA str. 32), wnioskowany erenumab w dawce 140 mg wykazuje istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych niż w przypadku amitryptyliny. Z tego też powodu amitryptylina nie stanowi naturalnego komparatora dla zastosowania erenumabu.

- Toksyna botulinowa typu A – ze względu na wysokie koszty terapii jakie musi ponosić pacjent (4-krotność miesięcznego minimalnego wynagrodzenia za pracę netto w Polsce w 2020 roku) nie stanowi realnie dostępnej opcji terapeutycznej.

W realnej praktyce zamienita większość pacjentów z migreną i współwystępującą depresją może mieć zastosowane nie więcej niż 2 leki profilaktyczne (spośród 4 wymienionych w projekcie programu lekowego), co w pełni uzasadnia wybór placebo jako komparatora.

<p>Tabela 36 str. 56 Warunki objęcia refundacją w innych państwach</p>	<p>Erenumab jest obecnie refundowany w 15 spośród 31 krajów UE/EFTA, a także w Szkocji. Refundacja w migrenie przewlekłej dotyczy 5 krajów (Dania, Islandia, Szwecja, Norwegia i Szkocja).</p>
---	---

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

<p>Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)</p>	<p>Uwagi</p>
<p>Brak porównania z aktywnym komparatorem</p>	<p>j.w.</p>
<p>Rozdz. 4.1.1. Tabela 13 oraz str. 35 Nie odnaleziono badań z wyodrębnionymi wynikami dla wnioskowanej populacji</p>	<p>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.</p> <p>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. Zawężenie wskazania refundacyjnego do pacjentów z migreną i współistniejącą depresją zostało zaproponowane przez klinicystów w trakcie dyskusji nad optymalnymi warunkami programu lekowego.</p> <p>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 zbieżność z kryterium włączenia do programu lekowego – „po potencjalnej nieskuteczności terapii amitryptyliną”) [Tepper 2017, Tepper 2017 – protokół, Tepper 2017 - appendix]. Zależność pomiędzy migreną, a depresją jest silna i dwukierunkowa, tzn. współwystępowanie depresji sprzyja wzrostowi częstości napadów migreny, 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</p>

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536 z późn. zm.)

	<p>przypadku pacjentów z depresją występuje ponad trzykrotnie większe ryzyko występowania migrenowego bólu głowy (OR = 3,4; 95% CI: 1,4; 8,7) [Breslau 2003].</p> <p>Zgodnie z wynikami polskiej części międzynarodowego badania My Migraine Voice (n=408; Gfk 2018, Martelletti 2018), depresja występuje u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2% pacjentów z migreną i brakiem leczenia profilaktycznego, • 13% pacjentów z migreną i skuteczną pierwszą linią leczenia profilaktycznego, • 20% pacjentów z migreną i brakiem skuteczności jednej linii leczenia profilaktycznego, • 22% pacjentów z migreną i brakiem skuteczności dwóch lub więcej linii leczenia profilaktycznego. <p>Mając powyższe na uwadze, można przyjąć, że dostarczone dowody są reprezentatywne dla populacji docelowej tj. pacjentów z migreną przewlekłą i depresją.</p>
<p>str. 35 Nie uzasadniono, dlatego wniosek nie obejmuje dawki 70 mg</p>	<p>Jak zapisano w ChPL, stosuje się następujące dawki preparatu Aimovig®: 70 mg lub 140 mg (jedna dawka) podawana co 4 tygodnie. Zgodnie z wynikami badań klinicznych większe korzyści przynosi jednak zastosowanie dawki 140 mg, przy jednocześnie akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.</p> <p>Analiza skuteczności: W analizie klinicznej wykazano istotne różnice w efektywności erenumabu w obydwu dawkach względem placebo w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych, za wyjątkiem średniej zmiany miesięcznej liczby godzin z bólem głowy w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg.</p> <p>Średnia zmiana liczby dni z migreną: W 12 tygodniu badania, na koniec fazy podwójnie zaślepionej, stosowanie erenumabu pozwoliło zredukować średnią liczbę dni, w których występował migrenowy ból głowy o średnio 6,6 (SD = 5,5) dnia w obydwu grupach (erenumab 70 mg oraz 140 mg), w porównaniu do 4,2 (SD = 6,7) dnia w grupie placebo (MD = 2,5; 95% CI: -3,5; -1,4; p<0,0001). Na koniec fazy przedłużonej tj. w 52 tygodniu zaobserwowano dalszą redukcję średniej liczby dni z migrenowym bólem głowy. W grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg odnotowano redukcję o -8,49 (95% CI: 9,35; -7,63), a w dawce 140 mg redukcję o -10,48 dni (95% CI: -11,52; -9,43).</p> <p>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy Podczas 12-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej wykazano znamienne wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% redukcję liczby dni z napadami migrenowymi w grupach otrzymujących erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg, w których 50% redukcję zaobserwowano odpowiednio u 40% i 41% pacjentów, względem grupy placebo, gdzie 50% redukcję osiągnęło 23% pacjentów (odpowiednio: OR = 2,2; 95% CI: 1,5; 3,3; p = 0,0001 oraz OR = 2,3; 95% CI: 1,6; 3,3; p = 0,0001). Wyniki fazy przedłużonej wskazują na dalszy wzrost odsetka pacjentów raportujących co najmniej 50% redukcję wraz z wydłużeniem czasu terapii, który w 52 tygodniu badania wyniósł 53% w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 67% wśród pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg. W grupie przyjmującej większą dawkę erenumabu odnotowano wyższy odsetek</p>

