

Uzupełnienie analityków Instytutu
Arcana do raportu HTA dla
produktu leczniczego AJOVY®
(fremanezumab) w odpowiedzi na
uwagi AOTMiT zawarte w piśmie
OT.4331.23.2020.BK.9

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

Kraków, sierpień 2020

Uwagi zawarte w piśmie OT.4331.23.2020.BK.9 i odpowiedzi Instytutu Arcana (INAR)

Ad. I.1

UWAGA AOTMiT:

„Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia)....”.

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem **istniejąca praktyka**, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podjęwszy decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: **częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego**. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) 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 [20, 22].

Jak słusznie wskazują analitycy Agencji, zgodnie z wytycznymi AOTMiT na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.

Autorzy analiz Wnioskodawcy w **Analizie Problemu Decyzyjnego rozpatrzyli wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, mając na uwadze zarówno wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce wraz z opinią ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych (szczegóły przedstawiono w APD rozdział 4.1)**. Należy podkreślić, iż wytyczne na wstępie wyraźnie wskazują, że wybór technologii alternatywnej ma dotyczyć wnioskowanego wskazania, które w przypadku niniejszego wniosku refundacyjnego zostało dokładnie sprecyzowane przez kryteria włączenia do programu lekowego. Lek będzie dedykowany pacjentom [redacted], co jest zbieżne z umiejscowieniem leku wg wszystkich wytycznych klinicznych, które rekomendują zastosowanie fremanezumabu, obok innych przeciwciał monoklonalnych (erenumabu, galkanezumabu) **jako opcja terapeutyczna ostatniej linii leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej oraz przewlekłej** (APD, rozdział 2.8.3). Podobnie Rada Przejrzystości w swoim Stanowisku nr 100/2019 oraz Prezes AOTMiT w Rekomendacji nr 98/2019 opiniują, iż przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (w tym fremanezumab) stosuje się w ostatniej linii leczenia [8, 9].

[redacted]

Polskie wytyczne kliniczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG 2019) również podkreślają, że: **„Skuteczność wszystkich leków stosowanych w profilaktyce migreny jest niesatysfakcjonująca — wynosi około 65%. Za leczenie skuteczne uważamy takie, które przynosi 50% redukcji dni migrenowych w jednostce czasu (np. miesiąc)”. Ponadto „Stosowanie leków w profilaktyce migreny obarczone jest dużą liczbą objawów niepożądanych [12]”.**

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.23.2020.BK.9

W tej sytuacji zasadnym jest przytoczenie wytycznych AOTMiT [7] które wskazują, że często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią opcjonalną jest najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC (ang. *best supportive care*) lub technologia o skuteczności placebo [7].

Według rekomendowanego algorytmu postępowania aktualnie leczenie farmakologiczne migreny obejmuje: leczenie doraźne, tj. przerywające atak oraz leczenie zapobiegawcze (leczenie profilaktyczne) mające na celu zmniejszenie częstotliwości i/lub nasilenia napadów.

Zgodnie z proponowanym programem lekowym fremanezumab miałby być stosowany u [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W piśmie OT.4331.23.2020.BK.9 analitycy Agencji wskazują, że zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy AJOVY® ma być stosowany [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Należy jednak zauważyć, iż w projekcie programu lekowego nie ma zamieszczonej informacji, że lek AJOVY® ma być stosowany [REDACTED]. W komentarzu zamieszczono również zdanie, że „wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków” co jest informacją błędną, ponieważ w rekomendacjach Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy [12] eksperci wskazują na leki pierwszego i drugiego wyboru zalecane w profilaktyce migreny. Wskazane przez Agencję refundowane we wnioskowanym wskazaniu: **propranolol i amitryptylina znajdują się na liście leków wskazywanych przez PTBG jako leki odpowiednio pierwszego (propranolol) oraz drugiego wyboru (amitryptylina).** Zatem biorąc pod uwagę rekomendacje ekspertów należy się spodziewać, że te leki będą zastosowane we wcześniejszej linii leczenia, w przeciwieństwie do fremanezumabu, który jak wspomniano powyżej dedykowany jest jako dalsza linia postępowania terapeutycznego we wnioskowanej populacji pacjentów.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych (WLR) amitryptylina jest refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji (zarejestrowane wskazanie: leczenie objawów depresji, a zwłaszcza stanów, w których pacjent wymaga uspokojenia [11]), w chorobach psychicznych lub upośledzeniu umysłowym oraz we wskazaniach pozarejestacyjnych obejmujących neuralgię i ból neuropatyczny [15]. A zatem **amitryptylina nie jest lekiem refundowanym we wnioskowanym wskazaniu (profilaktyka migreny).** Należy również podkreślić, iż wskazanie *off-label* nie ma udowodnionej skuteczności we wnioskowanym wskazaniu. Jedynym lekiem znajdującym się na WLR stosowanym w profilaktyce migreny jest jak słusznie wskazali analitycy AOTMiT propranolol, który wg rekomendacji PTBG jest rekomendowany w pierwszej linii leczenia [12]. Pozostałe leki stosowane w profilaktyce migreny wymienione w rekomendacjach nie są w Polsce refundowane w profilaktyce migreny.

