



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

**Wniosek o objęcie refundacją  
leku Ajovy (fremanezumab)  
w ramach programu lekowego:**

„Leczenie migreny [redacted]  
[redacted] (ICD-10 G43)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.23.2020

Data ukończenia: 20 sierpnia 2020

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

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

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

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AHS</b>	American Headache Society
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EHF</b>	European Headache Federation
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz do oceny stanu zdrowia (EurQol-5 Dimension health status)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FRE M</b>	Fremanezumab podawany 1 raz na miesiąc
<b>FRE Q</b>	Fremanezumab podawany 1 raz na kwartał
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GMHS-GSN</b>	German Migraine and Headache Society, German Society of Neurology
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIT-6</b>	Skala do oceny wpływ bólu głowy na życie chorego (headache impact test)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LSM</b>	Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (least square mean)

<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MAHMD</b>	Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (monthly acute headache medication days)
<b>MHD</b>	Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (monthly headache days)
<b>MIDAS</b>	Kwestionariusz do oceny stopnia niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (migraine disability assessment scale)
<b>MMD</b>	Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (monthly migraine days)
<b>MSQOL</b>	Kwestionariusz oceniający jakość życia, specyficzny dla migreny (migraine-specific quality of life)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>PBAC</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
<b>PGIC</b>	Kwestionariusz oceniający ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia (patient global impression of change)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PHQ-9</b>	Kwestionariusz oceniający stan zdrowia z naciskiem na stany depresyjne (9-item Patient Health Questionnaire)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTBG</b>	Polskie Towarzystwo Bólu Głowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)

<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>WPAI</b>	Kwestionariusz oceniający wydajność pracy i upośledzenia aktywności (work productivity and activity impairment)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie .....	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji .....	13
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	23
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	24
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>25</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	25
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	26
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	27
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	37
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	37

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	42
4.3.	Komentarz Agencji .....	42
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>44</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	44
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy .....	44
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	45
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	47
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	47
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	48
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości .....	48
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	49
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	50
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	51
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	51
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	51
5.4.	Komentarz Agencji .....	53
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	59
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości .....	61
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	62
6.4.	Komentarz Agencji .....	62
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>64</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>65</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>69</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>73</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>75</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>76</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>78</b>

# 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 02.06.2020  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1929.2019.23.MO

---

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- 

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
    - Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497
  - Wnioskowane wskazanie:  
„Leczenie migreny [REDACTED] (ICD-10 G43)”
- 

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
- 

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatny
- 

Proponowana cena zbytu netto:

- [REDACTED]
- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK      \_ NIE

---

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

TEVA GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Niemcy

---

Wnioskodawca

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.  
ul. Emili Plater 53  
00-113 Warszawa

---



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 2.06.2020, znak PLR.4600.1929.2019.23.MO (data wpływu do AOTMiT 2.06.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497

w ramach programu lekowego „Leczenie migreny [redacted] (ICD-10 G43)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 23.07.2020, znak OT.4331.23.2020.BK.9. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 6.08.2020 pismem z dnia 6.08.2020.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Analiza ekonomiczna dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Ajovy zgodnie z uwagami AOTMiT zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia z dnia 23.07.2020, znak OT.4331.23.2020.BK.9.

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Ajoyv, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497
Kod ATC	N02CD03 <sup>1</sup>
Substancja czynna	Fremanezumab
Wnioskowane wskazanie	
Dawkowanie	Dostępne są dwie opcje dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub</li> <li>• 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał)</li> </ul>
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2A/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP $\alpha$ oraz $\beta$ ) z receptorem CGRP. Chociaż nieznan jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje. Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z blisko spokrewnionymi członkami tej rodziny (np. amyliną, kalcytoniną, intermedyną i adrenomedulliną).

Źródło: ChPL Ajoyv

##### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	28 marca 2019 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Ajoyv

<sup>1</sup> Zgodnie z: <https://www.whooc.no/atc/ddd/index/?code=N02CD03> [dostęp: 19.08.2020]

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W 2019 r. oceniano zasadność wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Ponadto w zbliżonych wskazaniach oceniano: w 2013 r. stosowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)” oraz w 2020 r. stosowanie leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)” (do czasu zakończenia prac nad niniejszą analizą nie zostało opublikowane Stanowisko Rady Przejrzystości, ani Rekomendacja Prezesa AOTMiT).

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

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

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

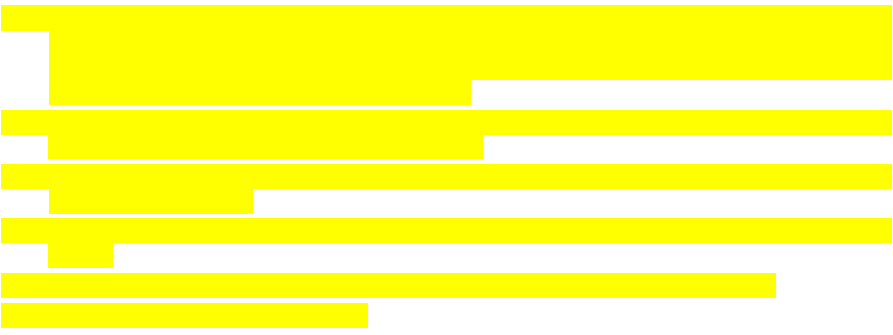

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] zł
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka migreny [redacted]
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Określenie czasu i skuteczności leczenia	[redacted]

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	
<b>Kryteria ponownego włączenia do programu</b>	

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie jest węższe względem wskazania rejestracyjnego.