oraz szybszą dynamikę wzrostu w porównaniu do grupy przyjmującej erenumab w niższej dawce.

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

Podczas fazy podwójnie zaślepionej badania zaobserwowano znamiennej różnicę w ocenianym punkcie końcowym między grupą przyjmującą erenumab w dawce 70 mg, w której zaobserwowano redukcję o 3,5 (SD = 4,1) dnia oraz grupą erenumabu w dawce 140 mg, gdzie odnotowano redukcję o 4,1 (SD = 4,1) dnia, a grupą placebo, w której pacjenci raportowali redukcję o 1,6 (SD = 3,4) dnia (odpowiednio erenumab 70 mg: MD = -1,9; 95% CI: -2,6; -1,1; $p < 0,0001$ oraz erenumab 140 mg: MD = -2,6; 95% CI: -3,3; -1,8; $p < 0,0001$). Na koniec fazy przedłużonej wykazano dalszą redukcję liczby dni, w których niezbędne było przyjmowanie specyficznych leków przeciwbólowych, która wyniosła średnio 5,05 dnia (95% CI: -5,76; -4,34) w grupie erenumabu 70 mg oraz 4,97 dnia (95% CI: -5,81; -4,13) w grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg.

Średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy

W grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg zaobserwowano średnią redukcję o 65 godzin, która w porównaniu do grupy placebo, w której odnotowano redukcję o 55 godzin, nie była istotna statystycznie (MD = -9,5; 95% CI: 27,0; 7,9; $p = 0,2833$). Z kolei, w przypadku pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg, u których odnotowano redukcję o średnio 75 godzin, różnica względem grupy placebo była znamiennej (MD = -19,3; 95% CI: -36,7; -1,9; $p = 0,0296$).

Analiza bezpieczeństwa:

Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane

W badaniu Tepper 2017 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowało 44%, 47% oraz 39% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg, erenumab w dawce 140 mg oraz placebo. Nie zaobserwowano znamienych różnic między powyższymi grupami zarówno w badaniu Tepper 2017 jak i w metaanalizie wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa badań.

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów przyjmującą erenumab w dawce 70 mg, a pacjentami przyjmującymi placebo w występowaniu raportowanych zdarzeń niepożądanych. Z kolei, przypadku porównania populacji pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg i pacjentów przyjmujących placebo odnotowano znamienne różnice w częstości występowania części zdarzeń niepożądanych: zapalenia nosogardła oraz zaparcia.

Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane

W badaniu Tepper 2017 poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,2% i 1,1% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg, a w grupie placebo - 2,5% pacjentów. Zaobserwowane w badaniu Tepper 2017 różnice nie były istotne statystycznie, podobnie jak wynik metaanalizy wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa badań.

Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

	W badaniu Tepper 2017 czterech pacjentów zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych: dwóch w grupie erenumabu 140 mg (1,1%) oraz dwóch w grupie placebo (0,7%). Różnica w odsetku pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych była nieistotna statystycznie zarówno w grupie erenumabu 70 mg jak i erenumabu 140 mg w porównaniu z placebo.
Tabela 22 str. 34 Przytoczono wyniki skuteczność erenumabu w dawce 70 mg	W Tabeli 22 przytoczono dane z metaanalizy Alasa 2020, w której zaprezentowano wyniki erenumabu w dawce 70 mg, czyli niezgodnej z wnioskowanym wskazaniem. Odnosząc się z kolei do metaanalizy sieciowej ICER 2018 (Rys. 1 i 2, AWA str. 31) wyniki dla erenumabu w dawce 140 mg są korzystniejsze (względem placebo) niż wyniki dla fremanezumabu (średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy; średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe).

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 5.2.2. str. 39 (oraz Rozdz. 5.3 Tabela 27, Rozdz. 5.3.1. str. 41, Rozdz. 5.4. str. 43)</p> <p>W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji</p>	<p>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 (patrz Analiza ekonomiczna, rozdz. 2.7.3, aneks 7.7). 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>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 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>Warto również zaznaczyć, że amitryptylina, wskazywana przez analityków Agencji, nie będzie stanowić naturalnego komparatora dla erenumabu z uwagi na bardzo niski odsetek jej zastosowania (zgodnie z danymi NFZ – 2%) przy stosunkowo niskiej cenie. Nie stanowi ona zatem praktyki klinicznej w leczeniu depresji. Ponadto odnosząc się do wyników metaanalizy sieciowej ICER 2018 (Rys. 3, AWA str. 32), wnioskowany erenumab w dawce 140 mg wykazuje istotnie mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu do amitryptyliny.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdz. 6.3. Tabela 33 oraz str. 49 Liczebność populacji docelowej</p>	<p>Subpopulacja pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania leków: topiramatu, kwas walpropionowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A wg Wnioskodawcy stanowić będzie bardzo małą grupę chorych z uwagi na fakt, że musiałaby to być populacja, w której przeciwwskazania występowałyby dla wszystkich spośród 4 wymienionych leków, uniemożliwiając tym samym zastosowanie innego leku z grupy (innymi słowy przeciwwskazania te nie nakładałyby się na siebie zwiększając taką subpopulację).</p> <p>Z kolei pacjenci, u których nie zastosowano profilaktyki również będą stanowić małą grupę, ponieważ byłiby to chorzy, którzy nie tolerują możliwych do zastosowania leków w ramach leczenia profilaktycznego (subpopulacja wspomniana wyżej), lub też są to pacjenci, u których do tej pory jeszcze nie zastosowano leczenia profilaktycznego, ale tym samym nie będą oni mogli mieć jeszcze zastosowanego leczenia erenumabem (zgodnie z kryteriami włączenia do PL) i nie będą przez to stanowili populacji docelowej.</p> <p>Podsumowując obie wspomniane w AWA subpopulacje będą stanowiły niewielką grupę chorych i nie wpłyną w istotny sposób na wielkość populacji docelowej.</p> <p>Wnioskodawca wskazał na niepewność oszacowań dotyczących odsetka pacjentów włączanych do programu lekowego. Odsetki te oparto na analizach rynkowych przeprowadzonych przez podmiot odpowiedzialny uwzględniając przy tym, że ograniczona liczba lekarzy i ośrodków specjalizujących się w diagnostyce i terapii migreny przewlekłej wpłynie na spowolnienie włączania pacjentów do programu lekowego. Wspomniano również o dodatkowych czynnikach ograniczających tempo kwalifikacji pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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). <p>Należy również wspomnieć, że migrena przewlekła ma niełatwą, ewoluującą definicję, co ma wpływ na ograniczenie tempa kwalifikacji pacjentów do leczenia profilaktycznego.</p>
<p>Rozdz. 6.3. Tabela 33 Wybór technologii opcjonalnej</p>	<p>Uwaga opisana w pierwszej Tabeli.</p>

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.