W związku z prowadzoną obecnie przez Agencję oceną wniosku o objęcie refundacją w zbliżonym wskazaniu erenumabu (nr 70/2020 w BIP AOTMiT), analitycy Agencji wskazują, że dodatkowo należy przeprowadzić także porównanie z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP, ze względu na ich zbliżony mechanizm działania i wspólną pozycję w wytycznych klinicznych. Autorzy raportu zgadzają się, iż erenumab poszerzy

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.23.2020.BK.9

spektrum oferowanych opcji terapeutycznych w profilaktyce migreny dla pacjentów. W związku z powyższym, autorzy raportu przeanalizowali, czy wskazana powyżej technologia alternatywna (erenumab) stanowi adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Powody nieuwzględnienia erenumabu, jako adekwatnego komparatora dla ocenianej interwencji w raporcie HTA przedstawiono poniżej:

- 1) **Erenumab nie jest objęty refundacją z budżetu płatnika publicznego w Polsce.**
- 2) **Nie stanowi powszechnej praktyki klinicznej** w Polsce z uwagi na ograniczony dostęp wynikający z punktu powyższego (wysokie koszty pełnopłatnej terapii).
- 3) **Brak badań head-to-head dla porównania fremanezumab vs erenumab** – konieczność przeprowadzenia porównania pośredniego (możliwa heterogeniczność badań) lub zestawienia jakościowego dostępnych danych obarczonych wysokim ryzykiem błędnego wnioskowania.
- 4) **Brak szczegółowych informacji jakiej grupie pacjentów będzie dedykowany** oceniany przez Agencję program lekowy (jedyną dostępną informacją jest, że erenumab będzie stosowany w ramach programu lekowego: *Leczenie migreny przewlekłej Erenumabem (ICD-10 G43)*). Tym samym, nie ma możliwości porównania kryteriów kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla erenumabu z kryteriami do programu dla fremanezumabu (np. która linia leczenia).
- 5) **Brak informacji dotyczącej ceny erenumabu** w przypadku finansowania w ramach WLR. Przeprowadzenie analizy CUA oraz BIA w takim wypadku byłoby obciążone bardzo dużą niepewnością dotyczącą kosztów leczenia erenumabem w Polsce, więc analizy mogłyby zostać ocenione jako niewiarygodne.
- 6) **Nieznane tempo włączania pacjentów do programu lekowego.**
- 7) Wyznaczenie scenariusza przyszłego wiązałoby się z zaproponowaniem założeń udziałów w rynku, co prowadzi do oszacowań o bardzo dużej niepewności, więc analizy mogłyby zostać ocenione jako niewiarygodne.
- 8) Fremanezumab jest dedykowany wąskiej grupie chorych zgodnie z ustalonymi kryteriami włączenia do programu lekowego. Na obecnym etapie oceny leku erenumab nie ma możliwości sprawdzenia czy wnioskowana dla fremanezumabu i erenumabu populacja byłaby zbieżna.
- 9) **Wstępna negatywna rekomendacja NICE dla erenumabu** [14] może przemawiać za negatywną rekomendacją Prezesa AOTMiT, tym samym nie ma potwierdzenia, że oceniany lek znajdzie się na WLR.

Powyższe argumenty jednoznacznie świadczą o tym, że wskazana przez analityków interwencja nie powinna być brana pod uwagę jako komparator dla fremanezumabu.

Prawie wszystkie wskazane powyżej argumenty (za wyjątkiem punktu 9) dotyczą również innego przeciwciała monoklonalnego – galkanezumabu - **leku niedostępnego w obrocie na terenie RP**, dla którego na stronie AOTMiT 29.07.2020 r. zostało opublikowane zlecenie zbadania zasadności wydawania zgody na refundację we wskazaniu: *przewlekłe migrenowe bóle głowy*.