#### Grupa limitowa

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

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

#### Instrument dzielenia ryzyka



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

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

### Epidemiologia

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (grupie wiekowej

30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 osób. Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczbę bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

### Metody leczenia

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

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

### Rokowanie

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

[Źródło: Raport nr OT.4311.15.2019]

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

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43<sup>2</sup> migrena wyniosła od 114 468 do 125 621 w latach 2014-2018. Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 migrena<sup>1</sup> i równocześnie z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: F32 epizod depresyjny<sup>3</sup> lub rozpoznaniem F33 zaburzenia depresyjne<sup>4</sup> nawracające wyniosła od 611 do 1 003 w latach 2014-2018.

Z uzyskanych danych NFZ wynika, że rekomendowane w wytycznych substancje czynne, amitryptylinę oraz propranolol zrefundowano u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów z migreną. W latach 2014-2018 liczba pacjentów u których zrefundowano produkty lecznicze z amitryptyliną wyniosła od 1 754 do 2 128 chorych, natomiast propranolol zrefundowano u 7 223 – 8 621 pacjentów. Zatem leczeniem finansowanym ze środków publicznych objętych było odpowiednio ok. 2% oraz 7% pacjentów ogółem.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

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

Liczba pacjentów		2014	2015	2016	2017	2018	2019 (I poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43*	ogółem	114 468	120 742	121 778	125 427	125 621	82 092
	≥ 18 r.ż.	104 359	110 072	111 762	115 595	115 931	76 634
	< 18 r.ż.	10 109	10 670	10 016	9 833	9 691	5 458

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

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

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

Liczba pacjentów		2014	2015	2016	2017	2018	2019 (I poł.)
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43* i u których zrefundowano substancję czynną Amitriptylinum <sup>^</sup>	ogółem	1 931	2 069	2 141	2 128	1 754	1 124
	≥ 18 r.ż.	1 905	2 036	2 115	2 112	1 745	1 124
	< 18 r.ż.	26	33	26	16	9	0
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43* i u których zrefundowano substancję czynną Propranololum <sup>#</sup>	ogółem	7 710	8 438	8 621	8 437	7 223	4 737
	≥ 18 r.ż.	7 462	8 199	8 379	8 253	7 116	4 693
	< 18 r.ż.	248	239	242	184	107	44
Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: G43* i u których zrealizowano świadczenie hospitalizacja Grupa A59 Bóle głowy	ogółem	2 888	2 850	2 940	2 797	2 561	884
	≥ 18 r.ż.	1 998	1 938	2 026	2 002	1 741	882
	< 18 r.ż.	890	912	914	795	820	2

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

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

<sup>#</sup> Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991033590; 05909991033507; 05909990112111; 05909990112210.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. W opinii prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, kryteria włączenia do wnioskowanego programu spełniałoby ok. 20 tys. pacjentów, wg szacunków ekspert klinicznej około 0,7% populacji ogólnej oraz 7% mogłoby być objętych wnioskowanym leczeniem. Według szacunków dr n. med. Magdaleny Kocot-Kępskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, objętych leczeniem w ramach wnioskowanego programu może być około 10-20 tys. chorych, natomiast kryteria włączenia może spełniać maksymalnie około 35 tys. pacjentów.

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

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Liczba pacjentów z migreną w opinii ekspertów

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
<b>Migrena</b>			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	3 miliony W Polsce wg. danych NFZ 93 tysiące osób z rozpoznaniem migrena skorzysta ze świadczeń zdrowotnych w czasie roku*	Przyjmując chorobowość 12 % = 3,6 mln**  Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 ilość chorych zgłaszających się do lekarzy z powodu różnych postaci migreny (G43) w Polsce w latach 2017-2018 wynosiła 93 tys. osób.
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	15-30 tysięcy*	Przyjmując zapadalność (incidence) na poziomie 2% rocznie = około 600 000 nowych zachorowań**
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	0,7%*	-

Populacja	Parametr	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
[REDACTED]			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 300 tysięcy*	Przyjmując chorobowość na poziomie 1-2% = 300-600 tys.**
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1,5 – 3 tysiące*	-
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	7%*	-
[REDACTED]			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 300 tysięcy^	Brak dostępnych mi danych
	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	1,5 – 3 tysiące^	-
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	7%^	-
[REDACTED]			
Pacjenci ogółem	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 20 tys.^	Zgodnie z analizami Cochrane dotyczącymi skuteczności tryptanów, leków przeciwpadaczkowych należy przyjąć, iż maksymalnie okolo 35 tys. osób leczonych w Polsce z rozpoznaniem G43 może spełniać te kryteria.#
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%^	-
Pacjenci kwalifikujący się do programu lekowego „Leczenie migreny (ICD-10 G43)”	Obecna liczba chorych w Polsce	Okolo 20 tysięcy, z rozłożeniem w czasie.^	10-20 tys.^
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	100%^	-

\* Źródła: Wouter, Van der Pluijm, Epidemiology Migraine: epidemiology overview. Decision Resources Group 2016; [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/188/REK/rp\\_98\\_2019\\_ajovy.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/REK/rp_98_2019_ajovy.pdf)

\*\* Źródło: PZH Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego. Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Opracowanie: Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych.

