

INAR

A CERTARA COMPANY

Produkt leczniczy **AJOVY®**
(**fremanezumab**) w leczeniu
profilaktycznym migreny

Instytut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

– analiza
ekonomiczna

Kraków,



SPIS TREŚCI

	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
STRESZCZENIE	6
1. ANALIZA EKONOMICZNA	8
1.1. METODYKA	8
1.1.1. Cel analizy	8
1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego	8
1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej	10
1.1.4. Perspektywa	10
1.1.5. Horyzont czasowy	11
1.1.6. Dyskontowanie	11
1.1.7. Technika analityczna	11
1.1.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®	12
1.2. MODEL DECZYJNY	13
1.2.1. Opis modelu	13
1.2.2. Główne założenia modelu	15
1.2.3. Walidacja modelu	17
1.3. PARAMETRY MODELU	17
1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu	17
1.3.2. Modelowanie dni z migreną w miesiącu	18
1.3.2.1. Model dwumianowy beta	19
1.3.2.2. Ujemny model dwumianowy	19
1.3.2.3. Wybrany model	19
1.3.3. Wyjściowe rozkłady dni z migreną	20
1.3.4. Modelowanie zmian dni z migreną w miesiącu	21
1.3.4.1. Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu	21
1.3.4.2. Zmiana dni z migreną w PLC+BSC	21
1.3.4.3. Rozkłady MMD	22
1.3.5. Ocena odpowiedzi	22
1.3.5.1. Metaanaliza sieciowa	22
1.3.5.2. Włączenie wskaźników odpowiedzi do modelu	23
1.3.5.3. Odsetek odpowiedzi wprowadzony do modelu	24
1.3.6. Skuteczność długoterminowa	24
1.3.7. Przerwanie leczenia	24
1.3.8. Śmiertelność	24
1.3.9. Dane dotyczące kosztów	25
1.3.9.1. Koszt produktu leczniczego AJOVY®	25
1.3.9.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego	26
1.3.9.3. Pozostałe koszty w modelu i zużyte zasoby	28
1.3.10. Współczynnik <i>compliance</i>	30
1.3.11. Użyteczności	30
1.4. PODSUMOWANIE ZAŁOŻEŃ ANALIZY	32
1.5. USTAWOWA WYSOKOŚĆ PRUGU KOSZTU UZYSKANIA DODATKOWEGO ROKU ŻYCIA SKORYGOWANEGO O JAKOŚĆ	34

1.6. PRZEGLĄD ANALIZ EKONOMICZNYCH	34
1.7. ZESTAWIENIE PARAMETRÓW WEJŚCIOWYCH MODELU.....	35
1.8. ZESTAWIENIE KOSZTÓW I KONSEKWENCJI	37
1.9. WYNIKI ANALIZY UŻYTECZNOŚCI KOSZTÓW	38
1.9.1. Analiza podstawowa.....	38
1.9.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa.....	39
1.9.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości.....	39
1.9.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości	42
1.10. OGRANICZENIA I DYSKUSJA	46
1.10.1. Ograniczenia analizy	46
1.10.2. Dyskusja i wnioski.....	47
2. ZAŁĄCZNIKI	50
2.1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA ANALIZ EKONOMICZNYCH.....	50
2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych	51
2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.....	52
2.2. STRATEGIA WYSZUKIWANIA UŻYTECZNOŚCI	52
2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności	52
2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności	53
2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności	54
2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności	54
2.3. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ DODATKOWYCH DOTYCZĄCYCH ŚMIERTELNOŚCI	55
2.4. PRAWDOPODOBIENSTWA ZGONU W POPULACJI OGÓLNEJ.....	55
2.5. DOSTĘPNE TRYPTANY W POLSCE	56
2.6. KALKULACJA KOSZTÓW UTRACONEJ PRODUKTYWNOŚCI.....	57
3. PIŚMIENNICTWO	58
4. SPIS TABEL	61
5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW	63

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CGRP	Peptyd pochodny genu kalcytoniny (ang. <i>Calcitonin gene-related peptide</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
EF	Ocena emocji wynikających z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie (ang. <i>emotional function</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
MMD/MMDs	Liczba dni z migreną w miesiącu (ang. <i>monthly migraine days</i>)
MSQ	Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny (ang. <i>Migraine Specific Quality of life Questionnaire</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NMA	Metaanaliza sieciowa (NMA, ang. <i>network meta-analysis</i>)
OWSA	Jednokierunkowa analiza wrażliwości (ang. <i>one-way sensitivity analysis</i>)
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PL	Program lekowy
PLC	Placebo
PSA	Analiza probabilistyczna (ang. <i>probabilistic sensitivity analysis</i>)
RP	Ocena wpływu migreny na nie-możność pełnienia ról społecznych (ang. <i>role preventive</i>)
RR	Ocena wpływu migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (ang. <i>role restrictive</i>)
tyg.	Tydzień
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym migreny

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Metodyka i założenia

Analizę ekonomiczną przeprowadzono zgodnie z Wytycznymi przeprowadzania oceny technologii medycznych oraz z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA.

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [28] oraz analizą efektywności klinicznej [27]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiający cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja docelowa, zgodnie z opisem projektowanego programu lekowego [35] obejmuje pacjentów [REDACTED]

[REDACTED] w którym porównano opłacalność stosowania produktu leczniczego AJOVY® + doraźne metody leczenia ostrych napadów migreny (fremanezumab + BSC) z brakiem leczenia profilaktycznego (placebo + doraźne metody leczenia ostrych napadów migreny; PLC+BSC) w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) w 5-letnim horyzoncie czasowym. 5-letni horyzont czasowy jest wystarczający do odzwierciedlenia wszystkich znaczących różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy porównywanymi interwencjami.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Terapia fremanezumabem będzie dostępna w ramach programu lekowego, a zatem koszty leczenia poniesione zostaną przez płatnika publicznego, bez konieczności współpłacenia ze strony świadczeniobiorców (pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano wyniki analizy uzyskane przy przyjęciu perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty pośrednie, mając na uwadze wpływ migreny na utratę produktywności przez chorych oraz koszty ponoszone z perspektywy pacjenta (koszty tryptanów stosowanych w leczeniu doraźnym ostrych napadów migreny).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym oraz koszty stanów zdrowia.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości: deterministyczną oraz probabilistyczną.

Wyniki analizy

W przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania fremanezumab+BSC vs PLC+BSC wskazują, że stosowanie fremanezumabu+BSC pozwala na uzyskanie 2,65 [REDACTED], 3,05 [REDACTED] oraz 2,78 [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast PLC+BSC wiąże się z uzyskaniem 2,33 [REDACTED], 2,75 [REDACTED] oraz 2,47 [REDACTED] lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W 5-letnim horyzoncie czasowym terapia z udziałem fremanezumabu + BSC wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi 0,32 [REDACTED], 0,30 [REDACTED] oraz 0,31 [REDACTED] QALY).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania fremanezumabu+BSC w porównaniu brakiem leczenia profilaktycznego (PLC+BSC) wyniósł w wariancie z RSS wnioskowanym dla produktu leczniczego AJOVY®:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

natomiast w wariancie bez RSS:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wartości współczynników ICUR są znacząco niższe od wysokości progu wynoszącego 147 024 PLN/QALY, zatem **fremanezumab jest opłacalną technologią medyczną** w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego.

Wnioski końcowe

Migrena jest przewlekłą, ujawniającą się okresowo chorobą charakteryzującą się nawracającym, silnym, pulsującym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne pod postacią nudności, wymiotów, nadwrażliwości na hałas i światło. Między napadami bólu nie pojawiają się żadne dolegliwości. Choroba występuje przez większą część życia, ze zmienną indywidualną częstotliwością. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomiczne, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki. Celem leczenia profilaktycznego jest redukcja częstości, nasilenia, czasu trwania napadów oraz niesprawności będącej ich konsekwencją.

Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego przedstawionym w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku AJOVY® [2] „wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstawania bólów głowy z odbicia”.

Umożliwienie dostępu do produktu leczniczego AJOVY® w ramach wnioskowanego programu lekowego, wpłynie pozytywnie na poprawę efektywności leczenia profilaktycznego migreny oraz będzie stanowić szansę podwyższenia jakości życia, która niewątpliwie w sposób pozytywny może rzutować na przebieg choroby przynosząc tym samym dodatkowe korzyści zdrowotne w analizowanej grupie pacjentów.

1. ANALIZA EKONOMICZNA

1.1. Metodyka

1.1.1. Cel analizy

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w celu oceny opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted]

PICO	
Populacja	[redacted]
Interwencja	Leczenie profilaktyczne produktem leczniczym Ajovy® – roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL wraz z leczeniem doraźnym ostrych napadów migreny rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC, ang. <i>best supportive care</i> (Fremanezumab + BSC)
Komparatory	Brak leczenia profilaktycznego - placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC, ang. <i>best supportive care</i> (PLC+BSC)
Efekty zdrowotne	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>Quality Adjusted Life Years</i> , QALY)

Efektywność kosztów i wyników zdrowotnych fremanezumabu (AJOVY®) oceniono metodą analizy kosztu-żyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*). Porównywanymi strategiami terapeutycznymi był fremanezumab stosowany w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce wraz z BSC oraz PLC+BSC.

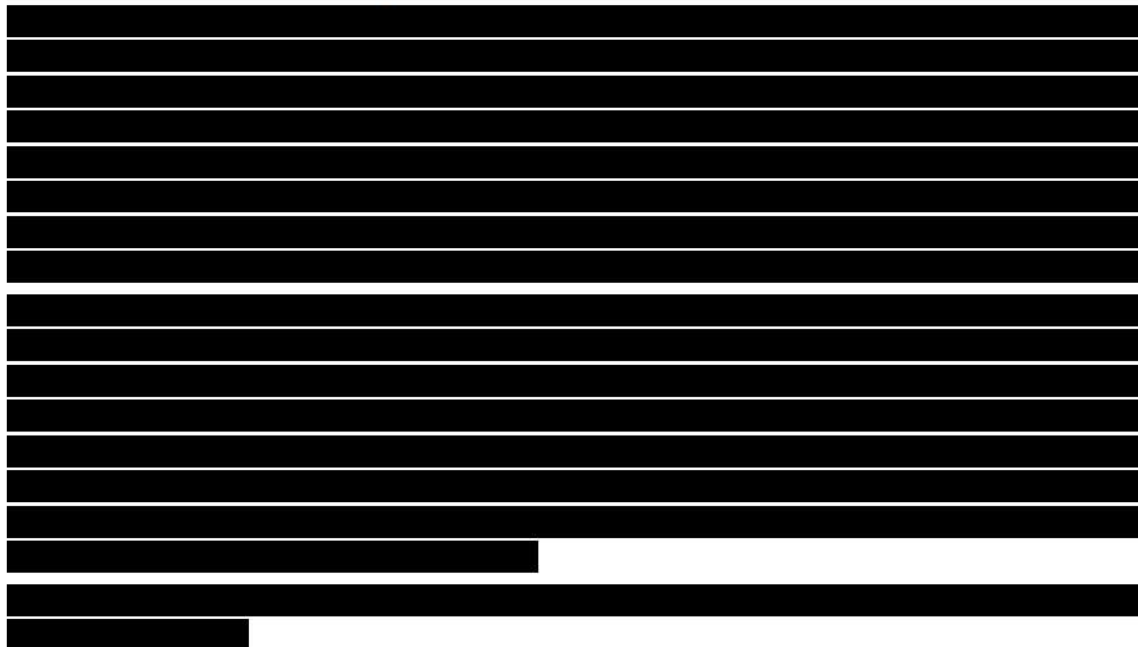
Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

1.1.2. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Ocena farmakoekonomiczna poprzedzona została analizą problemu decyzyjnego [28] oraz analizą efektywności klinicznej [27]. Problem decyzyjny zdefiniowano poprzez schemat PICO, przedstawiając cztery kluczowe zagadnienia determinujące metodykę przeprowadzenia niniejszej analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*), efekty (ang. *outcomes*).

Populacja (P)

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego AJOVY® [9] jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.



Interwencja (I)

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy AJOVY® (fremanezumab), dostępny w postaci roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce (225 mg, 1 ampułko-strzykawka).

Leczenie fremanezumabem powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny.

Dostępne są dwie opcje dawkowania:

- 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc), lub
- 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał).

Szczegółowy opis interwencji znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [28].

Zgodnie z aktualnym Obwieszczenie Ministra Zdrowia [33] aktualnie lek AJOVY® nie jest refundowany.

Komparator (C)

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] analiza ekonomiczna polega na porównaniu ocenianej technologii medycznej pod względem kosztów i wyników zdrowotnych z odpowiednimi komparatorami wyłonionymi w analizie problemu decyzyjnego. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który **w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną**.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [37].

Mają na uwadze zakres wskazania refundacyjnego obejmujący zastosowanie fremanezumabu [REDACTED] [REDACTED] wytyczne postępowania terapeutycznego, finansowanie terapii ze środków publicznych w Polsce, jak również zidentyfikowane dowody naukowe, jako właściwy komparator dla produktu leczniczego należy rozważyć brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC, ang. *best supportive care*). W dalszej części analizy wybrany komparator zdefiniowano jako PLC+BSC.

W raporcie AOTMiT opracowanym na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny jako jedyną dostępną technologię alternatywną również przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC) [2].

Szczegółowe uzasadnienie wyboru komparatora przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [28].

Efekty (O)

Miarę efektów zdrowotnych w analizie stanowią lata życia skorygowane o jakość (ang. *Quality Adjusted Life Year*, QALY), obliczone w oparciu o prawdopodobieństwo wystąpienia uwzględnionych w modelu decyzyjnym zdarzeń klinicznych oraz o miary użyteczności poszczególnych stanów zdrowotnych.

Podstawowy wynik analizy, tj. współczynnik koszty-użyteczność ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) wyraża koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jego jakość (QALY).

1.1.3. Zdefiniowanie strategii analitycznej

W oparciu o wytyczne HTA opracowane przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1] przewiduje się dwie strategie przeprowadzenia analizy ekonomicznej technologii medycznej:

- Opracowanie analizy ekonomicznej *de novo* w oparciu o wnioski przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego oraz wyniki analizy klinicznej;
- Dostosowanie istniejącej – w przypadku, gdy dostępna jest opracowana wcześniej analiza ekonomiczna badająca rozważany problem zdrowotny, możliwe jest wykorzystanie takiej analizy w formie dostosowanej do aktualnych lokalnych uwarunkowań przygotowanego raportu HTA.

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z analizą problemu decyzyjnego [28] oraz analizą kliniczną [27].

1.1.4. Perspektywa

Zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych [37] analizę ekonomiczną należy przeprowadzić w dwóch wariantach:

- Z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ),
- Z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy.

Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników nie została

uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA [1]). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano wyniki analizy uzyskane przy przyjęciu perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty pośrednie, mając na uwadze wpływ migreny na utratę produktywności przez chorych oraz koszty ponoszone z perspektywy pacjenta (koszty tryptanów stosowanych w leczeniu doraźnym ostrych napadów migreny).

1.1.5. Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 5-letniego horyzontu czasowego. W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy (1 rok, 2 lata, 5 lat, 10 lat i horyzont dożywotni). Biorąc pod uwagę zapisu dotyczące czasu leczenia w proponowanym programie lekowym oraz niepewność oszacowań w długim okresie 5-letni horyzont czasowy jest wystarczający do odzwierciedlenia wszystkich znaczących różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy metodami leczenia (założenie to jest zgodne z wytycznymi AOTMiT [1]).

Dłuższy horyzont czasowy uznano za nieodpowiedni ze względu na naturalne wahania migreny w czasie; nie było możliwe uwzględnienie naturalnych zmian w ramach modelu, ponieważ brak jest wystarczających danych, na których można by było oprzeć modelowanie. Ponadto, wydarzenia życiowe, takie jak menopauza, mogą mieć znaczący wpływ na częstotliwość migreny [25]. To sprawia, że modelowanie migreny w dłuższych horyzontach czasowych jest bardzo trudne i może prowadzić do znacznych niepewności oszacowań.

1.1.6. Dyskontowanie

W analizie podstawowej, uwzględniono roczne stopy dyskontowe na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych [1, 37]. W ramach analizy wrażliwości testowano dyskontowanie na poziomie 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz z *Wytycznymi HTA*.

1.1.7. Technika analityczna

Według *Rozporządzenia w sprawie wymagań minimalnych* [37] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość) lub, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności, analizy kosztów-efektywności (koszt uzyskania dodatkowego roku życia). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (wynik w postaci kosztu inkrementalnego).

W zidentyfikowanych w ramach analizy efektywności klinicznej [27] badaniach klinicznych odnotowano istotne statystycznie wyniki na korzyść fremanezumabu+BSC vs placebo+BSC. Z tego względu w niniejszej analizie ekonomicznej przeprowadzono modelowanie przebiegu choroby wykorzystując skonstruowany model ekonomiczny w którym porównano opłacalność stosowania produktu leczniczego AJOVY® z brakiem leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny) w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA). Wynikiem przeprowadzonej analizy użyteczności kosztów (CUA) jest inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ICUR (ang. *Incremental Cost-Utility Ratio*) obliczony według wzoru:

$$ICUR = \frac{Koszt_{\text{technologia oceniana}} - Koszt_{\text{technologia opcjonalna}}}{QALY_{\text{technologia oceniana}} - QALY_{\text{technologia opcjonalna}}}$$

W analizie CUA wyznaczono cenę progową, rozumianą, jako cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progę opłacalności (patrz rozdział 1.5).

W celu oszacowania zużycia zasobów koniecznych dla uzyskania dodatkowego efektu zdrowotnego dla porównania leczenia przy użyciu produktu AJOVY® versus przyjęty komparator (brak leczenia profilaktycznego, PLC+BSC; patrz rozdział 1.1.2) w populacji docelowej przeprowadzono:

- Analizę koszty-konsekwencje, będącą zestawieniem kosztów i wyników zdrowotnych bez końcowej kalkulacji kosztu inkrementalnego,
- Analizę koszty-użyteczność (CUA), wykorzystującą technikę modelowania, której wynikiem jest współczynnik koszty-użyteczność (ICUR) wyrażający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) w przypadku zastosowania produktu AJOVY® zamiast komparatora.

W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych [REDACTED] [REDACTED] przyjęto, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

W celu oceny stabilności otrzymanych wyników analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę wrażliwości (deterministyczną, ang. *one-way sensitivity analysis*, OWSA oraz probabilistyczną, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*, PSA), oceniającą niepewność oszacowań parametrów modelu związanych z kosztami, efektami zdrowotnymi, użytecznościami oraz metodyką i założeniami oraz ich wpływ na wyniki i wnioski analizy.

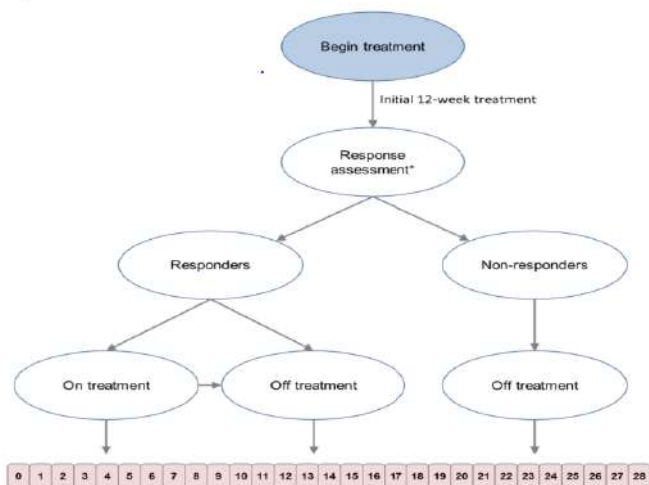
1.1.8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®. Prognozowany termin wprowadzenia refundacji ww. produktu to 1 września 2020 roku.