Natomiast, **ze względu na brak opcji terapeutycznych objętych refundacją za jedyną dostępną technologię w profilaktyce migreny uznaje się najlepsze leczenie wspomagające (BSC)**, co potwierdzono zarówno w ramach opracowania nr: OT.4311.15.2019 przygotowanego przez AOTMiT, w którym posiłkowano się m.in. **opinią eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka** (Przewodniczącego PTN), jak i Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019 [8] oraz Prezesa AOTMiT [9]: **„Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny jako jedyną dostępną technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC)”**.

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.23.2020.BK.9

Analizy HTA dla leku AJOVY® nie uwzględniają aktywnego komparatora. Wybór komparatorów przyjęty w raporcie HTA złożonym w listopadzie 2019 r. należy zatem uznać za uzasadniony. Ponadto należy podkreślić, iż przedłożone analizy były aktualne na dzień złożenia wniosku (grudzień 2019 roku). W momencie przygotowywania analiz HTA dla produktu AJOVY® nie były prowadzone oceny produktów stosowanych w profilaktyce migreny przez AOTMiT. **Biorąc pod uwagę powyższe analizy spełniają następujące wymagania: § 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia, § 5 ust. 1-12 Rozporządzenia, § 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.**

Podsumowując, mając na uwadze wnioskowane wskazanie, wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, popartą opinią ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla produktu leczniczego AJOVY®, właściwym komparatorem w populacji docelowej jest brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC).

Przytoczone argumenty potwierdzają, że w analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet, przyjęto prawidłowe podejście do rozważanego problemu decyzyjnego i właściwy wybór komparatora.

Ad. I.1 ciąg dalszy

UWAGA AOTMiT:

„Należy również zwrócić uwagę, że analizy wnioskodawcy uwzględniają populację w wieku 18-60 r.ż., natomiast uzgodniony z MZ projekt programu lekowego obejmuje pacjentów powyżej 18 r.ż. (bez określenia maksymalnego wieku). W związku z tym prosimy o uwzględnienie zaistniałej zmiany w analizach.”

ODPOWIEDŹ INAR:

Zaistniała zmiana wynikająca ze zmian w uzgodnionym z MZ projektem programu lekowego [16] została zaimplementowana we wszystkich analizach dla leku AJOVY®.

Ad. II.2

UWAGA AOTMiT:

„W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:

- a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);*
- b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);*
- c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).”*

ODPOWIEDŹ INAR:

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym fremanezumab ma być stosowany w leczeniu profilaktycznym migreny

[REDACTED]

[REDACTED] [16]. Zatem żadna z wymienionych powyżej terapii nie zostanie w pełni zastąpiona przez wnioskowaną technologię, możliwe jest jedynie uzupełnienie wyżej wymienionych terapii przez wnioskowaną technologię.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [7] często w przypadku pierwszej technologii medycznej o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu, czy w danej subpopulacji, technologią opcjonalną jest najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC (ang. *best supportive care*) lub technologia o skuteczności placebo. W przypadku analizowanego leku stosowanego w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]

[REDACTED] komparatorem w ramach analiz HTA powinien być brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające tj. BSC). Powyższe stanowisko jest zgodne z opinią analityków AOTMiT przedstawioną w raporcie 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. Analitycy wskazali jako jedyną dostępną technologię alternatywną najlepsze leczenie wspomagające (BSC) [2].

Aktualne Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy [12] w leczeniu profilaktycznym migreny wymieniają następujące substancje - w przypadku migreny epizodycznej: metoprolol, propranolol, kwas walproinowy, topiramata, amitryptylina, wenlafaksyna, atenolol i nadolol; natomiast w przypadku migreny przewlekłej: topiramata, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A. Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem Ministra Zdrowia [15] w omawianym wskazaniu (profilaktyka migreny) jedyną refundowaną technologią jest propranolol, który według rekomendacji postępowania w migrenie [12], wraz z metoprolelem (leki z grupy betablokerów) rekomendowany jest do stosowania w pierwszej kolejności. Zatem propranolol jest lekiem pierwszego wyboru zalecanym w profilaktyce migreny. Pozostałe substancje wymienione w rekomendacjach nie są refundowane w przedmiotowym wskazaniu.