# Źródła: Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2014;2014(5):CD009108. Published 2014 May 28. doi:10.1002/14651858.CD009108.pub2; Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(6):CD010610. Published 2013 Jun 24. doi:10.1002/14651858.CD010610.

^ Szacunek własny.



### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 31.07.2020 r. W związku z tym, że oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA w marcu 2019 r., wyszukiwanie ograniczono do wytycznych z lat 2019 i 2020. Według polskich wytycznych PTBG 2019, wskazujących przeciwciła monoklonalne (erenumab) jako nową opcję terapeutyczną, wydaje się, że w niedalekiej przyszłości poszerzą one liczbę leków rekomendowanych w leczeniu profilaktycznym migreny, nie tylko przewlekłej, ale także epizodycznej, szczególnie przebiegającej z częstymi napadami. Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie ASH 2019 zalecają stosowanie przeciwciła monoklonalnych, w tym fremanezumabu, w profilaktyce migreny w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch wcześniejszych terapii leczenia profilaktycznego, wytyczne ASH 2019 – także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. W wytycznych NICE 2020 pathways fremanezumab zalecany jest tylko w przewlekłej postaci migreny, tzn. występowania bólów głowy  $\geq 15$  dni na miesiąc przez ponad 3 miesiące, z czego przynajmniej 8 dni o charakterze bólów migrenowych, u pacjentów z niepowodzeniem  $\geq 3$  wcześniejszych terapii.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

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

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTBG 2019 (Polska)	<p><u>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie</u></p> <p>W profilaktyce migreny epizodycznej zalecanymi lekami pierwszego wyboru są betablokery (metoprolol, propranolol) oraz leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata), natomiast lekami drugiego wyboru są amitryptylina, wenlafaksyna, atenolol i nadolol. Wskazuje się również na możliwość uzyskania skuteczności w profilaktyce migreny epizodycznej gabapentyny, magnezu, ryboflawiny, koenzymu Q10, estrogeny i leków SSRI/SSNRI.</p> <p>W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny.</p> <p>Dodatkową opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej wśród pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne są techniki neurostimulacyjne. Stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych.</p> <p><u>Nowa opcja terapeutyczna</u></p> <p><i>Najnowszą opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny, z przyczyn obiektywnych nie zawartą w rekomendacjach (dostępna w Polsce dopiero od listopada 2018 roku), jest lek będący ludzkim przeciwciałem monoklonalnym przeciwko receptorowi peptydu zależnego od genu dla kalcitoniny (CGRP) — erenumab o wysokim profilu bezpieczeństwa i skuteczności [47–49]. Zmniejsza on liczbę dni migrenowych u pacjentów z migreną epizodyczną średnio o 3 do 4 dni, przy dawce 70 mg podawanej podskórną raz w miesiącu. (...)</i></p> <p><i>Ocena wartości terapeutycznej leku jest związana, jak dotychczas, z wynikami badań klinicznych, lecz wydaje się, że erenumab w niedalekiej przyszłości poszerzy liczbę leków rekomendowanych w leczeniu profilaktycznym migreny, nie tylko przewlekłej, ale także epizodycznej, szczególnie przebiegającej z częstymi napadami. Kolejne dwa przeciwciła skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab oraz galcanezumab) od marca 2019 roku są zaaprobowane przez EMA, jednak do chwili wydania tekstu niedostępne w Polsce.</i></p>
EHF 2019 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące stosowania w profilaktyce migreny przeciwciła monoklonalnych skierowanych przeciwko peptydowi zależnemu od genu dla kalcitoniny lub jego receptorowi (CGRP)</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne za pomocą przeciwciła monoklonalnych oddziałujących na peptyd związany z genem kalcitoniny (fremanezumab, galcanezumab) lub receptor peptydu związanego z genem kalcitoniny (erenumab). Leczenie za pomocą przeciwciła monoklonalnych, w tym fremanezumabem, jest zalecane u pacjentów z migreną epizodyczną oraz przewlekłą w przypadku, gdy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze linie nieskutecznej terapii profilaktycznej. Przeciwciało monoklonalne należy dodać do obecnie prowadzonej terapii profilaktycznej, nawet</p>

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

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dwóch ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
[REDACTED]	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Brak Nie ma obecnie technologii możliwych do zastosowania [REDACTED]	Akupunktura (50%) Blokady nerwów obwodowych (10%) Neuromodulacja Cefaly (20%) Preparaty ziołowe, witaminy (10%)*
	Technologia najtańsza	-	Akupunktura Preparaty ziołowe, witaminy*
	Technologia najskuteczniejsza	-	Blokady nerwów obwodowych*
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?		Dla pacjentów z migreną, u [REDACTED] nie ma obecnie opcji terapeutycznych.	Patrz: Tabela 10
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianych wskazaniach?		Refundacja omawianego leku u pacjentów, u których [REDACTED].	Zwiększenie dostępności do leków działających przyczynowo w migrenie, w tym fremanezumabu: refundacja w wybranych grupach pacjentów (po dwóch niepowodzeniach lekami profilaktycznymi lub /i gdy istnieją przeciwwskazania do ich stosowania), programy lekowe. Zwiększenie dostępności do iniekcji toksyny botulinowej: refundacja jw. programy lekowe.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.		W związku z podawaniem podskórnym mogą pojawić się reakcje skórne.	Obecnie brak danych odnoszących się do długoterminowej wieloletniej skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu, dlatego należy rozważyć poniższe potencjalne problemy kliniczne: Jak często, co ile lat powtarzać terapię po 6-12 miesięcznym cyklu leczenia? Czy na lek rozwinięta tolerancja? Ewentualny niekorzystny wpływ na układ immunologiczny po wieloletniej (10-20 lat) obserwacji?