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab)

Element informacji o produkcie leczniczym /składowa wyznaczenia kosztu	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa ¹	AJOVY®
Nazwa międzynarodowa ¹	Fremanezumab
Postać i dawka produktu leczniczego ¹	roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg
Zawartość opakowania jednostkowego ¹	1 ampułko-strzykawka zawierająca 1,5 ml roztworu
EAN	1 amp.-strzyk. 1,5 ml, 05909991396497
Wnioskowane wskazanie	[REDACTED]
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy ¹	Bezpłatnie ³

Diagram 1. Struktura modelu



Model Markowa stanów MMD dla pacjentów w każdej grupie leczenia

Powyższa struktura modelu rejestruje koszty leczenia i zużycie zasobów w oparciu o ogólny stan zdrowia, a następnie ocenia koszty zużycia zasobów i lata życia skorygowane o jakość (QALY) w oparciu o rozkłady pacjentów między różnymi stanami MMD. Przyjęto, że migrena nie wpływa na podwyższoną śmiertelność w stosunku do zgonów z przyczyn naturalnych obserwowanych w populacji ogólnej (szczegóły, rozdział 1.3.8). Pacjenci, którzy zmarli z powodu przyczyn naturalnych przechodzą do stanu zgon, w którym nie są gromadzone żadne dodatkowe koszty ani QALY (stan absorbujący).

Ocenę odpowiedzi (określaną również jako „reguła negatywnego zatrzymania” w modelu) przeprowadzono po [redacted] co jest zgodne z proponowanym programem lekowym [redacted]. Dane dotyczące skuteczności klinicznej analizowanych terapii wykazały silną zdolność do określania odpowiedzi po tym okresie, ze znaczącym efektem leczenia obserwowanym w badaniach. Po tym okresie pacjenci kontynuują leczenie, jeśli uzyskali istotną klinicznie odpowiedź definiowaną jako [redacted]. Natomiast ci, którzy nie uzyskali odpowiedzi, przerywają leczenie (i otrzymują BSC) oraz powracają do wartości MMD obserwowanych w grupie PLC+BSC (bazując na badaniach klinicznych ramię dla placebo) [redacted]. Odpowiadający pozostają na leczeniu do momentu przerywania leczenia (w oparciu o odsetek przerywania leczenia z długoterminowego badania HALO dla fremanezumabu [12]). Po przerywaniu leczenia pacjenci powracają do wartości MMD obserwowanych dla PLC+BSC (placebo).

W modelu przyjęto 5-letni horyzont czasowy, porównując dwa postępowania terapeutyczne (patrz rozdział 1.1.2):

- Leczenie produktem AJOVY® (fremanezumab) podawanym w ramach programu lekowego (interwencja) wraz z leczeniem doraźnym ostrych napadów migreny - fremanezumab + BSC,
- Brak leczenia profilaktycznego [redacted] wraz z leczeniem doraźnym ostrych napadów migreny rozumianym jako najlepsze leczenie wspomagające – PLC+BSC (komparator, zgodnie z obecną polską praktyką kliniczną wyznaczono bazując na wytycznych, dostępności refundowanych opcji terapeutycznych oraz opiniach ekspertów).

1.2.2. Główne założenia modelu

Poniżej przedstawiono podstawowe założenia przyjęte w modelu ekonomicznym. Szczegółowy opis kluczowych założeń w analizie przedstawiono w rozdziale 1.4.

- Długość cyklu wynosi 28 dni (4 tygodnie), zgodnie z okresem oceny fremanezumabu w badaniach klinicznych. Przyjęta długość cyklu pozwoliła na wykorzystanie danych z każdej comiesięcznej oceny badania klinicznego w modelowaniu rozkładu MMD.
- Uwzględniono „regulę pozytywnego zatrzymania”, w celu uwzględnienia faktu, iż pacjenci z dobrze kontrolowaną migreną będą musieli kontynuować ocenę leczenia w regularnych odstępach czasu przez określony czas [35].
- W modelu przyjęto, że [REDACTED] po początkowej ocenie skuteczności (tj. począwszy od [REDACTED]) i po każdym kolejnym [REDACTED] okresie dokonuje się oceny kontynuacji leczenia. [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] [35]). Pacjenci, którzy zostali zatrzymani zgodnie z „regulą pozytywnego zatrzymania”, zostali wymodelowani w celu zachowania korzyści wynikających z leczenia przez pozostałą część horyzontu czasowego modelu, ale nie ponoszą już kosztów nabycia leku. Jednak chorzy ci nadal mogą przerwać leczenie lub trafić do stanu zgon, co oznacza, że korzyści te nie są utrzymywane przez czas nieokreślony (pacjenci, którzy przerywają całkowicie leczenie powracają do wartości MMD obserwowanych w grupie PLC+BSC (placebo)).
- Uwzględniono 5-letni horyzont czasowy, taki sam dla pomiaru kosztów, jak i wyników zdrowotnych. W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy (1 rok, 2 lata, 5 lat, 10 lat i horyzont dożywni).
- Dawkowanie leku AJOVY® ustalono w oparciu o charakterystykę produktu leczniczego [35] i zapisy programu lekowego [9].
- Ryzyko zgonu oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia z 2018 roku [16] (szczegóły opisano w rozdziale 1.3.8).
- W modelu uwzględniono koszty leków, koszty podania, koszty monitorowania i diagnostyki w programie lekowym oraz koszty stanów zdrowia.
- W niniejszej analizie współczynnik *compliance* przyjęto na poziomie 100%.

Podsumowanie głównych założeń modelu ekonomicznego wraz z ich uzasadnieniem przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2). Dane wejściowe modelu zostały szczegółowo opisane w poniższych rozdziałach (Rozdział 1.3). Opis kluczowych założeń zamieszczono również w rozdziale 1.4 (Tabela 22).

Tabela 2. Podsumowanie głównych założeń modelu

Założenia modelu		
Parametr	Wybrane wartości	Uzasadnienie
Struktura modelu	Drzewo decyzyjne i model semi-Markowa	Struktura modelu pozwala na modelowanie pacjentów w pełnym spektrum dni z migreną oraz uwzględnia wszystkie informacje dotyczące dni z migreną, które w przeciwnym razie zostałyby utracone wraz z zastosowaniem bandingu w MMDs. Model analizuje również ocenę odpowiedzi w celu pełnego uwzględnienia analizy pacjentów, którzy odpowiadają i tych, którzy nie reagują na leczenie.
Horyzont czasowy	5 lat	Z tego względu 5-letni horyzont czasowy uznano za wystarczający do odzwierciedlenia wszystkich znaczących różnic w kosztach i efektach zdrowotnych pomiędzy metodami leczenia. Dłuższy horyzont czasowy niż 5 lat uznano za nieodpowiedni ze względu na naturalne wahania w migrenie w czasie; nie było możliwe uwzględnienie naturalnych zmian w ramach modelu, ponieważ brak jest wystarczających danych, aby móc oprzeć na nich modelowanie. Ponadto, wydarzenia życiowe, takie jak menopauza, mogą mieć znaczący wpływ na częstotliwość migreny [25]. To sprawia, że modelowanie migreny w dłuższych horyzontach czasowych jest bardzo trudne i może prowadzić do znaczących niepewności oszacowań.
Źródła użyteczności	Dane MSQoL z poziomu pacjenta z badania FOCUS zmapowane na EQ-5D-3L	Najlepsze dostępne dane o wymaganym poziomie szczegółowości (użyteczności dla każdej grupy MMD) pochodzą z danych z badania klinicznego FOCUS. W badaniu tym zebrano dane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L; jednak w migrenie EQ-5D nie ocenia dokładnie jakości życia pacjentów. Wynika to z faktu, że dane te są gromadzone podczas wizyt w klinice i mierzą jakość życia tego dnia. Jeśli pacjent doświadcza ataku migreny, jest mało prawdopodobne, że odwiedzi klinikę, a zatem ten sposób pomija pełny wpływ migreny na jakość życia. Kwestionariusz MSQ (ang. <i>Migraine Specific Quality of life Questionnaire</i>) jest bardziej odpowiednim miernikiem jakości życia w przypadku migreny, ponieważ obejmuje czterotygodniowy wywiad, a tym samym ocenia ogólną jakość życia pacjenta, w tym również wpływ ataków migreny. Dane MSQ zostały zmapowane na EQ-5D-3L przy użyciu opublikowanego algorytmu <i>Gillarda</i> i in. [13]
Źródła kosztów	NFZ, MZ	Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy.
Zużyte zasoby	Badanie Vo 2018 [43]	Wykorzystano dane z badania Vo 2018 [43], które zostały uzupełnione bardziej szczegółowymi informacjami uzyskanymi przy ocenie innego przeciwciała monoklonalnego anti-CGRP przez NICE [30]. To zidentyfikowane uzupełnienie stanowi zbiór najlepszych dostępnych danych, które zostały wykorzystane dla stanów zdrowotnych MMD niniejszego modelu dla fremanezumabu.
Miara wyników zdrowotnych	QALYs	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1].
Dyskontowanie	5% dla kosztów, 3,5% dla wyników zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1].
Perspektywa	Płatnika publicznego	Zgodnie z wytycznymi AOTMIT [1].
Śmiertelność	Brak śmiertelności specyficznej dla migreny	Dostępne dowody wskazują, że migrena nie ma wpływu na śmiertelność [39].

1.2.3. Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z obliczeniami w modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu poprzez wprowadzanie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów. Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej modelu była również analiza wrażliwości, której wyniki przedstawiono w rozdziale 1.9.2. W ramach deterministycznej analizy wrażliwości sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i efektów zdrowotnych. Wyniki analizy wrażliwości wskazują, że wpływ zmiany testowanych parametrów na koszty i efekty jest logicznie uzasadniony tzn.:

- ✓ przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów kosztowych prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztu całkowitego;
- ✓ przyjęcie minimalnych/maksymalnych parametrów dotyczących zużycia zasobów prowadziło do zmniejszenia/zwiększenia kosztów całkowitych;
- ✓ modyfikacja parametrów kosztowych nie wpływała na zmianę wyników zdrowotnych;
- ✓ wydłużenie horyzontu czasowego analizy wpływało na zwiększenie kosztów oraz efektów porównywanych terapii.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w populacji ocenianej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwie prace uwzględniające ocenę ekonomiczną stosowania fremanezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]: abstrakty konferencyjne *Quach 2018* [36] oraz *Smolen 2019* [41]. Charakterystykę odnalezionych abstraktów przedstawiono w rozdziale 2.1.2. Walidację konwergencji opisano w rozdziale 1.10.2.

Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatorów w porównaniu z ocenianą interwencją.

1.3. Parametry modelu

1.3.1. Charakterystyka wyjściowa populacji w modelu

Płeć i wiek

Charakterystykę wyjściową populacji w modelu (tj. wiek, płeć) zaczerpnięto z badania klinicznego FOCUS [11]

[REDACTED] Dane te są wykorzystywane jako jedna ze zmiennych w parametrycznych modelach określających ryzyko wystąpienia zdarzenia typu zachorowanie/zgon oraz zgonu. Poniższe dane określają charakterystykę ogólną pacjentów z badania FOCUS [REDACTED]

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów – płeć i wiek

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]
Średni wiek, lata	■	■
Odsetek kobiet	■	■

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Liczba dni z migreną w miesiącu (MMD)

Wyjściową liczbę dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*, MMD) określono na podstawie danych z poziomu pacjenta z badania FOCUS [11] [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]

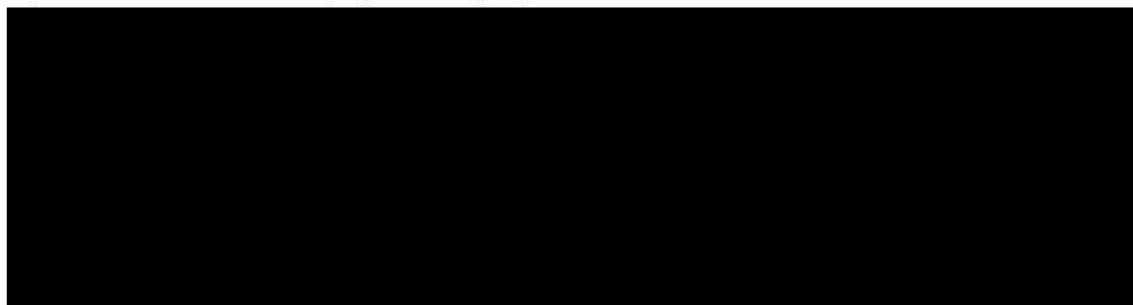
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów – liczba dni z migreną w miesiącu (na 28 dni) [REDACTED]

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wyjściowe MMD	■	■	■	■

1.3.2. Modelowanie dni z migreną w miesiącu

Dni z migreną w miesiącu są uważane w modelu jako 29 stanów zdrowia dla każdej grupy leczonej (Diagram 1. Struktura modelu). Te stany zdrowia odpowiadają liczbie MMD, które pacjent doświadcza podczas cyklu w modelu (może mieć dowolną wartość między 0 a 28 dniami z migreną). Kluczowym aspektem oceny efektywności kosztowej fremanezumabu jest zatem zdolność do modelowania rozkładu pacjentów między tymi stanami zdrowia. Na poniższym wykresie przedstawiono w jaki sposób rozkładają się dni z migreną w czasie oraz jak mogą się one zmieniać wraz ze zmianami średniej wartości MMD. Dane z poziomu pacjenta z badania FOCUS zostały zatem wykorzystane do uzyskania informacji na temat modeli statystycznych, które opisują te rozkłady w modelu ekonomicznym.

Wykres 1. Rozkład średnich miesięcznych dni z migreną



MMDs – dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*); ■ początkowy rozrzut MMD; ■ rozrzut MMD w przypadku leczenia

Zbadano szereg technik modelowania statystycznego pod kątem ich zdolności do opisanie obserwowanych rozkładów pacjentów z badania klinicznego FOCUS (analizowano osobno pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających). Longitudinalne modele dwumianowe beta oraz ujemne modele dwumianowe zostały zbadane pod kątem ich zdolności do dokładnego modelowania tych danych. Rozkład dwumianowy beta i ujemny rozkład dwumianowy można opisać za pomocą średniej i dodatkowego parametru uwzględniającego „spread” rozkładu. W przypadku rozkładu dwumianowego beta i ujemnych rozkładów dwumianowych składnik „spread” (sigma) jest określany odpowiednio jako współczynnik korelacji wewnątrz klasy i parametr rozrzutu. Wszystkie modele zostały dopasowane przy użyciu funkcji gamlss w pakiecie GAMLSS (*Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape*). Funkcja gamlss pozwala na tworzenie oddzielnych modeli parametrów dystrybucji (aktualizowanych kolejno aż do globalnej konwergencji). Wybór modelu oparto na Bayesowskim kryterium informacyjnym (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*), przy czym preferowany był model o najniższym BIC. Do wyboru modelu zastosowano zarówno selekcję w przód, jak i eliminację w tył. Analiza ta dotyczyła przede wszystkim ustalenia, który rozkład zapewnia lepsze dopasowanie do obserwowanych danych oraz oszacowania parametru dyspersji dla tego rozkładu.

1.3.2.1. Model dwumianowy beta

Poniżej podano funkcję gęstości prawdopodobieństwa, średnią, wariancję oraz współczynnik korelacji wewnątrzklasowej dla rozkładu dwumianowego beta, w schemacie n próbach Bernoulliego i dwoma parametrami kształtu, α i β :

$$f(y | n, \alpha, \beta) = \frac{n!}{(n-y)! y!} \times \frac{B(y + \alpha, n - y + \beta)}{B(\alpha, \beta)}; \text{ gdzie } y \text{ to liczba dni z migreną}$$

$$\text{gdzie } B(\alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha) \times \Gamma(\beta)}{\Gamma(\alpha + \beta)}; \text{ gdzie } \Gamma(\cdot) \text{ to funkcja gamma}$$

$$\text{średnia} = n\pi = \frac{n\alpha}{\alpha + \beta}; \text{ gdzie } n = 28, \text{ i } \pi \text{ to prawdopodobieństwo dnia z migreną}$$

$$\text{Wariancja} = \frac{n\alpha\beta(\alpha + \beta + n)}{(\alpha + \beta)^2 \times (\alpha + \beta + 1)}$$

$$\text{Wariancja} = n\pi(1 - \pi)[1 + (n - 1)\rho]$$

$$\text{korelacja wewnątrzklasowa: } \rho = \frac{1}{\alpha + \beta + 1}$$

1.3.2.2. Ujemny model dwumianowy

Funkcja gęstości prawdopodobieństwa, średnia, wariancja i parametr rozrzutu dla ujemnego rozkładu dwumianowego (typ I) są następujące:

$$f(y | \mu, \varphi) = \frac{\text{Gamma}(y + 1/\varphi)}{(\text{Gamma}(y + 1) \times \text{Gamma}(1/\varphi))} \times \frac{(\mu \times \varphi)^y}{(\mu \times \varphi + 1)^{(y + 1/\varphi)}}$$

$$\text{średnia} = \mu$$

$$\text{wariancja} = \mu(1 + \varphi \times \mu)$$

$$\text{rozrzut} = \varphi$$

1.3.2.3. Wybrany model

W oparciu o dopasowanie dla modelowanych rozkładów, wybrano dwumianowe rozkłady beta, a następnie zastosowano je do oszacowania rozrzutu pacjentów w stanach migrenowych w całym okresie leczenia.

Wartości theta uzyskane z tego modelowania są wykorzystywane jako dane wejściowe dla modelu do obliczania wymaganych krzywych dla grupy PLC+BSC (placebo). Wartości zastosowane w modelu zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Parametry trajektorii dla PLC+BSC

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Theta 1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Theta 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.4.3. Rozkłady MMD

Przy zastosowaniu tego samego podejścia modelowania opisanego w rozdziale 1.3.2, longitudinalne modele dwumianowe beta i ujemne modele dwumianowe wykorzystujące dane z tygodnia 4., 8. i 12. z badania FOCUS dopasowano do danych MMD z poziomu pacjenta dla każdej analizowanej grupy. Modelowanie zostało przeprowadzone oddzielnie dla pacjentów w grupie fremanezumabu i placebo. Rozkład dwumianowy beta zapewnił lepsze dopasowanie w analizowanych populacjach niż ujemny rozkład dwumianowy.

Analiza dni z migreną została przeprowadzona tylko na podstawie pełnych danych z badania FOCUS. Dane te zostały następnie wykorzystane do rozkładów we wszystkich populacjach oraz grupach leczenia analizowanych w modelu. Dane dla fremanezumabu wykorzystano do modelowania aktywnych grup leczenia, natomiast dane dla placebo zastosowano do modelowania rozkładu w grupie PLC+BSC. Szczegóły dotyczące parametrów rozkładu otrzymanych z modelu dwumianowego beta i zastosowanych w modelu ekonomicznym znajdują się w tabeli poniżej. Parametry rozrzutu są wykorzystywane wraz ze średnimi wartościami MMD obliczonymi dla każdego cyklu modelu celem poinformowania o rozkładzie pacjentów między stanami MMD.

Tabela 9. Parametry rozrzutu (wartości rho) rozkładów dni z migreną

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Leczenie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PLC+BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

1.3.5. Ocena odpowiedzi

1.3.5.1. Metaanaliza sieciowa

Odpowiedź na leczenie [REDACTED] obliczono na podstawie danych z metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) przeprowadzonej celem dostarczenia porównawczych wskaźników odpowiedzi między interwencją a komparatorem analizowanym w ramach niniejszej analizy. Podsumowanie wyników NMA z modelu oryginalnego zamieszczono na poniższych diagramach (gdzie CrI oznacza przedział ufności).