[REDACTED]

[REDACTED] Oba leki nie są objęte refundacją ze środków płatnika publicznego w Polsce w omawianym wskazaniu [15]. Eksperti jednoznacznie podkreślili, iż w Polsce aktualnie **brak jest skutecznego leczenia, które byłoby szeroko dostępne dla pacjentów w dalszych liniach leczenia, co potwierdza niezaspokojoną potrzebą medyczną w tej grupie chorych.**

Ze względu na brak refundacji w ocenianym wskazaniu wyżej wymienionych leków oraz rekomendacje PTBG wskazujące na zastosowanie propranololu (jedyna refundowana opcja terapeutyczna w profilaktyce migreny) jako leku pierwszego wyboru, leki te nie stanowią komparatorów dla ocenianej interwencji.

Uwzględniając powyższe oraz kierując się przyjętą przez AOTMiT wykładnią art. 13 ustawy o refundacji przyjęto, iż nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdy brak jest na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu. Powyższa interpretacja art. 13 ustawy o refundacji była wielokrotnie przytaczana przez AOTMiT, co zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przyjęta przez AOTMiT wykładnia art. 13 ustawy o refundacji w przypadku braku refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu w Polsce - przykładowe cytaty

Rodzaj publikacji	Interwencja wnioskowana	Komparator	Odniesienie do art. 13 ustawy o refundacji
AWA Nr: AOTMiT-OT-4350-11/2015 [1]	Adrenalina WZF	Nie istnieje	„...z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”
AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-14/2015 [2]	Cometriq	Najlepsze leczenie wspomagające	„...z uwagi na fakt, iż nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji”
AWA Nr: AOTMiT-OT-4351-25/2015 [3]	Olysio	Brak leczenia lub leczenie objawowe	„W populacji pacjentów, u których nie można zastosować terapii IFN nie ma aktualnie refundowanego komparatora, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.”
AWA Nr AOTMiT-OT-4350-28/2015 [4]	Carbaglu	Opieka standardowa	„W związku z brakiem na rynku leków refundowanych opcji terapeutycznych stosowanych w przedmiotowym wskazaniu, ani też leków o tym samym mechanizmie działania w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 64/2016 [18]	Esmya	Naturalny przebieg choroby	„W związku z tym, że nie ma refundowanego komparatora przesłanki o których mowa w art. 13 ustawy refundacyjnej nie zachodzą.”
AWA Nr:OT.4331.35.2018 [5]	Inflectra	Najlepsze leczenie wspomagające BSC	„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 107/2018 [17]			„W związku z brakiem refundowanego komparatora we wnioskowanym wskazaniu w opinii Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.”
AWA Nr: OT.4331.21.2019 [6]	Nplate	Doraźne leczenie ratujące	„W odniesieniu do porównania ROM vs doraźne leczenie ratujące w populacji ITP po niepowodzeniu terapii ELT, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji, gdyż aktualnie w tej subpopulacji nie jest refundowane żadne aktywne leczenie.”

Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Żadna z wymienionych powyżej terapii nie zostanie w pełni zastąpiona przez wnioskowaną technologię, możliwe jest jedynie uzupełnienie wyżej wymienionych terapii przez wnioskowaną technologię. W związku z powyższym, z uwagi na fakt, iż **nie istnieje alternatywna technologia medyczna refundowana w ocenianym wskazaniu** nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 Ustawy o refundacji.

Pomimo braku uzasadnienia zachodzenia okoliczności art. 13 ustawy o refundacji autorzy raportu, biorąc pod uwagę komentarz AOTMiT przeprowadzili stosowne kalkulacje, które zostały przedstawione w załączniku 1.1.

ZAŁĄCZNIK 1

1.1. Analiza ekonomiczna - uzupełnienie

Poniżej przedstawiono oszacowania:

- a) ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);
- b) ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);
- c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

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 [7].
- 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

Tabela 2. Współczynnik CUR wraz z analizą progową

	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) w odpowiedzi na uwagi AOTMiT zawarte w piśmie OT.4331.23.2020.BK.9

18. Rekomendacja nr 64/2016 z dnia 21 października 2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Trajfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Esmya, uliprystal acetate, tabl., 5 mg, 28 tabl., we wskazaniu: „Przedoperacyjne leczenie dorosłych kobiet w wieku rozrodczym z umiarkowanymi i ciężkimi objawami mięśniaków macicy w cyklu leczenia trwającym do 3 miesięcy”. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/162/REK/RP_Esmya_64_2016_KW.pdf].
19. Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S4, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. *Lancet*. 2018;392:2280–2287.
20. 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.
21. Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2017;16:425–34.
22. 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.).