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Nie ma możliwości nadużyć; ważne jest aby diagnoza migreny była stawiana właściwie.</i></p>	<p><i>Stosowanie leku u chorych, u których diagnoza migreny jest postawiona nieprawidłowo, tj. bez uwzględnienia kryteriów diagnostycznych wg ICHD-3, International Classification of Headache Disorders 3rd edition.</i></p> <p><i>Brak wykluczenia organicznych, wewnątrz czaszkowych przyczyn bólu głowy.</i></p> <p><i>Stosowanie leku u chorych, którzy nie chcą modyfikować czynników leżących po stronie pacjenta a wpływających na migrenę, np. otyłość, nadużywanie leków i nadużywanie kofeiny, leczenie bezdechu sennego, tryb życia związany z nasilonym stresem.</i></p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p><i>Migrena oporna na leczenie (po trzech niepowodzeniach wcześniejszych terapii profilaktycznych).</i></p>	<p><i>Z ocenianej technologii mogą najbardziej skorzystać chorzy z migreną epizodyczną z częstym napadami bólu (&gt; 8 dni w miesiącu), gdyż prawdopodobnie o tych chorych nie doszło jeszcze do utrwalenia patologicznych zmian w OUN, tj. zmiany te mają jedynie charakter czynnościowy (nadpobudliwość neuronów OUN), a nie strukturalny (zanik neuronów OUN). Odpowiednio wcześniej wdrożona terapia przyczynowa, jaką zapewnia fremanezumab, może zmniejszyć ryzyko przejścia migreny epizodycznej w przewlekłą, zahamować patologiczne zmiany w OUN, jakkolwiek brak potwierdzenia tej tezy w literaturze ze względu na stosunkowo krótki czas obserwacji efektywności fremanezumabu.</i></p> <p><i>Zmniejszenie ryzyka przejścia migreny epizodycznej w przewlekłą może także potencjalnie zmniejszyć niekorzystny wpływ migreny na jakość życia chorych. Po skutecznym leczeniu migreny epizodycznej z częstymi napadami długofalowo można spodziewać się zmniejszenia odsetka chorych z migreną przewlekłą i polekowymi bólami głowy, tym samym zmniejszenia ryzyka depresji, zaburzeń lękowych, zmniejszenia absenteizmu w pracy, poprawy jakości życia u chorych z migreną. Pacjent z migreną przewlekłą i polekowymi bólami głowy to pacjent który generuje znacznie wyższe koszty i zużycie środków ochrony zdrowia, co obejmuje leczenie depresji, lęku, zaburzeń snu, korzystanie z specjalistycznych porad lekarskich, koszty absenteizmu i zmniejszonej wydajności w pracy zawodowej.</i></p>

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z migreną epizodyczną z częstością napadów umiarkowaną lub niską.	<p>Pacjenci z bólami głowy spowodowanymi dysfunkcją stawów skroniowo-żuchwowych lub kręgosłupa, z napięciowymi bólami głowy, z współwystępującymi schorzeniami psychiatrycznymi.</p> <p>Oceniana technologia może być jedynie częściowo i minimalnie skuteczna u pacjentów z długoletnim wywiadem bólów głowy zwłaszcza polekowymi, gdyż u tych pacjentów mechanizmy podtrzymywania bólu utrwalają się na poziomie mózgu, mają już charakter zmian anatomicznych, strukturalnych (zanik substancji szarej – Jia Z, Yu S. Grey matter alterations in migraine: A systematic review and meta-analysis. Neuroimage Clin. 2017;14:130-140. Published 2017 Jan 19. doi:10.1016/j.nicl.2017.01.019]. Zmiany te zwykle są nieodwracalne i tym samym ból trudniej się leczy.</p>
Inne uwagi	Brak.	<p>Należy podkreślić, iż zawsze u chorych z bólem należy poszukiwać możliwości leczenia przyczynowego, a następstwem leczenia przyczyny bólu będzie zmniejszenie bólu jako objawu choroby. We współczesnej medycynie bólu leki działające na CGRP, w tym fremanezumab, są obecnie jedynymi lekami działającymi bezpośrednio na przyczynę bólu w migrenie, podczas gdy wszystkie inne leki zalecane w leczeniu chorych z migreną przewlekłą mają działanie jedynie objawowe, nie lecząc przyczyny. Z punktu widzenia specjalisty medycyny bólu pierwszeństwo w leczeniu chorych z bólem powinno mieć zawsze leczenie przyczynowe, dlatego też w pełni wspieram i rekomenduję zwiększenie dostępności do leków anti-CGRP dla chorych z migreną – refundacja, programy lekowe.</p>

\* Źródło: Rozniecki JJ i wsp. Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. *Varia Medica* 2018 tom 2, nr 5, strony 402–408. [https://journals.viamedica.pl/varia\\_medica/article/view/61868](https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/61868).