Diagram 2. Wyniki metaanalizy sieciowej

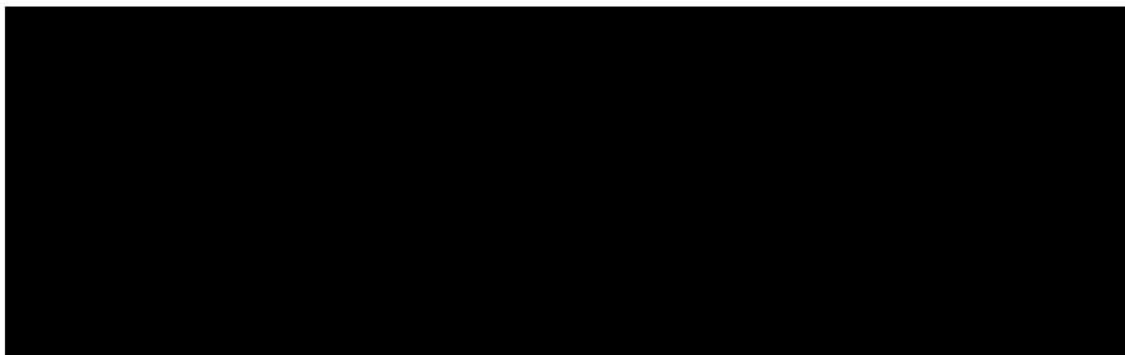
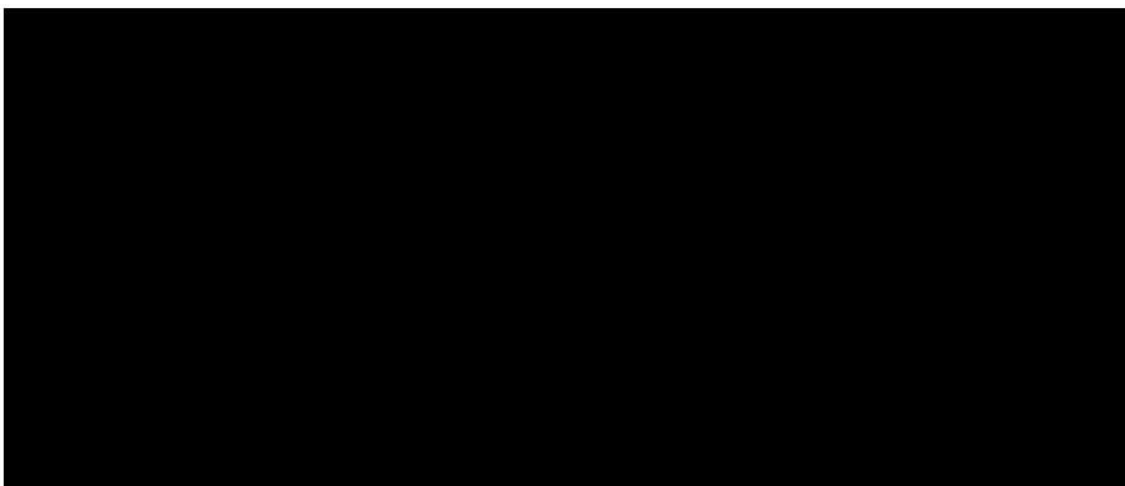


Diagram 3. Wyniki metaanalizy sieciowej



1.3.5.2. Włączenie wskaźników odpowiedzi do modelu

Iloraz szans (OR, ang. *odds ratios*) obliczony na podstawie NMA zastosowano następnie do łącznego wskaźnika odsetka odpowiedzi w grupie placebo w celu obliczenia wskaźników odpowiedzi zaimplementowanych w modelu. Odsetek odpowiedzi na placebo został obliczony na podstawie zgłoszonych odpowiedzi i wielkości grup ze wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych uwzględnionych w NMA i został wykorzystany jako odsetek odpowiedzi dla BSC. W celu uzyskania wartości do modelu, obliczony iloraz szans (w porównaniu z placebo) zastosowano następnie do odsetka odpowiedzi na placebo. Taka metodologia zapewnia, że względna skuteczność aktywnych terapii została wdrożona zgodnie z wynikami NMA.

Odsetek odpowiedzi na leczenie w modelu jest wykorzystany do podzielenia populacji na dwie grupy: tych, którzy reagują na leczenie i tych, którzy nie odpowiadają. W modelu obliczenia są przeprowadzane osobno dla tych dwóch grup, a następnie odsetek odpowiedzi jest wykorzystywany do uzyskania średniej ważonej w oparciu o procent pacjentów, którzy reagują na leczenie. Takie podejście zapewnia uwzględnienie w wynikach prawidłowego odsetka pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających. Reguła negatywnego zatrzymania, która jest wdrożona w modelu, oznacza, że pacjenci, którzy nie reagują wystarczająco na leczenie, przerywają terapię i nie ponoszą kosztów nabycia ani podania leku.

1.3.5.3. Odsetek odpowiedzi wprowadzony do modelu

Odsetki odpowiedzi [REDACTED] zastosowane w modelu podano w tabeli poniżej.

Tabela 10. Odsetek odpowiedzi [REDACTED]

Parametr	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Fremanezumab +BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
PLC+BSC	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

BSC: najlepsze leczenie wspomagające; PL - placebo

1.3.6. Skuteczność długoterminowa

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności fremanezumabu są ograniczone. Dane z fazy *extension* badania HALO wykazały, że skuteczność jest utrzymywana na podobnym poziomie przez okres do 64 tygodni leczenia [40]. W związku z powyższym nie ma dostępnych dowodów sugerujących, że jakkolwiek zmiana skuteczności leczenia wystąpi podczas długotrwałego leczenia. W modelu założono zatem, że modelowane dni z migreną [REDACTED] [REDACTED] zostaną zachowane do końca horyzontu czasowego. Uważa się, że jest to najbardziej prawdopodobne założenie, ponieważ wszystkie dostępne dowody nie wykazują oznak osłabienia (zanikania) efektu leczenia fremanezumabem. Ponadto dostępne dowody wskazują, że tylko [REDACTED] pacjentów rozwinęło przeciwciała przeciwekowe po 12 miesiącach leczenia fremanezumabem; nawet u tych pacjentów miana przeciwciał przeciwekowych były niskie i nie wpływały na bezpieczeństwo ani skuteczność leczenia fremanezumabem. Dlatego nie należy oczekiwać, że przeciwciała przeciwekowe zmniejszą skuteczność fremanezumabu w miarę upływu czasu. Ponadto należy zauważyć, że migrena nie jest chorobą neurodegeneracyjną i dlatego można założyć, że nie ma to wpływu na skuteczność leczenia.

1.3.7. Przerwanie leczenia

Zgodnie z modelem oryginalnym odsetek przerwania leczenia zaczerpnięto z badania długoterminowego HALO. Odsetek przerwania leczenia został przeliczony na 4-tygodniowe cykle modelu i wyniósł [REDACTED] na cykl dla fremanezumabu [12] [REDACTED]

1.3.8. Śmiertelność

W badaniu klinicznym FOCUS [11], włączonym do analizy efektywności klinicznej [26] nie odnotowano zgonów. Także przegląd systematyczny przeprowadzony dla danych dotyczących śmiertelności w grupie pacjentów z migreną (strategia wyszukiwania w załączniku 2.2.4) nie doprowadził do identyfikacji danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji osób z migreną [3, 39]. Z przeprowadzonej meta-analizy w publikacji *Schürks 2011* [39] wynika, że migrena nie wydaje się znacząco wpływać na śmiertelność.

Biorąc pod uwagę powyższe prawdopodobieństwo zgonu w modelu nie odnosi się do śmiertelności związanej z migreną, ale do śmiertelności w ogólnej populacji.

Prawdopodobieństwo zgonu w modelu obliczono w oparciu o umieralność ogólną kobiet i mężczyzn, zależną od wieku, w polskiej populacji (dane GUS z 2018 roku, [16], szczegóły przedstawiono w załączniku 2.4).

W modelu roczne prawdopodobieństwa zgonu uzależnione od rozkładu płci i wieku pacjenta przeliczone zostały na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu (28 dni, 4 tygodnie) przy wykorzystaniu standardowej formuły:

$$p_{zgon_cykl} = 1 - (1 - p_{zgon_rok})^{\frac{4}{52}}$$

1.3.9. Dane dotyczące kosztów

W celu obliczenia uwzględnionych w analizie kosztów, przyjęto perspektywę płatnika publicznego za usługi zdrowotne (NFZ). W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednie koszty medyczne związane z leczeniem profilaktycznym migreny

- ❖ koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy AJOVY®);
- ❖ pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie);
- ❖ pozostałe koszty w modelu.

Nie uwzględniono kosztów bezpośrednich niemedyycznych. W ramach analizy wrażliwości przedstawiono wyniki z perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie oraz koszty ponoszone z perspektywy pacjenta (koszty tryptanów stosowanych w leczeniu doraźnym ostrych napadów migreny – aktualnie nier refundowane w Polsce).

Działania niepożądane związane z interwencją i komparatorem występują rzadko, zwykle nie są ciężkie, a ich częstość występowania jest porównywalna z obserwowaną w przypadku placebo [27]. Z tego względu założono, że z powodu działań niepożądanych nie będzie związane żadne zużycie zasobów, a zatem nie będą generowane dodatkowe koszty.

Wyceny monetarnej zużytych zasobów dokonano na podstawie taryfikatorów opłat Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia (dotyczących usług medycznych oraz leków), zgodnie z przyjętą perspektywą analizy. W obliczeniach zastosowano wycenę świadczeń, która obowiązuje od 1 października 2017 r.

Tabela 11. Wycena punktowa NFZ

Parametr	Wycena punktowa (pkt.)	Źródła danych
Wycena świadczeń	1 pkt. = 1 PLN	[47-51]

1.3.9.1. Koszt produktu leczniczego AJOVY®

Podmiot odpowiedzialny we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego AJOVY® wnioskuje o uzyskanie finansowania fremanezumabu w ramach programu lekowego (produkt dostępny bezpłatnie dla świadczeniobiorców) od 1 września 2020 roku.

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego AJOVY® (wraz z kwotą refundacji NFZ) została przedstawiona w poniższej tabeli. Ceny zbytu netto przyjęto na podstawie informacji uzyskanych od Wnioskodawcy. Uwzględniono 8% stawkę podatku VAT obowiązującą od stycznia 2011 roku [32] oraz urzędową marżę hurtową obowiązującą od 2014 roku w wysokości 5% urzędowej ceny zbytu [42]. W sytuacji wprowadzenia refundacji fremanezumabu (AJOVY®) w ramach WLR (leki stosowane w ramach programu lekowego) analizowany lek będzie wydawany pacjentom bezpłatnie, a limit refundacji będzie równy cenie hurtowej brutto za opakowanie leku (zgodnie z wnioskowanymi warunkami objęcia refundacją lek kwalifikuje się do nowej grupy limitowej (rozdział 1.1.8), aktualnie brak jest programu lekowego dla pacjentów dorosłych z migreną).

Tabela 12. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY®

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania/ Kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy
AJOVY®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampulko-strzykawka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Bezpłatnie

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia Wnioskodawca, firma Teva proponuje instrument podziału ryzyka (RRS, ang. *risk sharing scheme*).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Kalkulacja ceny hurtowej brutto produktu leczniczego AJOVY® (wraz z kwotą refundacji NFZ), zgodnie z opisem instrumentu dzielenia ryzyka, została przedstawiona w poniższej tabeli.

Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY® z uwzględnieniem RSS

Nazwa, postać i dawka leku	Cena zbytu netto [PLN]	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania/ Kwota refundacji [PLN]	Poziom odpłatności świadczeniobiorcy
AJOVY®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampulko-strzykawka	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Bezpłatnie

Zgodnie z zalecanym dawkowaniem leku AJOVY® w projekcie programu lekowego [35] oraz zgodnie z ChPL [9] dostępne są dwie opcje dawkowania: jednorazowa dawka miesięczna fremanezumabu, czyli 225 mg podawana podskórnie, bądź jednorazowa dawka kwartalna fremanezumabu, czyli 675 mg podawana jako trzy wkłucia podskórne dawki 225 mg w różne miejsca. Miesięczne i kwartalne schematy stosowania fremanezumabu są równe pod względem całkowitej dawki (3 x 225 mg lub 1 x 675 mg), kosztów i nie wykazują różnic w skuteczności czy bezpieczeństwie. Dwa schematy dawkowania mają na celu zapewnienie pacjentowi i lekarzowi elastyczności, umożliwiając wybór schematu, który odpowiada osobistym preferencjom pacjenta w celu ułatwienia większego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W związku z powyższym uznano za właściwe rozważenie ich jako schematu łączonego w celu uproszczenia analizy.

Do modelu ekonomicznego wprowadzane są koszty fremanezumabu w przeliczeniu na cykl modelu wynoszący 4-tygodnie. [REDACTED]

1.3.9.2. Pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego

Oprócz kosztów samego leku, w analizie uwzględniono także koszty kwalifikacji do programu lekowego, koszty jego podania w ramach PL oraz koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach PL.

Koszty kwalifikacji do programu lekowego

Biorąc pod uwagę wykaz badań diagnostycznych przy kwalifikacji do programu lekowego dla fremanezumabu [35] tj.:

[redacted]

Nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych z kwalifikacją pacjenta do PL (zgodnie z Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe, nie dla wszystkich programów są naliczane koszty kwalifikacji [48]).

Koszty podania leku w ramach PL

Terapię fremanezumabem powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. Lek AJOVY® podaje się we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego lekarz lub pielęgniarka tłumaczy pacjentowi lub opiekunowi, jak należy podawać wstrzyknięcie. Pacjent ani opiekun nie powinni wstrzykiwać leku AJOVY® dopóki nie zostaną przeszkoleni w tym zakresie przez lekarza lub pielęgniarkę. [9] W związku z powyższym, do kosztów realizacji programu doliczono koszt pierwszej wizyty w ramach, której zostanie podana dawka początkowa oraz na której pacjent zostanie przeszkolony jak samodzielnie podawać kolejne wstrzyknięcie.

Tabela 14. Koszt podania leku w ramach programu lekowego

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena /punkt [PLN/pkt]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[48]

Koszty diagnostyki i monitorowania w ramach PL

Zgodnie z opisem proponowanego programu lekowego monitorowanie leczenia fremanezumabem obejmuje [35]:

[redacted]

Koszty monitorowania leczenia fremanezumabem w ramach PL będą rozliczane, jako ryczałt roczny za diagnostykę [48]. [redacted]

Kod i nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena /punkt [PLN/pkt]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Zgodnie z opisem projektu programu lekowego

Tabela 16. Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla fremanezumabu

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa [pkt]	Średnia cena /punkt [PLN/pkt]	Koszt świadczenia [PLN]	Źródła danych
Diagnostyka w programie leczenia migreny				

1.3.9.3. Pozostałe koszty w modelu i zużyte zasoby

Analiza podstawowa

Dane dotyczące wykorzystanych zużytych zasobów w modelu pochodzą z badania *Vo 2018* [43] dotyczącego obciążenia migreną w Europie (w badaniu uwzględniono odpowiedzi z Francji, Niemiec, Włoch, Hiszpanii i Wielkiej Brytanii). Również w przedłożonej do NICE analizie dla innego przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP [30] uwzględniono dane z publikacji *Vo 2018* [43], z tym, że na wniosek NICE przedłożone zostały bardziej szczegółowe dane tego badania. To zidentyfikowane uzupełnienie stanowi zbiór najlepszych dostępnych danych, które zostały wykorzystane dla stanów zdrowotnych MMD niniejszego modelu dla fremanezumabu. Szczegóły dotyczące wartości przekształconych w celu dopasowania do czterotygodniowego cyklu modelu znajdują się w Tabeli 18.

Koszty zużytych zasobów określono na podstawie zarządzeń NFZ oraz Obwieszczenia MZ (w przypadku leków). Szczegóły dotyczące kosztów jednostkowych zużytych zasobów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17. Koszty jednostkowe zużytych zasobów – analiza podstawowa

Parametr zużytych zasobów	Koszty jednostkowe	Źródło	Opis
Wizyta u lekarza rodzinnego	nd*	Zarządzenie NFZ [47]	Należność za świadczeniobiorcę ma miejsce bez względu czy świadczeniobiorca skorzystał z porady w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy też świadczenie nie zostało zrealizowane. Wobec powyższego w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty u lekarza rodzinnego/pielęgniarki w ramach POZ, jako kosztów nieistotnych.
Wizyta u pielęgniarki	nd*	Zarządzenie NFZ [47]	
Wizyta u neurologa	34,00 PLN	Zarządzenie NFZ (Tabela 15)	Koszt jednostkowy wizyty u neurologa (W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu).
Wizyta na oddziale ratunkowym	nd	Zarządzenie NFZ [47, 49]	Finansowanie świadczeń udzielanych w SOR odbywa się w oparciu o stawkę ryczałtu dobowego (R). Kalkulacji ceny jednostki rozliczeniowej w SOR dokonuje się z uwzględnieniem liczby pacjentów i rodzaju zrealizowanych procedur medycznych oraz potencjału wykonawczego, rozumianego jako: personel medyczny, wyposażenie w sprzęt i aparaturę medyczną, a także możliwości diagnostyczno – terapeutyczne. Ze względu na zasadę rozliczania świadczeń w SOR w analizie nie uwzględniono kosztów wizyty na oddziale ratunkowym, jako kosztów nieistotnych.
Hospitalizacja	1 712,00 PLN	Zarządzenie NFZ [50]	Grupa A59 Bóle głowy (kod produktu 5.51.01.0001059).
Doustne stosowanie tryptanu	0,00 PLN	Obwieszczenie MZ [33]	Aktualnie w Polsce leki z grupy tryptanów nie są finansowane ze środków publicznych.

nd – nie dotyczy; *należność z tytułu udzielonych świadczeń finansowanych metodą kapitacyjną stanowi sumę iloczynów liczby świadczeniobiorców albo uczniów objętych opieką w poszczególnych grupach i stawki miesięcznej stanowiącej 1/12 kapitacyjnej stawki rocznej, z uwzględnieniem współczynników korygujących, jeśli zostały określone dla danego zakresu świadczeń

W celu obliczenia całkowitego ważonego kosztu dla każdego stanu zdrowia pomnożono liczbę zużytych zasobów przez koszty jednostkowe.

Tabela 18. Zużyte zasoby wg dni z migreną w miesiącu [30, 43]

Dni z migreną w miesiącu	Wizyta u lekarza rodzinnego	Wizyta na oddziale ratunkowym	Hospitalizacja	Wizyta u pielęgniarki	Wizyta u neurologa	Doustne stosowanie tryptanu	Ważony koszt na stan zdrowia
0							
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							

W ramach analizy podstawowej nie uwzględniono żadnych innych kosztów różniących dla analizowanych terapii.

Dodatkowe koszty i zużyte zasoby do analizy wrażliwości

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości zaprezentowano wyniki analizy uzyskane przy przyjęciu perspektywy społecznej, uwzględniającej koszty pośrednie oraz koszty ponoszone z perspektywy pacjenta (koszty tryptanów).