**Tabela 10. Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia według opinii eksperta klinicznego.\***

Leczenie	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
Niesteroidowe leki p-zapalne	<p>Nie powinny być stosowane jako leki przeciwbólowe dłużej niż przez 7 dni (zalecenie American Heart Association) ze względu na ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych (zawał serca, udar mózgu z koniecznością pilnej hospitalizacji i leczenia przyczynowego), nerkowych (niewydolność nerek i ew. terapia nerkozastępcza), z przewodu pokarmowego (owrzodzenie żołądka i konieczność stosowania leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, krwawienia z przewodu i pokarmowego i krwawienie z wrzodu wymagające hospitalizacji i zabiegów diagnostyczno-leczniczych, także operacyjnych). Długoterminowe stosowanie NLPZ jako leków przeciwbólowych bez nadzoru lekarza może się wiązać z ryzykiem ww następstw i objawów niepożądanych, wymagających stosowania kosztownych, wyskospecjalistycznych i czasochłonnych zabiegów medycznych. W praktyce pacjenci stosują jednocześnie 2 lub więcej leków z grupy NLPZ, co dodatkowo kilkakrotnie zwiększa ryzyko powikłań. Brak obecnie możliwości przewidzenia w praktyce klinicznej profilu i ryzyka działań niepożądanych, jakie wystąpią po stosowaniu NLPZ u danego pacjenta. Nadużywanie leków z grupy NLPZ może prowadzić do zwiększenia częstości napadów bólu głowy i / lub powstania tzw. bólów głowy z odbicia (overuse headache).</p>

Leczenie	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu
Tryptany	<p>Leki skuteczne u około 50% pacjentów z migreną NNT = 2 [Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (all routes of administration) for acute migraine attacks in adults – overview of Cochrane reviews. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2014;2014(5):CD009108. Published 2014 May 28. doi:10.1002/14651858.CD009108.pub2]. Leki te działają wielokierunkowo na układ krążenia dlatego mogą powodować objawy niepożądane – zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia obwodowego, przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, nagłe zaczerwienienie (zwłaszcza twarzy), duszność, nudności i wymioty. Tryptany są przeciwwskazane u osób z rozpoznaną chorobą wieńcową (w tym z anginą Prinzmetalą) lub u osób obciążonych dużym ryzykiem choroby wieńcowej, przeciwwskazaniem jest również nieopanowane nadciśnienie tętnicze, przebyty udar mózgu. Nadużywanie tryptanów może prowadzić do powstania tzw. bólów głowy z odbicia (overuse headache). W Polsce nie są refundowane u chorych z migreną, co prowadzi do stosowania leków OTC (w tym także NLPZ) lub tańszych leków Rx z grupy NLPZ.</p>
Leki przeciwdepresyjne – amitryptylina	<p>W literaturze brak danych nt. wskaźnika NNT dla amitryptyliny w leczeniu migreny przewlekłej. Ograniczeniem stosowania tego leku są liczne objawy niepożądane i środki ostrożności: agresja, senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, zaburzenia mowy (dyszartria), zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zatłaczony nos, suchota jamy ustnej, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, stan splątania, zmniejszone libido, niepokój, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja, rozszerzenie źrenic, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zaburzenia mikcji, zaburzenia erekcji, zmęczenie, uczucie pragnienia, nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym, hiponatremia [ChPL leku amitryptylina]. Najgroźniejsze są objawy z układu sercowo - naczyniowego gdyż lek może zwiększać ryzyko nagłej śmierci sercowej na skutek zaburzeń rytmu serca. Ostrożność należy także zachować stosując lek u chorych z jaskrą, przerostem prostaty. Lek jest tanim preparatem, ale w praktyce klinicznej jest rzadko stosowany ze względu na ww. objawy niepożądane. Lek może upośledzać wydolność psycho-fizyczną i ograniczać możliwość kierowania pojazdami mechanicznymi.</p>
Leki przeciwpadaczkowe – topiramate, walproinian	<p>Skuteczność leków oceniana na NNT 4 [Linde M, Mulleners WM, Chronicle EP, McCrory DC. Topiramate for the prophylaxis of episodic migraine in adults. <i>Cochrane Database Syst Rev.</i> 2013;(6):CD010610. Published 2013 Jun 24. doi:10.1002/14651858.CD010610], co oznacza że trzeba lek stosować u 4 chorych, by u jednego z nich uzyskać efekt leczniczy. W praktyce klinicznej ograniczeniem do stosowania tych leków są objawy niepożądane z OUN: walproinian (zgodnie z ChPL) – stan splątania, halucynacje, agresja, pobudzenie, zaburzenia uwagi, zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor), senność, drgawki, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy, osłabienie słuchu; topiramate (zgodnie z ChPL) – depresja, parestezje, senność, zawroty głowy, nudności, zmęczenie. Leki te upośledzają wydolność psychofizyczną i mogą niekorzystnie wpływać na prowadzenie pojazdów, pracę zawodową.</p> <p>W przypadku walproinianów najpoważniejszym ograniczeniem stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym, a takie stanowią większość chorych z migreną, jest wysokie ryzyko teratogenności, co zostało ujęte w komunikacie bezpieczeństwa EMA. Komunikat bezpieczeństwa EMA 21 listopad 2014, EMA/709243/2014 – CMDh zatwierdza zaostrzenie ostrzeżeń dla stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian u kobiet i dziewcząt. Kobiety powinny być lepiej informowane o ryzyku stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian w czasie ciąży i konieczności stosowania antykoncepcji.</p>
Toksyna botulinowa	<p>Lek o stosunkowo dobrej skuteczności u chorych z migreną przewlekłą, ale jedynym i najpoważniejszym ograniczeniem jego stosowania w praktyce jest cena i brak refundacji preparatu. Obecnie cena podania 2 ampułek preparatu Botox (jedynej zarejestrowanej do leczenia migreny przewlekłej) wynosi minimum 2 tys. złotych, a konieczne jest powtarzanie iniekcji co 3-4 miesiące.</p>
Inne uwagi	<p>W przypadku wszystkich leków zalecanych w leczeniu epizodów migreny i leczeniu profilaktycznym migreny to objawy niepożądane indukowane przez leki, ryzyko chronifikacji bólu głowy i powstanie MOH (głównie tryptany, NLPZ), brak refundacji skutecznych leków (toksyna botulinowa). Bariery te sprawiają, iż chorzy leczą się na własną rękę, nadużywają leków, co prowadzi do chronifikacji bólu i tym samym powstania bólu, znacznie gorzej poddającemu się terapii.</p> <p>Inne metody leczenia niefarmakologiczne, jak neuromodulacja Cefaly, akupunktura, blokady wykonywane są przez specjalistów leczenia bólu w poradniach leczenia bólu, w których zgodnie ze statystykami leczy się tylko 2-6% chorych z bólem przewlekłym.</p>

\* Leczenie farmakologiczne migreny epizodycznej z częstymi napadami, i migreny przewlekłej zgodnie z zaleceniami Rozniecki JJ i wsp. Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. *Varia Medica* 2018 tom 2, nr 5, strony 402–408. [https://journals.viamedica.pl/varia\\_medica/article/view/61868](https://journals.viamedica.pl/varia_medica/article/view/61868).

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 11), obecnie finansowana ze środków publicznych Polsce we wskazaniu obejmującym wskazanie wnioskowane jest amitriptylina oraz propranolol. Amitriptylina jest refundowana we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w tym „w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych”<sup>5</sup>. Propranolol również jest refundowany we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w profilaktyce migreny<sup>6</sup>.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 11. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
<b>183.0, Leki przeciwdepresyjne – trójpierścieniowe</b>								
<b>Zakres wskazań objętych refundacją: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w tym „w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych”</b>								
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	5,94	6,24	6,62	1,23	30%	5,76
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	9,72	10,21	11,17	3,09	30%	9,01
<b>39.0, Leki beta-adrenolityczne – nieselektywne – do stosowania doustnego</b>								
<b>Zakres wskazań objętych refundacją: we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym w profilaktyce migreny.</b>								
Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	05909991033507	2,43	2,55	2,95	1,40	ryczałt	2,95
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	05909990112111	3,24	3,40	3,80	1,40	ryczałt	3,80
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt. (2 blist.po 25 szt.)	05909990112210	5,08	5,33	6,93	5,58	ryczałt	4,55
Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	05909991033507	2,43	2,55	2,95	1,40	ryczałt	2,95

Z uzyskanych danych NFZ wynika, że rekomendowane w wytycznych substancje czynne, amitriptylinę oraz propranolol zrefundowano u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów z migreną. W latach 2014-2018 liczba pacjentów, u których zrefundowano produkty lecznicze z amitriptyliną wyniosła od 1 754 do 2 128 chorych, natomiast propranolol zrefundowano u 7 223 – 8 621 pacjentów. Zatem leczeniem finansowanym ze środków publicznych objętych było odpowiednio ok. 2% oraz 7% pacjentów ogółem (szczegóły: Tabela 6).

<sup>5</sup> Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12223>

<sup>6</sup> Zgodnie z ChPL Propranolol WZF <https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=5585>

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak aktywnego leczenia (BSC+PLC)	<p>Informacje zamieszczone w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 23 października 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2019 r., spośród leków zalecanych przez polskie wytyczne (Rożniecki 2018 – Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury oraz Domitrz 2019 – Rekomendacje diagnostyczno- terapeutyczne postępowania w migrenie) do stosowania w leczeniu migreny, refundowane ze środków publicznych w Polsce są: ergotamina, propranolol, metoprolol, amitriptylina, naproksen. Pozostałe leki rekomendowane przez PTBG do stosowania w terapii migreny, tj. topiramát, kwas walproinowy, bisoprol, gabapentyna oraz toksyna botulinowa objęte są współfinansowaniem ze środków płatnika publicznego, w zakresie wskazań nieobejmujących leczenia migreny przewlekłej i epizodycznej.</p> <p>W leczeniu doraźnym napadów migreny w zakresie nieswoistych zwykłych środków przeciwbólowych refundacją objęte są: diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksykam, nimesulid. Natomiast w zakresie swoistych nioselektywnych leków przeciwmigrenowych refundacją objęta jest tylko ergotamina (wskazana powyżej), brak refundacji dla swoistych selektywnych leków przeciwmigrenowych – tryptanów. W profilaktyce migreny <b>ze względu na brak opcji terapeutycznych objętych refundacją jedyną dostępną technologią jest zatem najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care), co potwierdzono zarówno w ramach opracowania nr: OT.4311.15.2019 przygotowanego przez AOTMiT, w którym posłkowano się min. opinią eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka, Przewodniczącego PTN, jak i Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019.</b></p>	<p>Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Ajovy ma być stosowany u pacjentów [redacted]</p> <p>Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol i amitriptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym analizy powinny uwzględniać aktywny komparator.</p>

Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie wskazali leczenia farmakologicznego jako opcji terapeutycznej we wnioskowanej populacji. Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, stwierdziła, że *nie ma obecnie [redacted]*. Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, wśród aktualnie stosowanych technologii medycznych wskazała akupunkturę, blokady nerwów obwodowych, neuromodulację Cefaly oraz preparaty ziołowe, witaminy (szczegóły: Tabela 9). W komentarzu zaznaczyła jednak, że metody leczenia nefarmakologicznego *wykonywane są przez specjalistów leczenia bólu w poradniach leczenia bólu, w których zgodnie ze statystykami leczy się tylko 2-6% chorych z bólem przewlekłym*. Zwróciła również uwagę na działania niepożądane oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa leków zalecanych w leczeniu epizodów migreny i leczeniu profilaktycznym (szczegóły: Tabela 10).

Z opinii ekspertów wynika, że obecnie nie ma aktywnego leczenia farmakologicznego, warto jednak zwrócić uwagę, że wg [redacted]

Z uwagi na powyższe uznano, że możliwe jest wskazanie potencjalnego aktywnego komparatora, pomimo niekorzystnego profilu bezpieczeństwa obecnie dostępnych terapii.



## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.

Celem analizy jest ocena efektywności klinicznej fremanezumabu podawanego w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY) w porównaniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC, ang. best supportive care) – leczenie doraźne (brak profilaktyki) w populacji dorosłych pacjentów

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja		<i>Pacjenci pediatryczni</i> <i>Populacja określona inaczej niż wnioskowana</i>	Brak
Interwencja	<i>Leczenie profilaktyczne produktem leczniczym AJOVY® (fremanezumab) – roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce</i> <i>Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.</i>	<i>Dawkowanie i sposób podania niezgodne z ChPL</i>	Brak
Komparatory	<i>Brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. best supportive care)</i>	<i>Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym;</i> <i>Inna interwencje alternatywne</i>	Komparatorem powinno być aktywne leczenie – patrz: rozdz. 3.6

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p><u>Skuteczność</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, ang. monthly migraine days) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu <math>\geq 50\%</math> (50% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o <math>\geq 75\%</math> (75% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>100% wskaźnik odpowiedzi;</li> <li>Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. monthly headache days) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnych produktów leczniczych na ból głowy na miesiąc (MAHMD, ang. monthly acute headache medication days) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach;</li> <li>Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu;</li> <li>Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu;</li> <li>Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu,</li> <li>Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS ang. Migraine Disability Assessment Scale) zgłaszanej przez pacjenta w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6, ang. headache impact test) w porównaniu z punktem początkowym;</li> <li>Inne efekty zdrowotne określone jako patient-reported outcomes w postaci liczby punktów uzyskanych wg skal/kwestionariuszy: Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL), EurQoL-5 Dimension (EQ-5D) health status, 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire, Patient Global Impression of Change (PGIC);</li> <li>Przeżycie (OS – overall survival, PFS – progression free survival, EFS – event free survival DFS – disease free survival itp.);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zdarzenia/działania niepożądane;</li> <li>ciężkie zdarzenia niepożądane;</li> <li>zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;</li> <li>zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;</li> <li>utrata pacjentów z badania/leczenia;</li> <li>zgoni.</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>	Brak
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) oraz przeglądy systematyczne.	Badania nierandomizowane, obserwacyjne, Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych, Opisy przypadków, Listy, komentarze	Brak
Inne kryteria	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)	-	Brak

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (PubMed), EMBASE (Embase.com), Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 15.11.2019 r.

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

Analicyści Agencji przeprowadzili wyszukiwanie aktualizacyjne w bazie MEDLINE (PubMed), z zastosowaniem haseł dotyczących jednostki chorobowej oraz interwencji. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.08.2020.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli doniesień opublikowanych po dacie złożenia wniosku.

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


Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące fremanezumab z placebo – FOCUS (Ferrari 2019), którego celem była ocena efektywności fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny

Ponadto w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu (których wyniki nie zostały uwzględnione w niniejszym raporcie):

- w oparciu o publikację Silberstein 2019 zbiorcze wyniki 4 badań randomizowanych: Bigal 2015a i Silberstein 2017 dotyczących migreny przewlekłej oraz Bigal 2015b i Dodick 2018 dotyczących migreny epizodycznej;
- wyniki dwóch badań długoterminowych (52-tygodniowych), tj. HALO\_extension study i Singh 2019\_abstrakt.