Ponieważ migrena najczęściej dotyka ludzi w wieku produkcyjnym, przyjęto, że będzie ona miała wpływ na znaczne obciążenie w postaci utraconych dni produktywności. Analogicznie jak w modelu oryginalnym dane dotyczące utraconej produktywności zaczerpnięto z publikacji *Lipton 2018* [23]. Podsumowanie wykorzystanych danych przedstawiono w tabeli poniżej. Przyjęto, że utracony dzień pracy jest równy liczbie dni absencji powiększonej o połowę wartości dni prezenteizmu (w celu uwzględnienia utraconej produktywności w tych dniach).

Tabela 19. Utracone dni pracy przez dni z migreną w miesiącu

Stan MMD	Utracone dni pracy	Stan MMD	Utracone dni pracy
0	1,26	15	3,38
1	1,35	16	3,61
2	1,44	17	3,86
3	1,53	18	4,12
4	1,64	19	4,41
5	1,75	20	4,71
6	1,87	21	5,04
7	1,99	22	5,39

Stan MMD	Utracone dni pracy	Stan MMD	Utracone dni pracy
8	2,13	23	5,77
9	2,27	24	6,17
10	2,42	25	6,60
11	2,59	26	7,07
12	2,77	27	7,56
13	2,96	28	8,10
14	3,16		

W celu oszacowania kosztów utraconej produktywności wykorzystano: dane GUS dotyczące produktu krajowego brutto dla Polski w 2018 roku [14]; dane GUS dotyczące liczby pracujących osób w 2018 roku [15]; informację o liczbie godzin pracy w 2018 roku [44]. Zgodnie z zaleceniami Komisji Europejskiej, zastosowano korektę Cobb-Douglasa w celu uwzględnienia elastyczności wyników [17]. Szczegóły kalkulacji przedstawiono w załączniku 2.6 (Tabela 43). Przy założeniu 8 godzinowego dnia pracy koszt utraconego dnia pracy wynosi **343,30 PLN**.

Chorzy stosujący leczenie profilaktyczne z zastosowaniem ocenianych interwencji mogą stosować leki w przypadku ostrych ataków migreny. Zgodnie z polskimi rekomendacjami diagnostyczno-terapeutycznymi postępowania w migrenie w nasilonych napadach migreny stosuje się preparaty zawierające ergotaminę lub leki z grupy tryptanów [10]. Ponieważ ergotamina i jej pochodne wykazują mniejszą skuteczność niż tryptany preparaty zawierające ergotaminę są stosowane coraz rzadziej. Lekami z wyboru są zatem tryptany. Do modelu wprowadzane są koszty 1 tabletki tryptanu. Średni koszt 1 tabletki skalkulowano na podstawie cen w aptekach internetowych (na podstawie portalu gdziepolek.pl, dane z dnia 7.10.2019 r.) dostępnych tryptanów w Polsce (tj. sumatryptanu, zolmitryptanu, ryzatryptanu, almotryptanu). Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku 2.5 (Tabela 42). Średni koszt 1 tabletki tryptanu wynosi **15,11 PLN** z perspektywy pacjenta (obecnie żaden z leków z grupy tryptanów nie jest finansowany ze środków publicznych).

1.3.10. Współczynnik *compliance*

Biorąc pod uwagę częstość stosowania fremanezumabu (raz na miesiąc lub kwartalnie) oraz fakt, że oceniana interwencja będzie dostępna w ramach programu lekowego, w niniejszej analizie przyjęto współczynnik *compliance* (wyrażający stopień stosowania się pacjentów do wskazań terapii) równy 100%.

1.3.11. Użyteczności

Jednostką wyniku analizy CUA jest użyteczność (ang. *utility*), rozumiana, jako zdolność danego dobra do zaspokojenia określonych potrzeb ludzkich. Miarą użyteczności w niniejszej analizie są zyskane lata życia skorygowane o jakość (ang. *quality adjusted life years* - QALY). Założono, że użyteczność może przyjmować wartości w zakresie od 0 do 1, gdzie 1 oznacza „najlepszy możliwy stan zdrowia”, natomiast 0-zgon.

Szczegóły przeprowadzonego przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2.2 (str. 52).

W ramach badania FOCUS zostały zebrane dane dotyczące jakości życia związane ze zdrowiem i są one uważane za najistotniejsze w odniesieniu do analizowanej populacji w modelu (pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wieloma lekami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym migreny). W badaniu FOCUS zbierano dane za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L; jednak w migrenie EQ-5D nie ocenia dokładnie jakości życia pacjentów z migreną. Wynika to z faktu, że dane są zbierane podczas wizyt w klinice w ramach badania klinicznego i mierzą jakość życia tylko tego dnia. Jeżeli pacjent doświadcza ataku migreny, jest mało prawdopodobne, aby w tym czasie odwiedził klinikę, a zatem za pomocą kwestionariusza EQ-5D nie można zmierzyć pełnego wpływu migreny na jakość życia. Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny (MSQ, ang. *Migraine Specific Quality of life Questionnaire*) jest bardziej odpowiednim miernikiem jakości życia specyficznym dla choroby w przypadku migreny, ponieważ obejmuje czterotygodniowy wywiad, a tym samym ocenia ogólną jakość życia pacjenta, w tym również wpływ ataków migreny. Z tego względu wartości użyteczności mierzone za pomocą

kwestionariusza MSQ są najbardziej reprezentatywne dla ogólnej jakości życia osób z migreną. Biorąc pod uwagę powyższe w niniejszej analizie wykorzystano wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza MSQ. Mapowanie MSQ na EQ-5D było również stosowane w innych analizach ekonomicznych dla migreny [29, 30].

Kwestionariusz MSQ został wypełniony przez wszystkich pacjentów w badaniu klinicznym FOCUS w punkcie początkowym (tydzień 0), pod koniec pierwszego miesiąca leczenia (tydzień 4) i na końcu okresu leczenia metodą podwójnie ślepej próby (tydzień 12). Kwestionariusz został wypełniony podczas zaplanowanych wizyt w klinice.

Mapowanie i dane modelu

Dane MSQ z badania klinicznego FOCUS zostały zmapowane do skali EQ-5D-3L, celem dostarczenia wartości użyteczności zgodnych z referencjami NICE i wykorzystano je w niniejszej analizie ekonomicznej. Mapowanie zostało przeprowadzone przy użyciu opublikowanego algorytmu wg *Gillarda* [13] (analogiczne mapowanie było również wykorzystywane w innych analizach ekonomicznych dla migreny [30]).

W publikacji *Gillard 2012* [13] przedstawiono algorytmy mapowania oddzielnie dla migreny epizodycznej i migreny przewlekłej, z dwoma wariantami dla każdego z tych algorytmów. Pierwszy z nich wykorzystuje tylko wyniki dla podgrup MSQ, natomiast drugi obejmuje wyniki dla podgrup MSQ, a także szereg dodatkowych cech pacjenta. W badaniu FOCUS nie zebrano jednak wystarczającej ilości danych, aby móc rzetelnie dopasować wszystkie wymagane cechy dla tego bardziej szczegółowego algorytmu. Z tego względu w analizie wykorzystano pierwszy wariant algorytmu do mapowania wyników MSQ na EQ-5D. Algorytmy te zostały zastosowane zgodnie z opisem w publikacji *Gillard 2012* [13] i przedstawiono je poniżej:

$$EQ-5D\ EM = 0,2858 + 0,0029MSQRP + 0,0001MSQRR + 0,0027MSQEF,$$

$$EQ-5D\ CM = -0,0492 + 0,0065MSQRP + 0,0013MSQRR + 0,0011MSQEF,$$

gdzie EM - migrena epizodyczna (ang. *episodic migraine*); CM – migrena przewlekła (ang. *chronic migraine*); MSQ – kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny (ang. *migraine specific quality of life questionnaire*); RP – ocena wpływu migreny na nie-możność pełnienia ról społecznych (ang. *role preventive*); RR – ocena wpływu migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (ang. *role restrictive*); EF - ocena emocji wynikających z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie (ang. *emotional function*).

Analiza została przeprowadzona w oparciu o dane z poziomu pacjenta przy wykorzystaniu całej populacji z badania FOCUS. Przekształcone dane zostały następnie przeanalizowane w podziale na grupy „poza leczeniem” (*off treatment*) i „w trakcie leczenia” (*on treatment*); „poza leczeniem” - analiza danych wyjściowych dla wszystkich pacjentów, „w trakcie leczenia” - z wykorzystaniem danych dla pacjentów otrzymujących fremanezumab w obu dostępnych punktach czasowych (tydzień 4 i tydzień 12). Dane te dopasowano do modelu regresji beta za pomocą funkcji *gamlss* w pakiecie *GAMLSS (Generalized Additive Model for Location, Scale and Shape)* w programie R. Wybór modelu został określony przez Bayesowskie kryterium informacyjne (BIC, ang. *Bayesian Information Criterion*). Parametry wybranego modelu przedstawiono poniżej (Tabela 20). Na podstawie tych parametrów obliczono średnią wartość EQ-5D za pomocą funkcji logit.

Tabela 20. Parametry dla użyteczności w modelu regresji beta

Intercept	Częstość dni z migreną		Fremanezumab
	Poza leczeniem	W trakcie leczenia	

Z powyższego modelu regresji beta otrzymano wartości użyteczności, które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej (patrz Tabela 21). Wartość użyteczności dla chorych „poza leczeniem” wykorzystano dla ramienia PLC+BSC i dla pacjentów, którzy przerwali leczenie, natomiast wartości dla chorych „w trakcie leczenia” przyporządkowano dla pacjentów stosujących leczenie profilaktyczne. Zastosowanie oddzielnych wartości użyteczności „poza leczeniem” i „w trakcie leczenia” w przypadku migreny jest powszechne i odzwierciedla dane z badań klinicznych, w których aktywnie leczeni pacjenci mają lepszą jakość życia w porównaniu do pacjentów

otrzymujących placebo z taką samą liczbą MMD. Różnica ta odzwierciedla dodatkowe korzyści wynikające z leczenia migreny, które nie zostały uwzględnione w liczbach MMD.

Tabela 21. Wartości użyteczności przyjęte w modelu

Liczba dni z migreną w miesiącu	Użyteczności		Liczba dni z migreną w miesiącu	Użyteczności	
	Poza leczeniem PLC+BSC	W trakcie leczenia Fremanezumab+BSC		Poza leczeniem PLC+BSC	W trakcie leczenia Fremanezumab+BSC
0			15		
1			16		
2			17		
3			18		
4			19		
5			20		
6			21		
7			22		
8			23		
9			24		
10			25		
11			26		
12			27		
13			28		
14					

Ponieważ liczba dni z migreną w miesiącu (MMD) jest kluczowym wyznacznikiem jakości życia pacjentów z migreną, wejściowe użyteczności zastosowano w połączeniu z modelowanym rozkładem pacjentów w celu oceny ogólnej jakości życia w trakcie leczenia i obliczenia ogólnej średniej wartości użyteczności dla każdej populacji w każdym punkcie czasowym. Przyjęto, że jakość życia w każdym stanie zdrowia z migreną jest stała i nie zmienia się w czasie. Zmiany użyteczności w czasie obliczono w modelu na podstawie różnic w rozkładzie pacjentów między stanami migrenowymi w ciągu dnia.

1.4. Podsumowanie założeń analizy

Model został oparty na szeregu kluczowych założeń, które zostały opisane we wcześniejszych rozdziałach. Dodatkowo podsumowanie założeń w modelu wraz z ich uzasadnieniami przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Podsumowanie kluczowych założeń modelu

Założenie	Uzasadnienie
Model nie zawiera żadnych naturalnych zmian historii migreny	To założenie ma na celu uproszczenie modelowania, ponieważ nie ma wiarygodnych dowodów, na których można oprzeć jakiegokolwiek modelowanie. [5], ale brak jest wystarczających szczegółowych danych, na podstawie których można by było modelować naturalną zmienność migreny w czasie. Jest to obszar o znacznej złożoności, ponieważ zdarzenia życiowe, takie jak menopauza, mogą mieć znaczący wpływ na częstotliwość migrenową [25], ale dokładne skutki są niejasne. Dlatego, w oparciu o niejednoznaczne dowody i w celu uproszczenia modelowania, nie uwzględniono naturalnej zmienności historii migreny.
Horyzont czasowy 5-letni	Przyjęto, że 5-letni horyzont czasowy jest odpowiedni, aby odzwierciedlić wszystkie różnice w kosztach i QALY między terapiami. W praktyce klinicznej prawdopodobne jest, że pacjenci wykazujący wystarczającą odpowiedź wstrzymają leczenie (patrz reguła pozytywnego zatrzymania), a w razie potrzeby leczenie może zostać wznowione w późniejszym czasie. [5] W związku z tym 5-letni horyzont czasowy jest wystarczający, aby uchwycić wszystkie znaczące różnice w kosztach i QALY między terapiami. Dłuższy horyzont czasowy uznano za niewłaściwy ze względu na naturalne różnice w migrenie w czasie (nie było możliwe uwzględnienie tych zmian w historii naturalnej w ramach modelu, ponieważ nie ma wystarczających danych, na których można by oprzeć modelowanie) oraz niepewność ekstrapolacji w długim horyzoncie czasowym. Ponadto wystąpienie zdarzeń życiowych, takich jak menopauza może mieć znaczący wpływ na częstotliwość migreny [25]. To sprawia, że modelowanie migreny w dłuższych horyzontach czasowych jest bardzo trudne i doprowadziłoby do znacznej niepewności przeprowadzonych obliczeń.
Długość cyklu 4 tygodnie	Długość cyklu została wybrana tak, aby była zgodna z czterotygodniowym okresem oceny z badania klinicznego FOCUS [11].

Założenie	Uzasadnienie
Łączone dawkowanie fremanezumabu	Miesięczne i kwartalne schematy stosowania fremanezumabu są równe pod względem całkowitej dawki, kosztów i nie wykazują różnic w skuteczności czy bezpieczeństwie. Dwa schematy dawkowania mają na celu zapewnienie pacjentowi i lekarzowi elastyczności, umożliwiając wybór schematu, który odpowiada osobistym preferencjom pacjenta w celu ułatwienia większego przestrzegania zaleceń terapeutycznych. W związku z tym uznano za właściwe rozważenie ich jako schematu łączonego w celu uproszczenia analizy.
Dane dotyczące skuteczności placebo wykorzystano dla skuteczności PLC+BSC	Takie założenie zostało przyjęte ponieważ są to najbardziej wiarygodne dane, które należy zastosować w odniesieniu do skuteczności PLC+BSC. Jest to założenie konserwatywne, ponieważ przyjmuje się, że BSC obejmuje tylko leczenie ostrych napadów migreny, bez profilaktyki, a zatem nie można oczekiwać poprawy stanu zdrowia. Jest jednak prawdopodobne, że niektórzy pacjenci mogą uzyskać nieznaczną poprawę, dane dla placebo w tym przypadku są jedynymi dostępnymi danymi, na których można oprzeć skuteczność w PLC+BSC.
Koszty zużytych zasobów są gromadzone na podstawie MMD na 28 dni	Wykazano, że dni z migreną w miesiącu związane są ze zużyciem zasobów, i również takie podejście zastosowano w poprzednich analizach ekonomicznych dla migreny [29, 30].
Użyteczności stanów zdrowia są gromadzone na podstawie MMD na 28 dni i statusu w trakcie leczenia/poza leczeniem	Dni z migreną w miesiącu wykazują silną korelację z wartościami użyteczności i takie podejście zostało wykorzystane w poprzednich analizach ekonomicznych dla migreny [29, 30]. Wykazano również, że u pacjentów leczonych poprawia się jakość życia w porównaniu do pacjentów nieotrzymujących leczenia profilaktycznego, co jest również zgodne z wcześniejszymi analizami ekonomicznymi dla migreny [29, 30].
W modelu zastosowano regułę negatywnego zatrzymania, w której pacjenci, [REDACTED]	Założono, że ocena skuteczności leczenia nastąpi w praktyce klinicznej. [REDACTED]. Takie założenie jest zgodne z proponowanym programem lekowym, w którym za brak skuteczności terapii uznaje się [REDACTED]
W modelu zastosowano regułę pozytywnego zatrzymania, [REDACTED]	Mało prawdopodobnym jest aby pacjenci pozostali leczeni przez czas nieokreślony [REDACTED]. Ustaloną praktyką w migrenie jest, aby przerwać leczenie u pacjentów, którzy wykazują wystarczającą odpowiedź na leczenie. Niedawno opublikowane wytyczne z <i>European Headache Federation</i> (EHF) zalecają podobne podejście do anty-CGRPów [38]. Odsetek pacjentów, którzy zaprzestaliby leczenia zgodnie z tą zasadą, nie jest jasny. [REDACTED]
Przyjmuje się, że MMD po przerwaniu leczenia są następujące: Powrót do MMD placebo (PLC+BSC) (po przerwaniu cyklu i po regule negatywnego zatrzymania) Zachowanie MMD leczenia (po regule pozytywnego zatrzymania)	Gdy wystąpi negatywne zatrzymanie u pacjentów nieodpowiadających na terapię, założono, że pacjenci ci powrócą do PLC+BSC i związanych z nimi wartościami MMD, ponieważ doświadczyli niewystarczającej korzyści z leczenia. Takie założenie jest konserwatywne, ponieważ prawdopodobne jest, że mogą oni utrzymać jakąś korzyść z leczenia przez pewien czas. W przypadku pacjentów, którzy przerywają leczenie podczas cyklu, zakłada się, że ci pacjenci przechodzą na PLC+BSC i dlatego powracają do odpowiedzi dla PLC+BSC. Takie założenie jest również konserwatywne, ponieważ istnieje prawdopodobieństwo, że przez pewien czas mogą zachować pewne korzyści z leczenia. W przypadku pacjentów, którzy przerywają leczenie z powodu reguły pozytywnego zatrzymania, zakłada się, że zachowują oni korzyści z leczenia w całym horyzoncie modelu. Długoterminowe dane dostępne dla fremanezumabu potwierdzają utrzymanie skuteczności tego leczenia; dostępne są jednak ograniczone dane dotyczące pacjentów po zakończeniu leczenia. Dlatego, chociaż założono, że efekt leczenia zostanie utrzymany, korzyść ta zmniejsza się z czasem, gdy efekt zaniku leczenia zostanie zastosowany w modelu.
Zanik efektu leczenia nie występuje w 5-letnim horyzoncie czasowym modelu	Nie ma dostępnych danych, które sugerowałyby, że efekt fremanezumabu zanika, a dane z badania długoterminowego HALO wskazują, że skuteczność fremanezumabu utrzymywała się przez co najmniej 15 miesięcy leczenia [12]. Migrena nie jest chorobą degeneracyjną, fremanezumab wykazuje niski poziom przeciwciał przeciwleukowych [REDACTED] i nie ma dowodów sugerujących, że te przeciwciała wpływają na bezpieczeństwo lub skuteczność fremanezumabu), które razem sprawiają, że zanikanie efektu leczenia jest mniej prawdopodobne. Nie ma również dowodów na to, aby podać odpowiedni przedział czasowy, w którym może wystąpić efekt zanikania lub wielkość, jaką ten efekt może mieć. Bazując na dostępnych dowodach najbardziej prawdopodobne jest założenie, że efekt leczenia nie zanika.
Brak śmiertelności specyficznej dla migreny	Nie zidentyfikowano informacji, które sugerowałyby, że migrena wpływa na oczekiwaną długość życia, a w odnalezionej metaanalizie stwierdzono, że migrena nie wydaje się mieć istotnego wpływu na śmiertelność [39].

Założenie	Uzasadnienie
Efekt placebo utrzymany w modelu	Nie ma mocnych dowodów, które wykazałyby, w jakim okresie efekt placebo utrzymuje się u pacjentów z migreną. Dlatego założono konserwatywnie, że efekt ten jest utrzymywany przez czas nieokreślony w horyzoncie czasowym modelu. Założenie takie było również wymagane, w celu dokładnego uchwycenia odpowiednich efektów leczenia aktywnymi terapiami, ponieważ są one modelowane jako różnice w średnich MMD w porównaniu do placebo.
Zdarzenia niepożądane nie zostały uwzględnione w modelu	Na podstawie danych z badań klinicznych zdarzenia niepożądane związane z fremanezumabem były rzadkie, zwykle nie miały ciężkiego charakteru i występowały z częstością porównywalną z obserwowaną w przypadku placebo. Częstość poważnych zdarzeń niepożądanych była również niska i porównywalna z częstością obserwowaną w przypadku placebo.

1.5. Ustawowa wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość

Próg opłacalności jest maksymalnym akceptowanym kosztem uzyskania jednostki wyniku zdrowotnego.

Zgodnie z obecnie obowiązującymi zapisami art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych [42] podstawą szacowania progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość jest Produkt Krajowy Brutto (PKB) na jednego mieszkańca w rozumieniu art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. z 2000 r. Nr 114, poz. 1188 oraz Dz. U. z 2009 r. Nr 98, poz. 817), przy czym za próg kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość przyjmuje się trzykrotność rzeczony wielkości PKB na jednego mieszkańca. Zgodnie ze wskazanym przepisem, Prezes GUS przedstawia szacunkową średnią wartość PKB na jednego mieszkańca za okres ostatnich trzech lat dla obszarów określonych w art. 6 ust. 2 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto i ogłasza, w drodze obwieszczenia, w Dzienniku Urzędowym Rzeczypospolitej Polskiej „Monitor Polski” w terminie do dnia 31 października drugiego roku po roku kończącym okres ostatnich trzech lat. W obwieszczeniu Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017 ogłoszono szacunek wartości PKB na jednego mieszkańca na poziomie całego kraju w wysokości 49 008 PLN [31].

W związku z powyższym wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia (oraz roku życia skorygowanego o jakość) obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 147 024 PLN/QALY (3 x 49 008 PLN).

1.6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania fremanezumabu w rozpatrywanym wskazaniu.

W procesie konstruowania strategii wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających efektywność kosztową fremanezumabu w postaci roztworu do wstrzykiwań, w pierwszym etapie skorzystano z bazy terminów medycznych MeSH (ang. *Medical Subject Headings*). W bazie tej znajdują się hasła tematyczne wraz z przyporządkowanymi synonimami oraz terminami bliskoźnacznymi. Połączenie wyszukiwania w bazie danych z rozszerzonymi terminami z bazy MeSH pozwala na uniknięcie pominięcia publikacji ze względu na niestandardową terminologię. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące bazy medyczne:

- Medline przez PubMed,
- The Cochrane Library (*Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register*),

- CRD.

Wyszukiwanie zakończono dnia 19.09.2019 r.

Dodatkowo, zgodnie z wytycznymi AOTMiT, przeszukano również strony internetowe ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research*), PTFE (Polskie Towarzystwo Farmakoeconomiczne) oraz SMDM (*Society for Medical Decision Making*). Po wykluczeniu duplikatów, w trakcie dodatkowej selekcji odnaleziono dwie publikacje w postaci abstraktów spełniające zdefiniowane kryteria włączenia.

Odnalezione w wyniku wyszukiwania pozycje poddano wstępnej ocenie na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie na podstawie pełnych tekstów. Na poszczególnych etapach wyszukiwania wyłączano duplikaty oraz publikacje ze względu na kryteria wykluczenia. Włączanie/wykluczanie analiz ekonomicznych przeprowadzono w oparciu o następujące kryteria: zgodność populacji wskazanej we wniosku, zgodność ocenianej interwencji, obecność oceny kosztów i efektów zdrowotnych stosowania wnioskowanej technologii.

Zastosowane w strategii wyszukiwania terminy MeSH wraz z odnalezionymi synonimami dotyczącymi ocenianej interwencji zastosowane w bazach zamieszczono w załączniku (Rozdział 2.1). Opis procesu selekcji badań oraz przyczyn wykluczenia na etapie selekcji pełnych tekstów w postaci diagramu przedstawiono w rozdziale 2.1.1.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwie prace uwzględniające ocenę ekonomiczną stosowania fremanezumabu w profilaktyce migreny: abstrakty konferencyjne Quach 2018 [36] oraz Smolen 2019 [41]. Charakterystykę odnalezionych abstraktów przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

1.7. Zestawienie parametrów wejściowych modelu

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych wskazano odwołanie do konkretnego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte w jednokierunkowej analizie wrażliwości (OWSA, ang. *one-way sensitivity analysis*) i analizie probabilistycznej (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*).

Tabela 23. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu

Parametr	Wartość	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Horyzont czasowy	5 lat	OWSA: 1, 2, 10 lat, dożywotni	W modelu istnieje możliwość wyboru długości horyzontu czasowego analizy.
Komparator	Brak leczenia profilaktycznego (PLC+BSC)	nd	Zgodnie z PICO.
Stopa dyskontowa	Koszty 5%, efekty 3,5%	OWSA: koszty 0%, efekty 0%	Przyjęte roczne stopy dyskontowe są zgodne z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie wymagań minimalnych [37] oraz z Wytycznymi AOTMiT [1].
Długość cyklu	4 tygodnie	nd	Zgodnie z okresem oceny odpowiedzi na leczenie [35].
Próg opłacalności	147 024 PLN/QALY	nd	Wartość ustalona urzędowo.
Perspektywa	Płatnika publicznego (NFZ)	OWSA: Społeczna	Uwzględnienie kosztów pośrednich związanych z migreną oraz kosztów tryptanów z perspektywy pacjenta.
Dawkowanie fremanezumabu	Łączone dawkowanie fremanezumabu	Osobno miesięczne i kwartalne	Uzasadnienie podano w Tabeli 22.
Parametry kliniczne			

Parametr	Wartość	Wartość w analizie wrażliwości	Komentarz/ uzasadnienie zakresu zmienności w analizie wrażliwości
Charakterystyka wyjściowa	Patrz rozdział 1.3.1, na podstawie danych z badania FOCUS	PSA: rozkład normalny (wiek, % kobiet, wyjściowe MMDs)	Parametr testowany w celu zbadania jego wpływu na wyniki.
Rozkład MMD	Patrz rozdział 1.3.4, na podstawie danych z badania FOCUS	nd	-
Redukcja MMD	Patrz rozdział 1.3.4, na podstawie danych z badania FOCUS	PSA: rozkład normalny	Parametr testowany w celu zbadania jego wpływu na wyniki.
Odpowiedź na leczenie	Patrz rozdział 1.3.5, na podstawie danych z metaanalizy sieciowej	PSA: rozkład normalny	Parametr testowany w celu zbadania jego wpływu na wyniki.
Przerwanie leczenia			Na podstawie badania FOCUS [11]. Parametr testowany w celu zbadania jego wpływu na wyniki.
Użyteczności i parametry kosztowe			
Użyteczności	Mapowane na podstawie danych z badania FOCUS, patrz rozdział 1.3.11	OWSA: jednakowe użyteczności dla pacjentów leczonych i nieleczonych PSA rozkład normalny (efekt bazowy i efekt leczenia)	Brak alternatywnych wartości użyteczności. Parametr testowany w celu zbadania jego wpływu na wyniki.
Koszty leków		PSA: rozkład γ	Wnioskowana cena zbytu netto – patrz rozdział 1.3.9.1.
Koszty podania leku w ramach PL	108,16 PLN w pierwszym cyklu	PSA: rozkład γ	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującym zarządzeniem Prezesa NFZ.
Koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w programie lekowym		PSA: rozkład γ	
Koszty zużytych zasobów	Koszty jednostkowe - Tabela 17, Zużyte zasoby - Tabela 18	PSA: rozkład γ	Koszt ustalony zgodnie z obowiązującymi regulacjami płatnika publicznego i w oparciu o publikację Vo 2018 [43] oraz raport NICE [30].
Założenia modelu			
Reguła negatywnego zatrzymania	Pacjenci, którzy nie odpowiadają na leczenie ()	Nd	Założenie zgodne z proponowanym programem lekowym [35].
Reguła pozytywnego zatrzymania	52 tygodnie po wstępnej ocenie skuteczności wszyscy pacjenci ()	OWSA: () PSA: rozkład normalny (odsetek, którzy przerywają leczenie)	Założenie zgodne z proponowanym PL [35]. Zakres zmienności ustalono na podstawie badania ankietowego (w oparciu o odsetek pacjentów ponownie włączonych do PL) [21].
MMDs po przerwaniu terapii	Po negatywnej regule zatrzymania - powrót do MMDs placebo (PLC+BSC); Po przerwaniu cyklu - powrót do MMDs placebo (PLC+BSC); Po pozytywnej regule zatrzymania - zachowanie leczenie MMDs	Nd	Założenia modelu opisane w rozdziale 1.2.1.
Zanik efektu (<i>waning</i>)	Nie występuje słabnięcie efektu leczenia	OWSA: uwzględnienie osłabienia efektu leczenia	Dostępne dowody nie wykazują oznak osłabienia (zanikania) efektu leczenia fremanezumabem (rozdział 1.3.6).
Śmiertelność	Brak specyficznej śmiertelności z powodu migreny, śmiertelność ogólna oparta wyłącznie na wieku i płci, patrz rozdział 1.3.8	OWSA: nie uwzględnienie śmiertelności ogólnej	Nie zidentyfikowano danych, które wskazywałyby na zwiększone ryzyko zgonu w populacji osób z migreną [3, 39].

nd – nie dotyczy

1.9. Wyniki analizy użyteczności kosztów

1.9.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla 5-letniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta.

Tabela 25. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania fremanezumab+BSC vs PLC+BSC

Populacja	Fremanezumab+BSC		PLC+BSC		Inkrementalny koszt [PLN]	Inkrementalny efekt [QALY]	ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]			
Z uwzględnieniem RSS							
■	■	2,65	4 989,82	2,33	■	0,32	■
■	■	3,05	4 799,99	2,75	■	0,30	■
■	■	2,78	4 927,18	2,47	■	0,31	■
Bez uwzględnienia RSS							
■	■	2,65	4 989,82	2,33	■	0,32	■
■	■	3,05	4 799,99	2,75	■	0,30	■
■	■	2,78	4 927,18	2,47	■	0,31	■

W przypadku perspektywy płatnika publicznego (NFZ) wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania fremanezumab+BSC vs PLC+BSC wskazują, że stosowanie fremanezumabu+BSC pozwala na uzyskanie **2,65** ■ **3,05** ■ oraz **2,78** ■ lat życia skorygowanych o jakość (QALY), natomiast PLC+BSC wiąże się z uzyskaniem 2,33 ■ 2,75 ■ oraz 2,47 ■ lat życia skorygowanych o jakość (QALY). W 5-letnim horyzoncie czasowym terapia z udziałem fremanezumabu+BSC wiąże się z uzyskaniem lepszego efektu zdrowotnego wyrażonego w latach życia skorygowanych o jakość (różnica w porównaniu z komparatorem wynosi **0,32** ■ **0,30** ■ oraz **0,31** ■ QALY).

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku stosowania fremanezumabu+BSC w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego (PLC+BSC) wyniósł w wariancie z RSS wnioskowanym dla produktu leczniczego AJOVY®:

■
 ■
 ■

natomiast w wariancie bez RSS:

■
 ■
 ■

Wartości współczynników ICUR są znacząco niższe od wysokości progu wynoszącego 147 024 PLN/QALY, zatem **fremanezumab jest opłacalną technologią medyczną** w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego.

1.9.2. Analiza wrażliwości oraz analiza progowa

1.9.2.1. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości parametrów (szczegóły przedstawiono w Tabeli 23). Oceniono wpływ zmiany następujących zmiennych w modelu na wyniki analizy (wariant 1 to wyniki analizy podstawowej):

1. Analiza podstawowa.
2. Brak dyskontowania (0% koszty oraz 0% efekty) zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].
3. Perspektywa społeczna (uwzględniająca koszty pośrednie, mając na uwadze wpływ migreny na utratę produktywności przez chorych oraz koszty ponoszone z perspektywy pacjenta (koszty tryptanów stosowanych w leczeniu doraźnym ostrych napadów migreny).
4. Przerwanie leczenia na cykl z publikacji *Ferrari 2019* (badanie FOCUS [11]).
5. Jednakowe użyteczności dla pacjentów leczonych i nieleczonych.
6. Reguła pozytywnego zatrzymania – min wartość z badania ankietowego.
7. Reguła pozytywnego zatrzymania – max wartość z badania ankietowego.
8. Osłabienie efektu leczenia.
9. Nie uwzględnienie śmiertelności.
10. Kwartalne dawkowanie fremanezumabu [REDACTED]
11. Miesięczne dawkowanie fremanezumabu [REDACTED]
12. Horyzont czasowy: 1 rok
13. Horyzont czasowy: 2 lata
14. Horyzont czasowy: 10 lat
15. Horyzont czasowy: dożywotni

Zaprezentowano także wyniki analizy progowej, wyznaczającej cenę zbytu netto produktu AJOVY® (roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułkostrzykawka) przy której współczynnik ICUR jest równy wysokości progowej opłacalności (147 024 PLN/QALY).

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej z perspektywy płatnika publicznego zarówno dla wariantu z uwzględnieniem RSS jak i bez uwzględnienia RSS. Należy zauważyć, iż wyniki analizy wskazują na względną stabilność przeprowadzonych oszacowań w modelu CUA. [REDACTED]

[REDACTED TABLE]

Zarówno w przypadku analizy głównej, jak i każdego wariantu analizy wrażliwości, ceny zbytu netto opakowania jednostkowego produktu leczniczego AJOVY®, dla których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość równał się progowej opłacalności (147 024 PLN/QALY) [REDACTED]

Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS

Wariant	Fremanezumab+BSC		PLC+BSC		Różnica kosztu [PLN]	Różnica efektu [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
Warianty 1-15								
1.		2,65	4 989,82	2,33		0,32		
2.		2,88	5 622,99	2,53		0,34		
3.		2,65	88 684,40	2,33		0,32		
4.		2,66	4 989,82	2,33		0,33		
5.		2,66	4 989,82	2,38		0,28		
6.		2,65	4 989,82	2,33		0,32		
7.		2,65	4 989,82	2,33		0,32		
8.		2,64	4 989,82	2,33		0,31		
9.		2,68	5 020,54	2,36		0,32		
10.		2,60	4 989,82	2,33		0,27		
11.		2,69	4 989,82	2,33		0,36		
12.		0,58	1 108,36	0,50		0,08		
13.		1,13	2 156,54	0,99		0,15		
14.		4,75	8 808,63	4,22		0,53		
15.		9,82	17 927,95	8,81		1,01		
Warianty 16-30								
1.		3,05	4 799,99	2,75		0,30		
2.		3,32	5 409,52	2,99		0,32		
3.		3,05	59 588,06	2,75		0,30		
4.		3,07	4 799,99	2,75		0,32		
5.		3,07	4 799,99	2,82		0,25		
6.		3,05	4 799,99	2,75		0,30		
7.		3,05	4 799,99	2,75		0,30		
8.		3,05	4 799,99	2,75		0,29		
9.		3,08	4 825,64	2,78		0,30		
10.		3,04	4 799,99	2,75		0,29		
11.		3,06	4 799,99	2,75		0,31		
12.		0,67	1 064,03	0,59		0,07		
13.		1,31	2 072,39	1,17		0,14		
14.		5,49	8 483,57	4,99		0,50		
15.		11,60	17 482,17	10,65		0,96		
Warianty 31-38								
1.		2,78	4 927,18	2,47		0,31		
2.		3,02	5 552,55	2,68		0,34		
3.		2,78	79 082,61	2,47		0,31		
4.		2,80	4 927,18	2,47		0,33		
5.		2,80	4 927,18	2,53		0,27		
6.		2,78	4 927,18	2,47		0,31		
7.		2,78	4 927,18	2,47		0,31		
8.		2,77	4 927,18	2,47		0,31		

Wariant	Fremanezumab+BSC		PLC+BSC		Różnica kosztu [PLN]	Różnica efektu [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
9.		2,81	4 956,22	2,50		0,31		
10.		2,74	4 927,18	2,47		0,28		
11.		2,81	4 927,18	2,47		0,34		
12.		0,61	1 093,73	0,53		0,08		
13.		1,19	2 128,77	1,05		0,14		
14.		4,99	8 701,36	4,47		0,52		
15.		10,41	17 780,84	9,42		0,99		

*progowa cena dotyczy opakowania produktu AJOVY® roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułkostrzykawka (obliczenia przedstawiono w modelu dołączonym do opracowania, arkusz „Results”, wiersz E178)

Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) bez uwzględnienia RSS

Wariant	Fremanezumab+BSC		PLC+BSC		Różnica kosztu [PLN]	Różnica efektu [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
1.		2,65	4 989,82	2,33		0,32		
2.		2,88	5 622,99	2,53		0,34		
3.		2,65	88 684,40	2,33		0,32		
4.		2,66	4 989,82	2,33		0,33		
5.		2,66	4 989,82	2,38		0,28		
6.		2,65	4 989,82	2,33		0,32		
7.		2,65	4 989,82	2,33		0,32		
8.		2,64	4 989,82	2,33		0,31		
9.		2,68	5 020,54	2,36		0,32		
10.		2,60	4 989,82	2,33		0,27		
11.		2,69	4 989,82	2,33		0,36		
12.		0,58	1 108,36	0,50		0,08		
13.		1,13	2 156,54	0,99		0,15		
14.		4,75	8 808,63	4,22		0,53		
15.		9,82	17 927,95	8,81		1,01		
1.		3,05	4 799,99	2,75		0,30		
2.		3,32	5 409,52	2,99		0,32		
3.		3,05	59 588,06	2,75		0,30		
4.		3,07	4 799,99	2,75		0,32		
5.		3,07	4 799,99	2,82		0,25		
6.		3,05	4 799,99	2,75		0,30		
7.		3,05	4 799,99	2,75		0,30		
8.		3,05	4 799,99	2,75		0,29		
9.		3,08	4 825,64	2,78		0,30		
10.		3,04	4 799,99	2,75		0,29		
11.		3,06	4 799,99	2,75		0,31		
12.		0,67	1 064,03	0,59		0,07		
13.		1,31	2 072,39	1,17		0,14		

Wariant	Fremanezumab+BSC		PLC+BSC		Różnica kosztu [PLN]	Różnica efektu [QALY]	ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]	Koszty [PLN]	Efekt [QALY]				
14.		5,49	8 483,57	4,99		0,50		
15.		11,60	17 482,17	10,65		0,96		
[Redacted]								
1.		2,78	4 927,18	2,47		0,31		
2.		3,02	5 552,55	2,68		0,34		
3.		2,78	79 082,61	2,47		0,31		
4.		2,80	4 927,18	2,47		0,33		
5.		2,80	4 927,18	2,53		0,27		
6.		2,78	4 927,18	2,47		0,31		
7.		2,78	4 927,18	2,47		0,31		
8.		2,77	4 927,18	2,47		0,31		
9.		2,81	4 956,22	2,50		0,31		
10.		2,74	4 927,18	2,47		0,28		
11.		2,81	4 927,18	2,47		0,34		
12.		0,61	1 093,73	0,53		0,08		
13.		1,19	2 128,77	1,05		0,14		
14.		4,99	8 701,36	4,47		0,52		
15.		10,41	17 780,84	9,42		0,99		

*progowa cena dotyczy opakowania produktu AJOVY® roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułkostrzykawka (obliczenia ceny progowej przedstawiono w modelu dołączonym do opracowania, arkusz „Results”, wiersz E178)

1.9.2.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości (ang. PSA – *Probabilistic Sensitivity Analysis*) jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

Wyniki analizy opierają się na stałych, deterministycznych oszacowaniach dla każdego niepewnego parametru wejściowego. W probabilistycznej analizie wrażliwości (PSA) punktowe oszacowanie parametrów wejściowych wykorzystanych w analizie podstawowej zostaje zastąpione poprzez użycie rozkładów prawdopodobieństwa. W związku z tym, za każdym razem gdy model jest uruchamiany, wybierane są losowo wartości z danego rozkładu i obliczany jest nowy ICUR. Rozkład wartości współczynnika ICUR z wielu powtórzeń pozwala na oszacowanie niepewności.

Na podstawie wytycznych przedstawionych w publikacji *Briggs 2006* [8], w probabilistycznej analizie wrażliwości rozrzut parametrów wejściowych opisywany jest następującymi rozkładami:

- normalny - parametry dotyczące charakterystyki wyjściowej (wiek, płeć, początkowe MMD, redukcja MMD, odsetek przerwania leczenia, użyteczności),
- gamma - parametry kosztowe.

Szczegóły dotyczące zmiennych testowanych w ramach analizy PSA wraz z przypisanymi rozkładami znajdują się w rozdziale 1.7 (Tabela 23).

Poniżej zaprezentowano wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej dla 1 000 iteracji, dla wariantów z uwzględnieniem oraz bez uwzględnienia RSS w formie:

- Tabeli zbiorczej zawierającej średnie wartości kosztów i efektów zdrowotnych dla ramion interwencji i komparatora wraz z miarą rozrzutu (SE, ang. *standard error*, błąd standardowy),
- Wykresu (*incremental scatter plot*) przedstawiającego rozrzut wyników w poszczególnych krokach symulacji; punkty reprezentują inkrementalne koszty (oś rzędnych) oraz inkrementalne efekty – QALY (oś odciętych) uzyskane w jednym kroku symulacji.
- Wykresu krzywych akceptowalności porównywanych schematów leczenia, które dostarczają informacji dotyczących opłacalności omawianych strategii przy zadanej z góry *willingness to pay* (WTP na osi odciętych), tj. gotowości do zapłaty za jednostkę efektu (QALY).

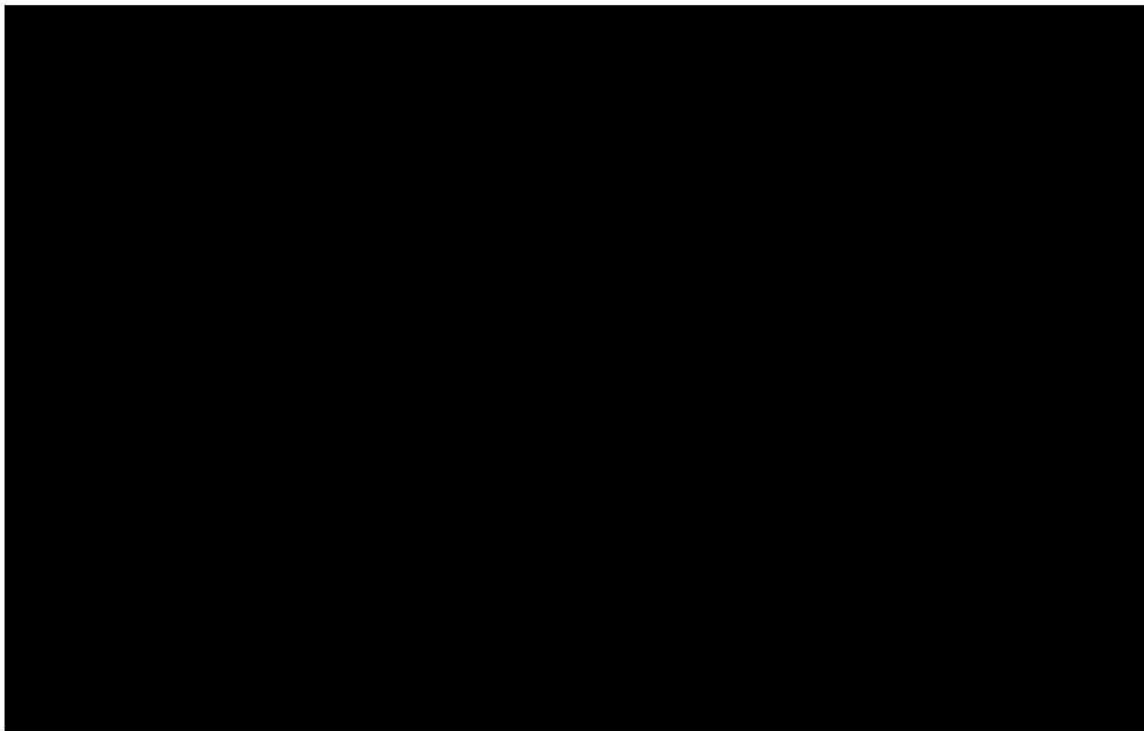
Wyniki PSA: wariant z RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu z uwzględnieniem instrumentu dzielenia ryzyka.

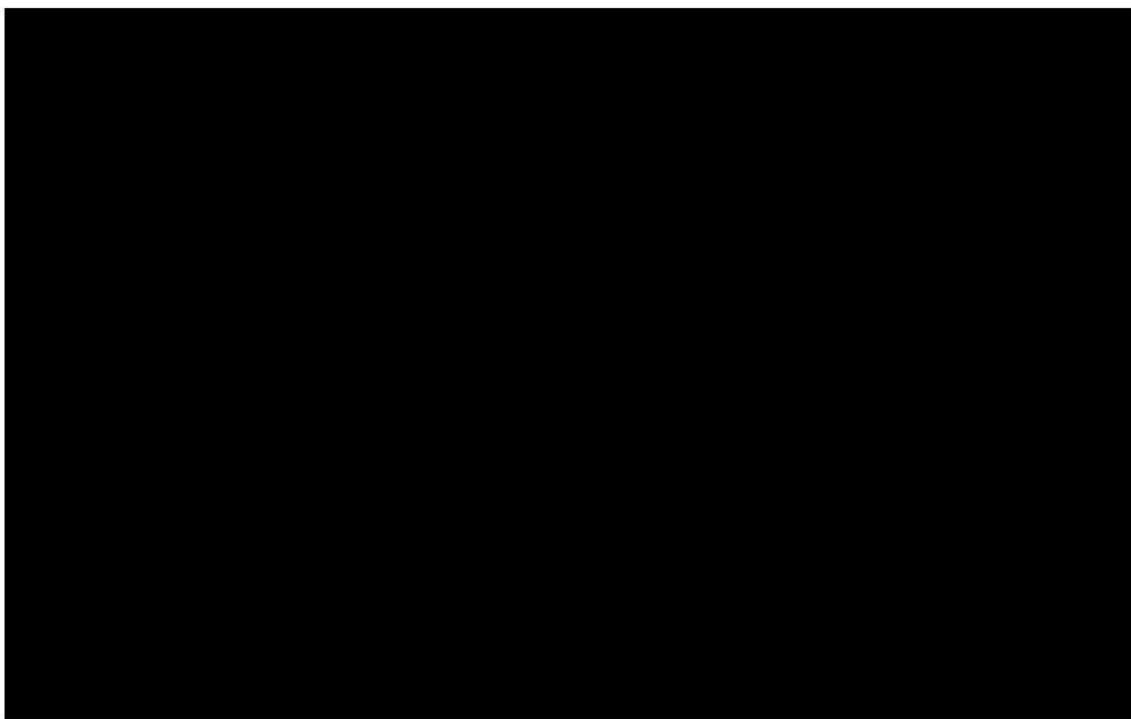
Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: fremanezumab+BSC vs PLC+BSC; wariant z RSS dla produktu leczniczego AJOVY®

	Fremanezumab+BSC	PLC+BSC	Wynik inkrementalny
Wyniki na pacjenta (średnia [SE])			
Koszty [PLN]		4 744 [476]	
		4 323 [578]	
		4 638 [504]	
Efekty [QALY]	2,70 [0,16]	2,43 [0,19]	0,26 [0,10]
	3,12 [0,19]	2,83 [0,23]	0,29 [0,16]
	2,85 [0,13]	2,57 [0,15]	0,28 [0,09]
ICUR (stosunek średniego kosztu i średniego QALY) [PLN/QALY]			
Prawdopodobieństwo, że fremanezumab jest opłacalny przy progu opłacalności 147 024 PLN			

Wykres 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant z RSS dla produktu leczniczego AJOVY® [REDACTED]



Wykres 3. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności, wariant z RSS dla produktu leczniczego AJOVY® [REDACTED]



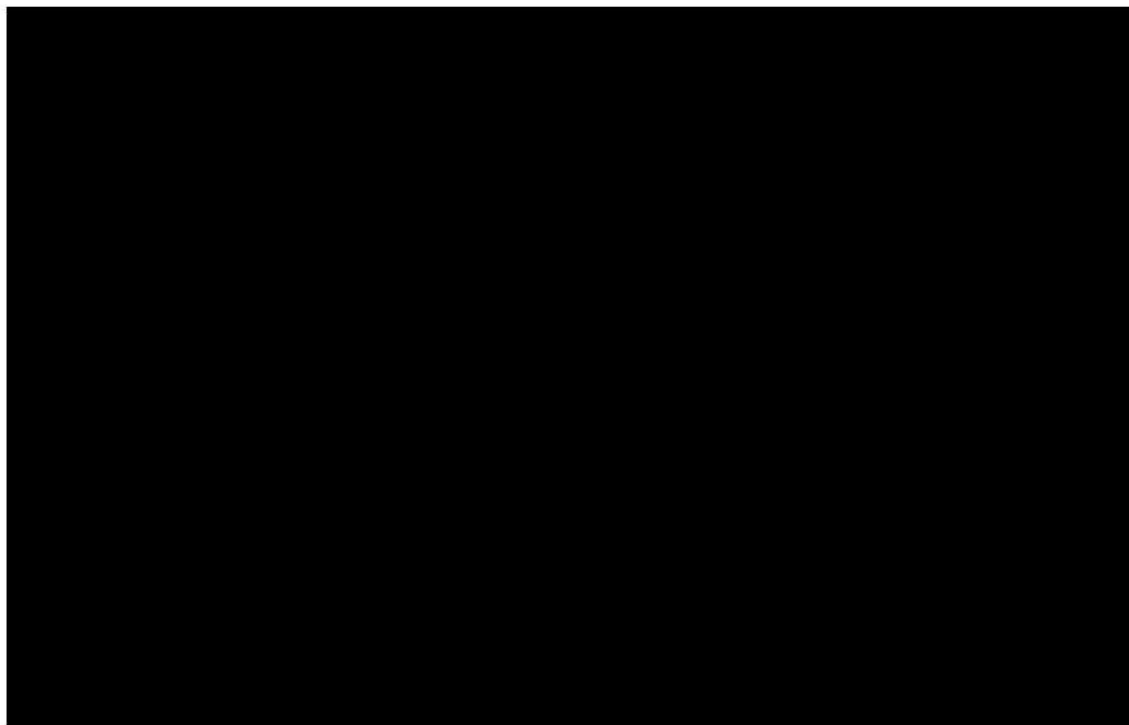
Wyniki PSA: wariant bez RSS

Poniżej przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka.

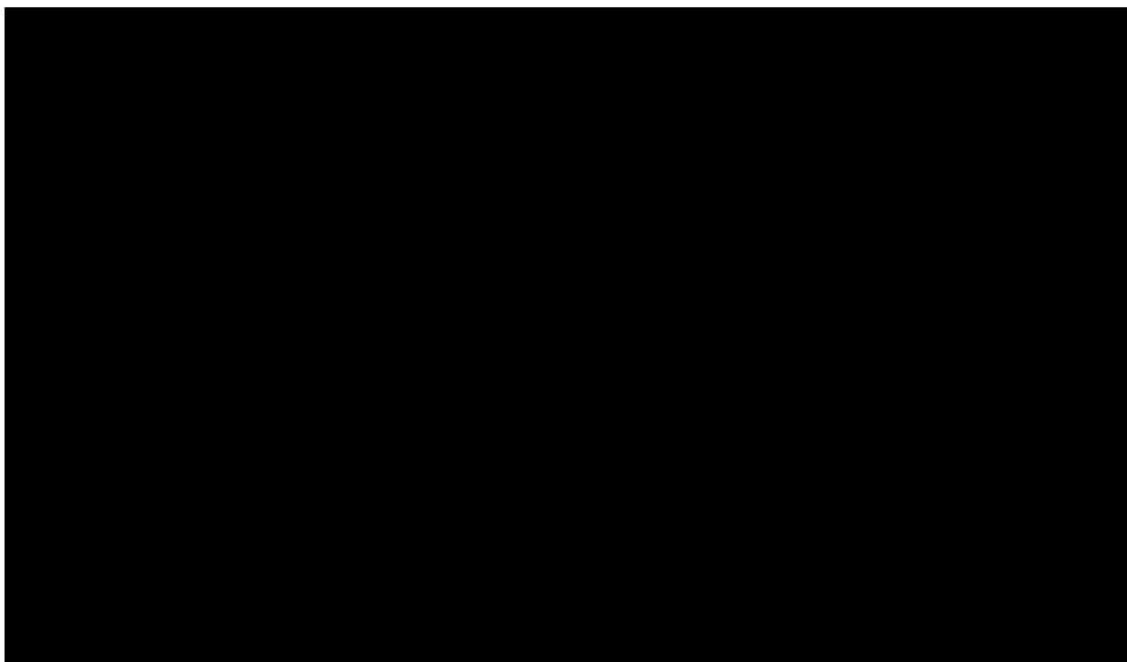
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: fremanezumab+BSC vs PLC+BSC, wariant bez RSS dla produktu leczniczego AJOVY®

	Fremanezumab+BSC	PLC+BSC	Wynik inkrementalny
Wyniki na pacjenta (średnia [SE])			
Koszty [PLN]	■	4 751 [467]	■
	■	4 291 [571]	■
	■	4 601 [501]	■
Efekty [QALY]	■	2,43 [0,19]	0,26 [0,10]
	■	3,12 [0,19]	0,29 [0,16]
	■	2,85 [0,13]	0,28 [0,09]
ICUR (stosunek średniego kosztu i średniego QALY) [PLN/QALY]	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■
Prawdopodobieństwo, że fremanezumab jest opłacalny przy progu opłacalności 147 024 PLN	■	■	■
	■	■	■
	■	■	■

Wykres 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, rozrzut inkrementalnych kosztów oraz wyników zdrowotnych, wariant bez RSS dla produktu leczniczego AJOVY®



Wykres 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości, krzywa akceptowalności, wariant bez RSS dla produktu leczniczego AJOVY® [REDACTED]



1.10. Ograniczenia i dyskusja

1.10.1. Ograniczenia analizy

Istnieje niewiele dostępnych opublikowanych szczegółowych dowodów na temat naturalnej historii migreny. Dostępne są dane sugerujące, że pacjenci mogą przejść zarówno z EM na CM i odwrotnie [5], ale brak jest wystarczających szczegółowych danych, na podstawie których można by było modelować naturalną zmienność migreny w czasie. Jest to obszar o znacznej złożoności, ponieważ zdarzenia życiowe, takie jak menopauza, mogą mieć znaczący wpływ na częstotliwość migrenową [25], ale dokładne skutki są niejasne. Dlatego, w oparciu o niejednoznaczne dowody oraz bazując na wytycznych AOTMiT [1] (zaleca się, aby model był możliwie prosty i przejrzysty), nie uwzględniono naturalnej zmienności historii migreny.

Dane dotyczące długoterminowej skuteczności fremanezumabu są ograniczone z tego względu w analizie przyjęto 5-letni horyzont czasowy. Wyniki z fazy *extension* badania HALO wykazały, że skuteczność jest utrzymywana na podobnym poziomie przez okres do 64 tygodni leczenia [12, 40]. W związku z powyższym nie ma dostępnych dowodów sugerujących, że jakkolwiek zmiana skuteczności leczenia wystąpi podczas długotrwałego leczenia. W modelu założono zatem, że modelowane dni z migreną [REDACTED] zostaną zachowane do końca horyzontu czasowego. Uważa się, że jest to najbardziej prawdopodobne założenie, ponieważ wszystkie dostępne dowody nie wykazują oznak osłabienia (zanikania) efektu leczenia fremanezumabem. Ponadto dostępne dowody wskazują, że tylko [REDACTED]; nawet u tych pacjentów miana przeciwciał przeciwelektrowych były niskie i nie wpływały na bezpieczeństwo ani skuteczność leczenia fremanezumabem. Dlatego nie należy oczekiwać, że przeciwciała przeciwelektrowe zmniejszą skuteczność fremanezumabu w miarę upływu czasu. Ponadto należy zauważyć, że migrena nie jest chorobą neurodegeneracyjną i dlatego można założyć, że nie ma to wpływu na skuteczność leczenia.

Nie zidentyfikowano użyteczności dla analizowanych stanów zdrowia dla polskiej populacji, z tego względu wykorzystano dane z badania klinicznego FOCUS, w którym zostały zebrane informacje dotyczące jakości życia mierzone za pomocą skali MSQ, która została następnie zmapowana do skali EQ-5D-3L za pomocą algorytmu opisanego w publikacji *Gillard 2012* [13]. Wykorzystanie danych z badania klinicznego dla ocenianych interwencji stanowi wiarygodne źródło w odniesieniu do analizowanej populacji w modelu [REDACTED]. W praktyce klinicznej (m.in. w proponowanym programie lekowym [35]) do analizy jakości życia wykorzystywana jest również skala MIDAS. W rekomendacji NICE dla innego przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP [30] uzasadnienie zastosowania skali MSQ zamiast bezpośrednich danych EQ-5D-5L uznano za wiarygodne.

Wszystkie główne parametry zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, której wyniki w większości testowanych parametrów nie odbiegają znacząco od wyników analizy podstawowej (potwierdzenie wiarygodności wyników) niezależnie od zidentyfikowanych ograniczeń.

1.10.2. Dyskusja i wnioski

Migrena jest przewlekłą, ujawniającą się okresowo chorobą charakteryzującą się nawracającym, silnym, pulsującym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne pod postacią nudności, wymiotów, nadwrażliwości na hałas i światło. Między napadami bólu nie pojawiają się żadne dolegliwości. Choroba występuje przez większą część życia, ze zmienną indywidualną częstotliwością. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomiczne, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki. Celem leczenia profilaktycznego jest redukcja częstości, nasilenia, czasu trwania napadów oraz niesprawności będącej ich konsekwencją.

Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego przedstawionym w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku AJOVY® [2], „wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstawania bólów głowy z odbicia”.

W zidentyfikowanych rekomendacjach klinicznych wskazano na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w profilaktyce migrenowych bólów głowy zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych [28]. Wszystkie wytyczne wymieniają fremanezumab jako jedną z dostępnych opcji w ostatniej linii leczenia.

Celem niniejszej analizy była ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY®) w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED] Modelowanie przebiegu choroby przeprowadzono [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

w ramach analizy użyteczności kosztów (CUA) w 5-letnim horyzoncie czasowym.

Kluczowe dane kliniczne w modelu, które obejmują charakterystykę wyjściową, rozkłady pacjentów między stanami MMD i dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostały zaczerpnięte z badania klinicznego FOCUS. Dane pochodzące z jednego badania zapewniają spójność kluczowych parametrów analizy. Badanie FOCUS koncentrowało się na pacjentach, u których wcześniejsze linie terapii zakończyły się niepowodzeniem

Redukcja MMD i odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie są kluczowymi klinicznie istotnymi miarami w migrenie i zostały wykorzystane jako dane wejściowe dotyczące skuteczności w modelu. Ponadto populacje pacjentów odpowiadających (*responder*) i nieodpowiadających (*non-responder*) modeluje się osobno. W praktyce klinicznej w zakresie obecnych metod stosowanych w profilaktyce migreny, ocena skuteczności jest przeprowadzana po upływie określonego czasu po którym pacjenci nieodpowiadający na leczenie przerywają terapię. W modelu uwzględniono również takie podejście.

Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, że stosowanie fremanezumabu jest droższe oraz bardziej skuteczne w porównaniu z brakiem leczenia profilaktycznego.

Osiągnięcie lepszego efektu klinicznego, wyrażone poprzez większą liczbę zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY) na ramieniu interwencji, związane jest z obniżeniem jakości życia występującej u chorych z migreną niestosujących leczenia profilaktycznego.

Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości potwierdzają konkluzje płynące z analizy podstawowej. W każdym z wariantów leczenie z wykorzystaniem fremanezumabu jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje znamienne lepszy efekt zdrowotny.

W ramach analizy wrażliwości rozważono również przyjęcie perspektywy społecznej uwzględniającej koszty pośrednie, mając na uwadze wpływ migreny na utratę produktywności przez chorych oraz koszty ponoszone z perspektywy pacjenta (koszty tryptanów stosowanych w leczeniu doraźnym ostrych napadów migreny).

Według danych literaturowych 15,8% kosztów migreny w przeliczeniu na jedną osobę chorującą w perspektywie jednego roku zaliczane są do kosztów bezpośrednich, a 84,2% to koszty pośrednie. Koszty pośrednie związane z chorobą występują dopóki możliwości korzystania z kapitału ludzkiego są ograniczone, nawet jeżeli inna, zdrowa osoba podejmie obowiązki osoby chorującej zastępując ją w okresie, w którym osoba chorująca nie jest w stanie wykonywać pracy [46]. Według opublikowanych danych w I kwartale 2018 roku wystawiono 4 806 zwolnień lekarskich osobom z rozpoznaniem jednostki chorobowej G43, czyli migreny. Łączna liczba dni absencji chorobowej z tytułu zwolnień lekarskich w przypadku osób cierpiących na migrenę w I kwartale 2018 roku wynosiła 23 179 dni. Szacuje się, że koszt pośredni absenteizmu z tytułu migreny w Polsce to około 30 964 139 PLN [46].

Zmniejszenie efektywności w pracy również negatywnie odbija się na budżecie. Dzieląc oszacowane koszty prezenteizmu przez liczbę osób cierpiących na migrenę epizodyczną i migrenę przewlekłą w Polsce otrzymujemy kwoty 2 149,22 złotych kosztu pośredniego prezenteizmu na jedną osobę cierpiącą na migrenę epizodyczną w skali roku i 10 225,14 złotych kosztu pośredniego prezenteizmu na jedną osobę cierpiącą na migrenę przewlekłą w skali roku [46].

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości również potwierdzają konkluzje płynące z analizy podstawowej.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano dwie prace uwzględniające ocenę ekonomiczną stosowania fremanezumabu w profilaktyce migreny [REDACTED]: abstrakty konferencyjne *Quach 2018* [36] oraz *Smolen 2019* [41]. W przypadku obydwu analiz wykorzystano również model CEM (model semi-Markowa) w 2-letnim horyzoncie czasowym (*Quach 2018*) oraz 10-letnim horyzoncie czasowym (*Smolen 2019*). Wnioski wypływające z obydwu analiz są zbieżne z wynikami niniejszej analizy tzn. leczenie profilaktyczne z zastosowaniem fremanezumabu jest technologią efektywną kosztowo w porównaniu do leczenia wspomagającego (ICUR < progu opłacalności kosztowej).

Wnioski końcowe

Leczenie profilaktyczne migreny [REDACTED] fremanezumabem w porównaniu do braku leczenia profilaktycznego jest bardziej kosztowne, ale jednocześnie daje lepszy efekt zdrowotny. Biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności kosztowej dla Polski fremanezumab jest technologią efektywną kosztowo (ICUR znacznie poniżej progu opłacalności 147 024 PLN/QALY).

2. ZAŁĄCZNIKI

2.1. Strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych

W poniższych tabelach przedstawiono strategie wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania fremanezumabu.

Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"fremanezumab"[Supplementary Concept] OR "fremanezumab"[All Fields]	73

Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	AJOVY	0
2.	fremanezumab	86
3.	#1 OR #2	86

Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	(AJOVY) OR (fremanezumab)	0

Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	AJOVY	0
2.	fremanezumab	2
3.	#1 OR #2	2

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	AJOVY	0
2.	fremanezumab	0

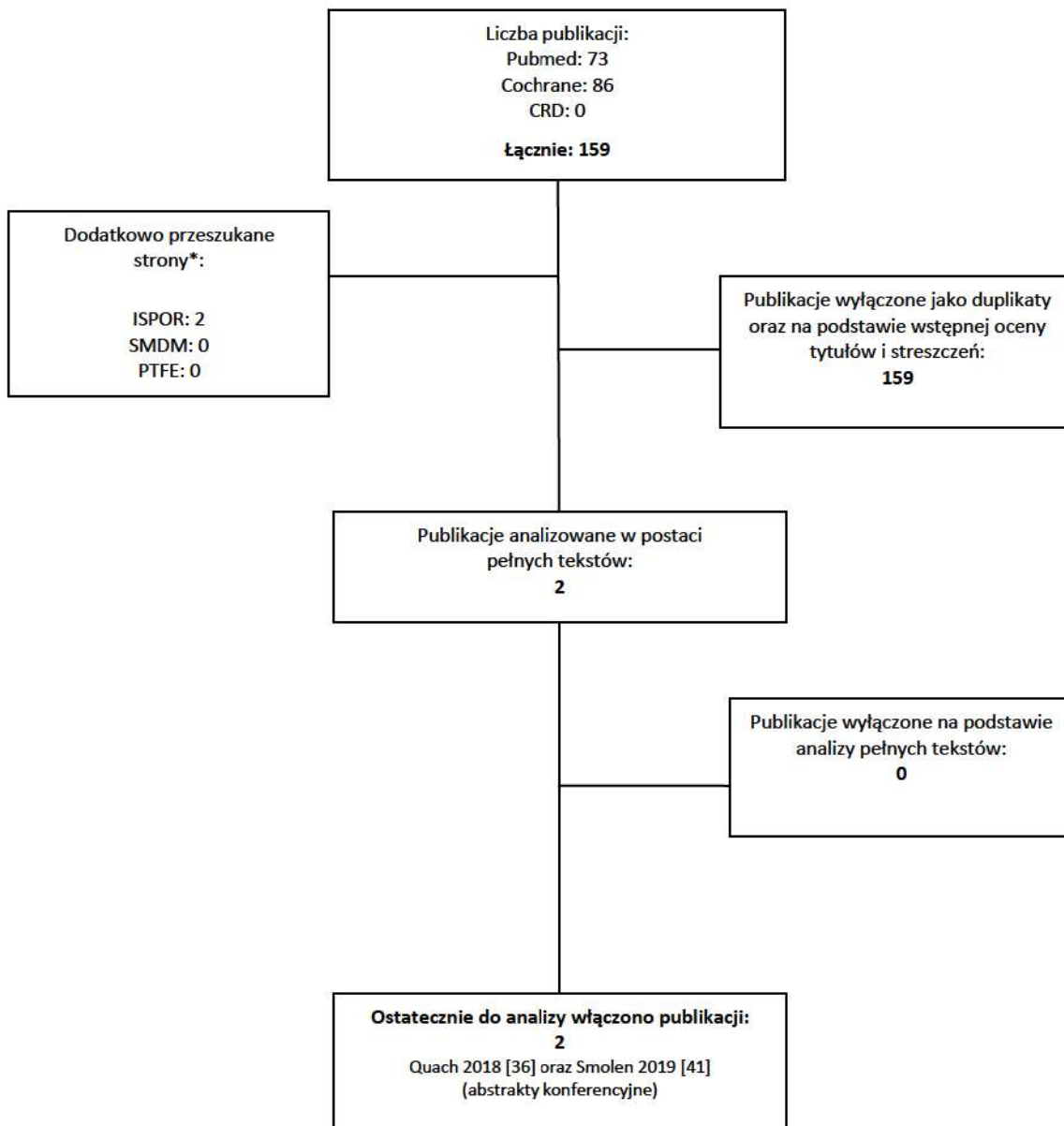
Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	AJOVY	0
2.	fremanezumab	0

2.1.1. Diagram wyszukiwania analiz ekonomicznych

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

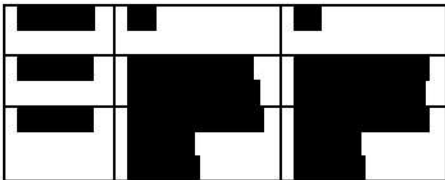
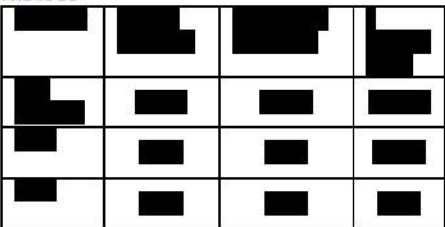
Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne



*ze względu na brak zidentyfikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania AJOVY®, zgodnie z Wytycznymi AOTMiT przeszukano również strony ISPOR, SMDM i PTFE

2.1.2. Charakterystyka analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu

Tabela 36. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu

Charakterystyka zidentyfikowanych analiz ekonomicznych		
Publikacja	Quach 2018 [36] (abstrakt konferencyjny)	Smolen 2019 [41] (abstrakt konferencyjny)
Interwencje	Erenumab (ERE), fremanezumab (FRE), brak leczenia (BL)	Fremanezumab (FRE), brak leczenia (BL)
Populacja	Pacjenci z migreną chroniczną (CM) i epizodyczną (EM), u których nie uzyskano skuteczności dotychczasowego leczenia zapobiegawczego	Pacjenci z migreną chroniczną (CM) i epizodyczną (EM)
Technika analityczna	Analiza użyteczności kosztów	Analiza użyteczności kosztów
Sposób modelowania	Semi-Markov model	Semi-Markov model
Horyzont długość cyklu	2-letni	10-letni
Dyskontowanie	3% koszty i efekty zdrowotne	3% koszty i efekty zdrowotne
Kraj Perspektywa	Stany Zjednoczone/ płatnika	Stany Zjednoczone/ płatnika i społeczna
Wyniki i wnioski	 <p>* z uwzględnieniem kosztów produktywności</p>	<p>FRE vs BL</p>  <p>W oparciu o wyniki badań RCT oraz aktualne ceny fremanezumab jest kosztowo efektywną opcją w porównaniu z brakiem leczenia.</p>

2.2.Strategia wyszukiwania użyteczności

2.2.1. Metodyka wyszukiwania użyteczności

Zgodnie z *Wytycznymi HTA* [58] oraz *Wymaganiami minimalnymi* [59] przeprowadzony został przegląd systematyczny wartości użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazie informacji medycznej *Medline* (przez *PubMed*), bazie CRD oraz *CEA Registry*. Dodatkowo przeszukano Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [58].

Przyjęto, że wartości użyteczności zawierają się w przedziale od wartości minimalnej 0 oznaczającej zgon, do wartości maksymalnej 1 oznaczającej najlepszy możliwy stan zdrowia.

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria włączenia i wyłączenia.

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

[REDACTED] populacja: [REDACTED]; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności stanów zdrowia związanych z przebiegiem terapii migreny wyróżnionych w modelu; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace pogładowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użytecznościom.

2.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności stanów zdrowia wyróżnionych w modelu związanych z przebiegiem terapii profilaktycznej migreny.

Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed (wyszukiwanie zakończone 08.10.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1		2 222
#2		5 763
#3	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	34 944
#4	#1 OR #2 AND #3	85

Tabela 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 08.10.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	(migraine)	286
#2	(EQ 5D OR EuroQol OR Euro-Qol OR short form 36 OR SF36 OR SF 36 OR HUI OR health utility index OR standard gamble OR SG OR time trade off OR TTO) AND (QoL OR Quality of Life OR QALY OR Quality Adjusted Life Years OR HRQOL OR health related quality of life OR Utility OR utilities OR Utilit* OR disutility OR disutilities OR cost utility)	1 596
#3	#1 AND #2	7

Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CEA Registry (wyszukiwanie zakończone 08.10.2019 r.)

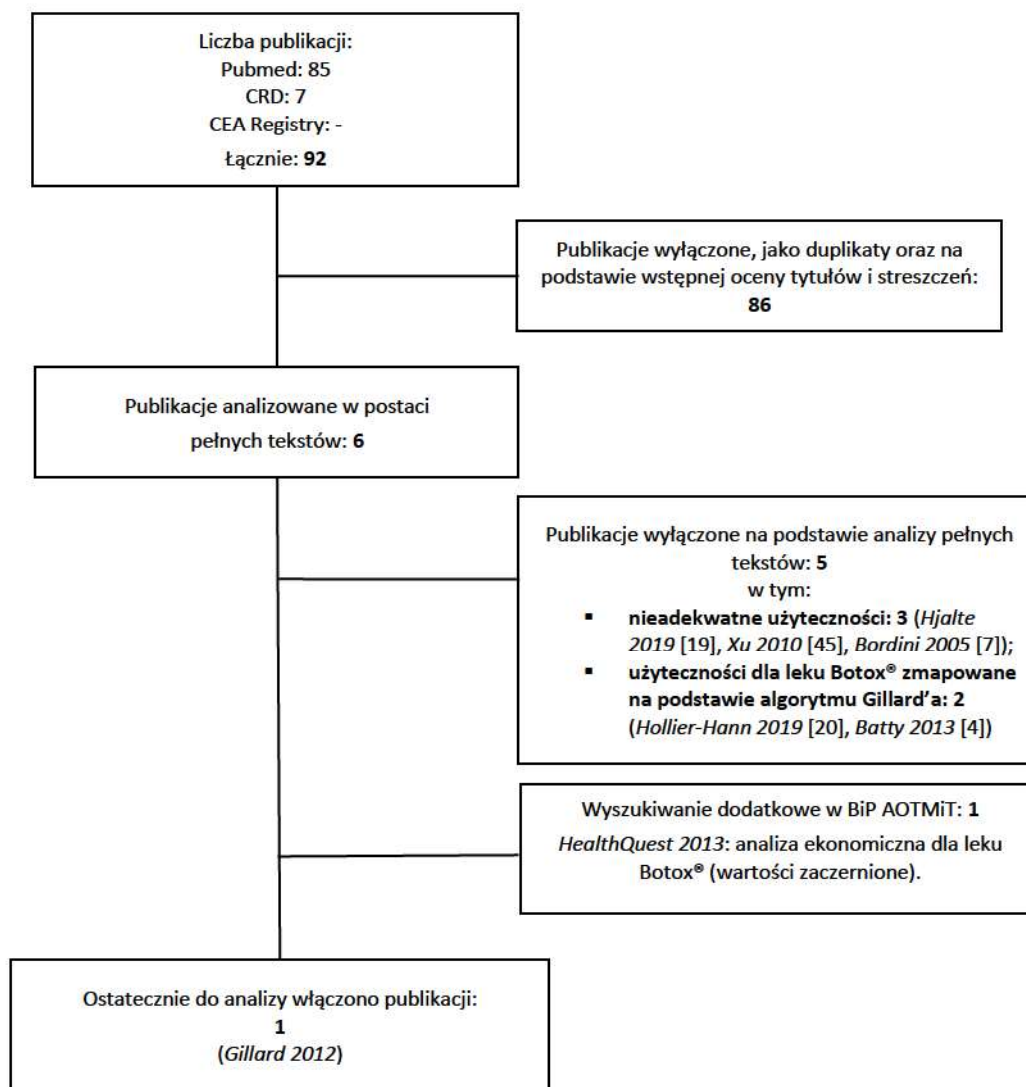
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1		.*
#2		.*

*zgodnie z wytycznymi AOTMIT wartości użyteczności poszukiwano również w bazie CEA Registry, jednak w dniu przygotowania wyszukiwania badań użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych stanów w modelu na stronie: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/gh-cea-registry> nie była dostępna opcja wyszukiwania

2.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności



2.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności

Łącznie w wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 92 abstrakty. Na etapie przeglądu abstraktów wykluczono 86 prac. Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączonych zostało 5 prac; przyczyny wyłączenia były następujące:

- nieadekwatne użyteczności: 3 (*Hjalte 2019* [19], *Xu 2010* [45], *Bordini 2005* [7]);
- użyteczności dla leku Botox® zmapowane na podstawie algorytmu Gillard'a (*Hollier-Hann 2019* [20], *Batty 2013* [4])

Ostatecznie, do przeglądu włączono jedną publikację *Gillard 2012* [13].

W publikacji *Gillard 2012* [13] opisano algorytm mapowania kwestionariusza MSQ do skali EQ-5D-3L. W badaniu klinicznym FOCUS zostały zebrane dane dotyczące jakości życia mierzone za pomocą skali MSQ, które zostały wykorzystane do oszacowania użyteczności stanów zdrowia w skali EQ-5D-3L. Wykorzystanie danych z badania klinicznego dla ocenianych interwencji stanowi wiarygodne źródło w odniesieniu do analizowanej populacji w modelu (pacjenci, którzy nie odpowiedzieli na leczenie wieloma lekami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym migreny).

W ramach przeglądu systematycznego przeszukano również Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [6]. Celem przeszukiwania było odnalezienie użyteczności przyjętych w polskich analizach ekonomicznych obejmujących populację dorosłych chorych z migreną. Odnaleziono analizę ekonomiczną *HealthQuest 2013* [18]. Analiza *HealthQuest 2013* dotyczyła oceny opłacalności stosowania produktu leczniczego Botox® (toksyna botulinowa typu A) w leczeniu migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów. W analizie *HealthQuest 2013* przeprowadzony został przegląd systematyczny użyteczności, jednak uzyskane wyniki zostały zaczerpnięte, stąd nie ma możliwości odniesienia się do przeprowadzonego wyszukiwania w ramach analizy *HealthQuest 2013*.

2.3.Strategia wyszukiwania badań dodatkowych dotyczących śmiertelności

W celu identyfikacji badań przedstawiających wyniki związane ze śmiertelnością u chorych z migreną wykonano systematyczne wyszukiwanie literatury w bazie medycznej *Medline* przez *PubMed*.

Na podstawie tytułów oraz abstraktów dokonano wstępnej selekcji odnalezionych doniesień naukowych, a następnie przeprowadzono selekcję w oparciu o pełne teksty publikacji. Przeprowadzono również przeszukanie biorąc pod uwagę cytowane źródła danych, które nie zostały odnalezione we wcześniejszych etapach wyszukiwania.

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania dodatkowych informacji do analizy ekonomicznej.

Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących śmiertelności chorych z migreną w bazie *Medline* przez *PubMed* (wyszukiwanie zakończone 24.09.2019 r.)

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	Migraine	37 293
#2	Mortality	1 195 345
#3	#2 and #3	331

2.4.Prawdopodobieństwa zgonu w populacji ogólnej

W tabeli poniżej przedstawiono prawdopodobieństwo zgonu w polskiej populacji osób powyżej 18 roku życia na podstawie Tablic trwania życia z 2018 roku [16] oraz prawdopodobieństwo zgonu przeliczone na 4-tygodniowe cykle w modelu.

Tabela 41. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)

Wiek [latach]	Prawdopodobieństwo zgonu Tablice trwania życia – GUS [16]		Prawdopodobieństwo zgonu / cykl (model)	
	Mężczyzna	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta
18	0,00061	0,00027	0,000047	0,000021
19	0,00073	0,00028	0,000056	0,000021
20	0,00082	0,00028	0,000063	0,000021
21	0,00087	0,00027	0,000067	0,000021
22	0,00089	0,00025	0,000068	0,000019
23	0,00091	0,00024	0,000070	0,000018

Wiek [latach]	Prawdopodobieństwo zgonu Tablice trwania życia – GUS [16]		Prawdopodobieństwo zgonu / cykl (model)	
	Mężczyzna	Kobieta	Mężczyzna	Kobieta
24	0,00093	0,00023	0,000071	0,000018
25	0,00096	0,00025	0,000074	0,000019
26	0,00101	0,00026	0,000077	0,000020
27	0,00105	0,00028	0,000081	0,000021
28	0,00112	0,00029	0,000086	0,000022
29	0,00119	0,00031	0,000091	0,000024
30	0,00126	0,00033	0,000097	0,000025
31	0,00134	0,00035	0,000103	0,000027
32	0,00141	0,00038	0,000108	0,000029
33	0,00148	0,00042	0,000114	0,000032
34	0,00157	0,00046	0,000120	0,000035
35	0,00167	0,00051	0,000128	0,000039
36	0,00181	0,00056	0,000139	0,000043
37	0,00198	0,00062	0,000152	0,000048
38	0,00219	0,00068	0,000168	0,000052
39	0,00242	0,00075	0,000186	0,000058
40	0,00266	0,00082	0,000204	0,000063
41	0,00291	0,00090	0,000223	0,000069
42	0,00315	0,00100	0,000242	0,000077
43	0,00343	0,00112	0,000263	0,000086
44	0,00373	0,00127	0,000286	0,000097
45	0,00408	0,00143	0,000313	0,000110
46	0,00448	0,00160	0,000344	0,000123
47	0,00493	0,00178	0,000379	0,000137
48	0,00541	0,00197	0,000416	0,000151
49	0,00592	0,00218	0,000455	0,000167
50	0,00648	0,00240	0,000498	0,000184
51	0,00710	0,00264	0,000546	0,000203
52	0,00779	0,00292	0,000599	0,000224
53	0,00858	0,00323	0,000660	0,000248
54	0,00947	0,00360	0,000729	0,000276
55	0,01045	0,00405	0,000805	0,000311
56	0,01151	0,00456	0,000887	0,000350
57	0,01264	0,00514	0,000975	0,000395
58	0,01381	0,00576	0,001065	0,000443
59	0,01504	0,00639	0,001161	0,000491
60	0,01635	0,00702	0,001263	0,000540

* w niniejszym dokumencie przedstawiono zakres 18-60 lat, natomiast dokładne oszacowania z pełnym zakresem 0-100 lat znajdują się w modelu dołączonym do analizy (CEM_AJOVY.xlsm, arkusz „Life Tables”)

2.5. Dostępne tryptany w Polsce

W tabeli poniżej przedstawiono ceny dostępnych tryptanów w Polsce na podstawie portalu internetowego gdziepolek.pl (informacje z dnia: 07.10.2019 r.).

Tabela 42. Ceny dostępnych tryptanów w Polsce

Nazwa handlowa	Postać	Dawka /skład [mg]	Opak.	Liczba tabletek na opakowanie	Min cena	Max cena	Min cena za tabl.	Max cena za tabl.
ApoMigra	tabl. powł.	100	6 tabl.	6	39,9	57,98	6,65	9,66
ApoMigra	tabl. powł.	50	2 tabl.	2	-	-	-	-
ApoMigra	tabl. powł.	50	6 tabl.	6	23,95	38,99	3,99	6,50
Cinie 50	tabl.	50	2 tabl.	2	14,9	25,99	7,45	13,00
Cinie 50	tabl.	50	6 tabl.	6	39,95	69,8	6,66	11,63

Nazwa handlowa	Postać	Dawka /skład [mg]	Opak.	Liczba tabletek na opakowanie	Min cena	Max cena	Min cena za tabl.	Max cena za tabl.
Cinie 100	tabl.	100	2 tabl.	2	27,99	46,39	14,00	23,20
Cinie 100	tabl.	100	6 tabl.	6	59,9	105,99	9,98	17,67
Frimig	tabl. powł.	100	2 tabl.	2	17,99	27,09	9,00	13,55
Frimig	tabl. powł.	100	6 tabl.	6	39,9	65,98	6,65	11,00
Frimig	tabl. powł.	50	2 tabl.	2	13,69	19,95	6,85	9,98
Frimig	tabl. powł.	50	6 tabl.	6	26,99	51,29	4,50	8,55
Imigran	tabl. powł.	100	6 tabl.	6	319,99	399,99	53,33	66,67
Imigran	tabl. powł.	50	2 tabl.	2	49,99	66,99	25,00	33,50
Imigran	tabl. powł.	50	6 tabl.	6	139,9	185,79	23,32	30,97
Sumamigren	tabl. powł.	100	2 tabl.	2	33,99	57,89	17,00	28,95
Sumamigren	tabl. powł.	100	6 tabl.	6	35	104,09	5,83	17,35
Sumamigren	tabl. powł.	50	2 tabl.	2	22,5	38,19	11,25	19,10
Sumamigren	tabl. powł.	50	6 tabl.	6	29,9	65,9	4,98	10,98
Sumigra 50	tabl. powł.	50	2 tabl.	2	16,69	29,9	8,35	14,95
Sumigra 50	tabl. powł.	50	6 tabl.	6	17,95	44,99	2,99	7,50
Sumigra 100	tabl. powł.	100	2 tabl.	2	28,65	44,69	14,33	22,35
Sumigra 100	tabl. powł.	100	6 tabl.	6	31,9	39,99	5,32	6,67
Zolmiles	tabl. uleg. rozpad. w jamie ustnej	2,5	2 tabl.	2	18,99	32,39	9,50	16,20
Zolmiles	tabl. uleg. rozpad. w jamie ustnej	2,5	6 tabl.	6	48,69	99,79	8,12	16,63
Zolmiles	tabl. uleg. rozpad. w jamie ustnej	5	2 tabl.	2	32,99	53,59	16,50	26,80
Zolmiles	tabl. uleg. rozpad. w jamie ustnej	5	6 tabl.	6	72,99	124,59	12,17	20,77
Zolmitriptan STADA	tabl.	2,5	3 tabl.	3	19,99	33,98	6,66	11,33
Maxalt RPD 10	liofilizat doustny	10	2 saszetki	2	-	-	-	-
Relpax	tabl.	40	2 tabl.	2	38,5	51,98	19,25	25,99
Almozen	tabl. powł.	125	3 tabl.	3	35,69	58,66	11,90	19,55
Almozen	tabl. powł.	125	6 tabl.	6	50	94,89	8,33	15,82

Opak. Opakowanie; min – minimalna, max – maksymalna

2.6. Kalkulacja kosztów utraconej produktywności

Parametry kosztowe wykorzystane w kalkulacji kosztu utraconej produktywności przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Parametry wykorzystane w kalkulacji kosztów utraconej produktywności

Parametr	Wartość	Źródła danych
Produkt krajowy brutto (PKB) w 2018 roku [mln PLN]	2 115 242	GUS [14]
Liczba pracujących osób w 2018 roku	16 020 000	GUS [15]
Liczba pracujących godzin w 2018 roku	2 000	[44]
Korekta <i>Cobb-Douglas</i>	0,65	[17]
Koszt 1 godziny pracy [PLN]	42,91	Kalkulacja własna (2 115 242 mln PLN / 16 020 000 / 2 000 x 0,65)
Średnie dzienne wynagrodzenie za pracę [PLN]	343,30	Kalkulacja własna (42,91 PLN x 8 godzin)

3. PIŚMIENICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). Wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. AJOVY, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg / 1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.15.2019, praca opublikowana przez AOTMiT: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/RPT/OT.4311.15.2019_Ajovy.pdf oraz Stanowisko Rady Przejrzystości: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/SRP/U_43_454_191028_s_100_Ajovy_fremanezumab_import.pdf
3. Åsberg AN, Stovner LJ, Zwart JA, Winsvold BS, Heuch I, Hagen K. Migraine as a predictor of mortality: The HUNT study. *Cephalalgia*. 2016 Apr;36(4):351-7. doi: 10.1177/0333102415593090. Epub 2015 Jun 26.
4. Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, et al. The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. *J Med Econ*. 2013 Jul;16(7):877-87. doi: 10.3111/13696998.2013.802694. Epub 2013 May 22.
5. Bigal ME, Serrano D, Buse D et al. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache* 2008; 48: 1157–1168.
6. Biuletyn Informacji Publicznej (BIP) Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT). Dostęp online <http://bipold.aotm.gov.pl/>, data dostępu 09.10.2019.
7. Bordini CA, Mariano da Silva H, Garbelini RP, Teixeira SO, Speciali JG. Effect of preventive treatment on health-related quality of life in episodic migraine. *J Headache Pain*. 2005 Oct; 6(5):387-91. Epub 2005 Aug 1.
8. Briggs A, S. M., Claxton K. *Decision Modelling for Health Economic Evaluation*. Oxford: Oxford University Press, 2016. https://books.google.pl/books?hl=pl&lr=&id=NuYRBAQAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=Decision+Modelling+for+Health+Economic+Evaluation.+Oxford&ots=JKS3ZTUxqj&sig=35Fkovud3u_mnTeTrSp-gqSSfYs&redir_esc=v#v=onepage&q=Decision%20Modelling%20for%20Health%20Economic%20Evaluation.%20Oxford&f=false [dostęp w dniu: 08.10.2019].
9. Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu leczniczego AJOVY®. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf
10. Domitrz I, Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Polski Przegląd Neurologiczny*, 2019, tom 15, supl. B.
11. Ferrari MD, Diener HC, Ning X, Galic M4, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet* 2019 Sep 21; 394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16.
12. Fremanezumab EU Cost-effectiveness Model - Technical Report, wrzesień 2019 – data on file, Materiały udostępnione przez Zleceniodawcę.
13. Gillard PJ, Devine B, Varon SF et al. Mapping from disease-specific measures to health-state utility values in individuals with migraine. *Value Health* 2012; 15: 485–494.
14. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Informacja Głównego Urzędu Statystycznego w sprawie skorygowanego szacunku PKB za 2018 rok. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rachunki-narodowe/roczne-rachunki-narodowe/informacja-glownego-urzedu-statystycznego-w-sprawie-skorygowanego-szacunku-pkb-za-2018-rok,9,5.html> [data dostępu 08-10-2019]
15. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Pracujący i wynagrodzenia w gospodarce narodowej w 2018 r. (dane wstępne). <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/rynek-pracy/pracujacy-zatrudnieni-wynagrodzenia-koszty-pracy/pracujacy-i-wynagrodzenia-w-gospodarce-narodowej-w-2018-r-dane-wstepne,18,1.html> [data dostępu 08-10-2019]
16. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Trwanie życia 2018. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-tablice,1,1.html> [data dostępu 24-09-2019]
17. Havik K, Mc Morrow K, Orlandi F, et al. The Production Function Methodology for Calculating Potential Growth Rates & Output Gaps. *European Economy. Economic Papers* 535 |November 2014: https://ec.europa.eu/economy_finance/publications/economic_paper/2014/pdf/ecp535_en.pdf [data dostępu 08-10-2019].

18. HealthQuest Sp. z o.o. Sp. k (dane personalne autorów nie zostały upublicznione). Botox® (w profilaktyce [przewlekłej] migreny. Analiza ekonomiczna. Warszawa, lipiec 2013. Dostęp online: http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/337/AW/Botox_CM_AEK_2014_02.pdf, data dostępu 09.10.2019 r.
19. Hjalte F, Olofsson S, Persson U, Linde M. Burden and costs of migraine in a Swedish defined patient population – a questionnaire-based study. *J Headache Pain*. 2019 May 31;20(1):65. doi: 10.1186/s10194-019-1015-y.
20. Hollier-Hann G, Curry A, Onishchenko K, et al. Updated cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA for the prevention of headache in adults with chronic migraine who have previously received three or more preventive treatments in the UK. *J Med Econ*. 2019 Oct 3:1. doi: 10.1080/13696998.2019.1675417. [Epub ahead of print]
21. Instytut Arcana a Certara Company. Badanie ankietowe. Raport z przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach prac nad raportem HTA dla produktu AJOVY®. Kraków 2019.
22. International Classification of Headache Disorders: <https://ichd-3.org/1-migraine/> [data dostępu 27-07-2020]
23. Lipton RB, Brennan A, Palmer S et al. Estimating the clinical effectiveness and value-based price range of erenumab for the prevention of migraine in patients with prior treatment failures: A US societal perspective. *J Med Econ* 2018; 21: 666–675.
24. Lipton RB, et al., Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention, *Headache*. 2015 Mar;55 Suppl 2:103-22; quiz 123-6.
25. Makita K, Inagaki M, Kitamura S et al. Changes in migraine before and after menopause in Japanese climacteric women. *Cephalalgia* 2017; 37: 1088–1092 (abstract): <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27257303> .
29. NICE, 2012. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine (TA260): <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260> [dostęp w dniu: 01.10.2019].
30. NICE, 2019. Erenumab for preventing migraine [ID1188]: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302> [dostęp w dniu: 01.10.2019].
31. Obwieszczenia Prezesa GUS z dnia 29 października 2019 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2015–2017, *Monitor Polski* 1040. [data dostępu: 04-11-2019]
32. Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 29 lipca 2011 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o podatku od towarów i usług: *Dz. U.* 2011 nr 177 poz. 1054.
33. Obwieszczenie 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.
36. Quach D, Lee TA, Ellis A, Kumar VM, Rind D, Seidner M, Walton SM. Are new preventive migraine drugs cost-effective for patients with chronic and episodic migraine for whom other preventive medications had failed? *Value in Health* 2018, Vol. 21, S340 (PND67).
37. 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
38. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M 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. *J Headache Pain* 2019; 20: 6.

39. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE et al. Migraine and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cephalgia* 2011; 31: 1301–1314.
40. Silberstein SD; Lipton RB; Diamond ML, et al. A chievement of Response over Time with Fremanezumab in the Treatment of Chronic and Episodic Migraine. 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society® June 28-July 1, 2018. B.PF111LB.
41. Smolen L, Gandhi SK, Klein T, Iyer R, Thompson S, Cohen J.M, Lipton RB. 10-year cost-effectiveness analyses of fremanezumab as preventive treatment in chronic and episodic migraine. *Value in Health*, Vol. 22, S273 (PND21): [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(19\)31486-X/fulltext](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(19)31486-X/fulltext)
42. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
43. Vo P, Fang J, Bilitou A, et al. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: A cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain* 2018; 19: 82.
44. Wymiar czasu pracy 2018 r.: https://www.kalendarzswiat.pl/wymiar_czasu_pracy/2018 [data dostępu 08-10-2019].
45. Xu R, Insinga RP, Golden W, Hu XH. EuroQol (EQ-5D) health utility scores for patients with migraine. *Qual Life Res.* 2011 May; 20(4):601-8. doi: 10.1007/s11136-010-9783-5. Epub 2010 Nov 10.
46. Zakład Analiz Ekonomicznych I Systemowych Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu zdrowia, Warszawa 2019.
47. Zarządzenie Nr 120/2018/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 listopada 2018 r. w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie podstawowej opieki zdrowotnej wraz z załącznikami.
48. Zarządzenie Nr 134/2019/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 1 października 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe wraz z załącznikami.
49. Zarządzenie NR 16/2018/DSM Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 lutego 2018 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie: świadczenia w szpitalnym oddziale ratunkowym oraz w zakresie: świadczenia w izbie przyjęć wraz z załącznikami.
50. Zarządzenie Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 czerwca 2019 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospecjalistyczne wraz z załącznikami.
51. Zarządzenie Nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 28 czerwca 2019 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna wraz z załącznikami.

4. SPIS TABEL

Tabela 1. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab)	12
Tabela 2. Podsumowanie głównych założeń modelu	16
Tabela 3. Charakterystyka pacjentów – płeć i wiek	18
Tabela 4. Charakterystyka pacjentów – liczba dni z migreną w miesiącu (na 28 dni)	18
Tabela 5 Parametry rozrzutu (wartości rho) dla wyjściowych rozkładów dni z migreną	20
Tabela 6 Początkowy rozkład MMD,	20
Tabela 7 Średnia redukcja dni z migreną w miesiącu oraz wyniki skuteczności,	21
Tabela 8. Parametry trajektorii dla PLC+BSC	22
Tabela 9. Parametry rozrzutu (wartości rho) rozkładów dni z migreną	22
Tabela 10. Odsetek odpowiedzi	24
Tabela 11. Wycena punktowa NFZ	25
Tabela 12. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY®	26
Tabela 13. Kalkulacja kosztu jednostkowego za opakowanie produktu leczniczego AJOVY® z uwzględnieniem RSS	26
Tabela 14. Koszt podania leku w ramach programu lekowego	27
Tabela 16. Ryczałt roczny za diagnostykę w programie lekowym dla fremanezumabu	28
Tabela 17. Koszty jednostkowe zużytych zasobów – analiza podstawowa	28
Tabela 18. Zużyte zasoby wg dni z migreną w miesiącu [30, 43]	29
Tabela 19. Utracone dni pracy przez dni z migreną w miesiącu	29
Tabela 20. Parametry dla użyteczności w modelu regresji beta	31
Tabela 21. Wartości użyteczności przyjęte w modelu	32
Tabela 22. Podsumowanie kluczowych założeń modelu	32
Tabela 23. Zestawienie parametrów wejściowych do modelu	35
Tabela 24. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych dla porównania AJOVY®+BSC vs PLC+BSC	37
Tabela 25. Wyniki analizy użyteczności kosztów dla porównania fremanezumab+BSC vs PLC+BSC	38
Tabela 26. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) z uwzględnieniem RSS	40
Tabela 27. Wyniki analizy wrażliwości oraz analizy progowej – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) bez uwzględnienia RSS	41
Tabela 28. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: fremanezumab+BSC vs PLC+BSC; wariant z RSS dla produktu leczniczego AJOVY®	43
Tabela 29. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: fremanezumab+BSC vs PLC+BSC, wariant bez RSS dla produktu leczniczego AJOVY®	45
Tabela 30. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)	50
Tabela 31. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie <i>Cochrane</i> (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)	50
Tabela 32. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)	50
Tabela 33. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej ISPOR (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)	50

Tabela 34. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej PTFE (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)	50
Tabela 35. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych na stronie internetowej SMDM (wyszukiwanie zakończone 19.09.2019 r.)	50
Tabela 36. Analizy ekonomiczne włączone do przeglądu	52
Tabela 37. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 08.10.2019 r.)	53
Tabela 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie CRD (wyszukiwanie zakończone 08.10.2019 r.)	53
Tabela 39. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie <i>CEA Registry</i> (wyszukiwanie zakończone 08.10.2019 r.)	53
Tabela 40. Strategia wyszukiwania badań dotyczących śmiertelności chorych z migreną w bazie <i>Medline</i> przez <i>PubMed</i> (wyszukiwanie zakończone 24.09.2019 r.)	55
Tabela 41. Ryzyka zgonu (populacja ogólna)	55
Tabela 42. Ceny dostępnych tryptanów w Polsce	56
Tabela 43. Parametry wykorzystane w kalkulacji kosztów utraconej produktywności	57

5. SPIS DIAGRAMÓW I WYKRESÓW

Diagram 1. Struktura modelu	14
Diagram 2. Wyniki metaanalizy sieciowej	23
Diagram 3. Wyniki metaanalizy sieciowej	23
Diagram 4. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – analizy ekonomiczne	51
Diagram 5. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM) – użyteczności	54