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

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>FOCUS (Ferrari 2019 oraz niepublikowane dane dostarczone przez wnioskodawcę)</b> Źródło finansowania: Teva Pharmaceuticals	- badanie wieloośrodkowe (104 ośrodki w Europie i Ameryce Płn.), - randomizowane - podwójnie zaślepienie - typ hipotezy: brak - okres obserwacji: 12 tygodni - interwencja: Grupa A: FRE Q 675 mg/kwartał. Grupa B: FRE M 225 mg/miesiąc Grupa C: PLC 1 x mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Wiek 18-70 lat;</i></li> <li>• <i>Migrena zdiagnozowana u pacjentów wieku ≤ 50 r.ż.;</i></li> <li>• <i>Dobry ogólny stan zdrowia;</i></li> <li>• <i>Występowanie migreny w trakcie 12 miesięcy przed włączeniem do badania;</i></li> </ul>  <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Migrena epizodyczna lub przewlekła w momencie rozpoczęcia badania jak określono w protokole i na podstawie prospektywnie zebranych informacji podczas 28-dniowego okresu run-in;</i></li> <li>• <i>W przypadku migreny epizodycznej ból głowy przez co najmniej 6 dni (ale &lt;15 dni) miesięcznie, przy czym ≥4 dni spełniały którekolwiek z następujących kryteriów: Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy w wersji 3 beta (ICHD-3 beta) dla migreny z aurą lub bez aury, prawdopodobna migrena (podtyp migreny, w której brakuje tylko jednego kryterium migreny) lub stosowanie tryptanów lub</i></li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy:</u> Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy (MMD) w ciągu 12 tygodni leczenia, względem wartości wyjściowej <u>Pozostałe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tyg.</i></li> <li>• <i>Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o ≥50% (50% wskaźnik odpowiedzi)</i></li> <li>• <i>Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tyg.</i></li> <li>• <i>Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu</i></li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><i>pochodnych ergotaminy w leczeniu bólu głowy;</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>W przypadku migreny przewlekłej ból głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przy czym ≥8 dni spełnia kryteria ICHD-3 beta dla migreny z aurą lub bez aury, prawdopodobnej</i></li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Pacjenci kontynuujący stosowanie profilaktyczne leków przeciw migrenie;</i></li> <li>• <i>Stosowanie toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny lub z jakichkolwiek innych powodów medycznych lub kosmetycznych wymagających podania zastrzyków w głowę, twarz lub szyję w ciągu 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</i></li> <li>• <i>Leczenie zawierające opioidy lub zawierające barbituran przez ponad 4 dni w okresie run-in;</i></li> <li>• <i>Inne interwencje lub urządzenia stosowane przeciw migrenie w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</i></li> <li>• <i>Podawanie tryptanów lub ergotaminy jako leczenie profilaktyczne migreny;</i></li> <li>• <i>Niesteroidowe leki przeciwzapalne jako leczenie profilaktyczne migreny lub prawie codziennie w przypadku innych wskazań, z wyjątkiem aspiryny w małych dawkach (zapobiegawczo przed chorobami sercowo-naczyniowym);</i></li> <li>• <i>Wcześniejsza ekspozycja na przeciwciała monoklonalne ant-CGRP;</i></li> <li>• <i>Klinicznie istotna choroba lub problemy psychiatryczne, które mogą, zdaniem badacza, zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub zdolności do udziału w badaniu;</i></li> <li>• <i>Historia klinicznie istotnej choroby sercowo-naczyniowej lub niedokrwienia naczyń lub zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (np. udar, zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna).</i></li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>Grupa A: 276 Grupa B: 283 Grupa C: 279</p>	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 10.3 AKL wnioskodawcy.

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

Główne badanie włączone do analizy klinicznej – badanie FOCUS było poprawnie zaprojektowaną, kontrolowaną próbą kliniczną z randomizacją i zgodnie z oceną wnioskodawcy charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu

systematycznego w większości ocenianych domen wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” (jedynie dla błędu wynikającego z innych przyczyn, nie wymienione wcześniej – ryzyko niejasne).

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Nie przeprowadzono oceny wiarygodności badań długoterminowych (HALO\_extension study, Singh 2019) ze względu na sposób ich prezentacji w domenie publicznej: charakterystyka i wyniki próby HALO zaczerpnięto z rejestru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), natomiast Singh 2019 ma postać abstraktu konferencyjnego. Analiza takich doniesień przy użyciu dostępnych narzędzi oceny wiarygodności jest obciążona ryzykiem błędnego wnioskowania;
2. Część danych uwzględnionych w niniejszej analizie wymagała przeprowadzenia własnych kalkulacji, a w przypadku kilku punktów końcowych, ze względu na sposób ich przedstawienia w materiałach źródłowych nie istniała możliwość przeprowadzenia obliczeń statystycznych.

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

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Autorzy analizy klinicznej podjęli decyzję o niewłączeniu do analizy głównej publikacji dostępnych jedynie w formie doniesień konferencyjnych (postery, abstrakty, plakaty itp.) jak również publikacji typu list, komentarz. Brak uwzględnienia wskazanych rodzajów publikacji wynika z faktu, że wartość dowodowa danych pochodzących m.in. z abstraktów konferencyjnych, posterów itd. jest z definicji niska i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych; ponadto niemożliwa jest do przeprowadzenia pełna ocena wiarygodności tego typu doniesień (często ze względu na brak wystarczających danych). Istotnym jest jednak fakt, że na etapie systematycznego wyszukiwania odnalezione abstrakty konferencyjne/postery/listy/komentarze weryfikowano pod kątem identyfikacji nowych danych;
2. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie (FOCUS) spełniające kryteria włączenia do niniejszego przeglądu. Należy mieć jednak na uwadze, iż ilość opublikowanych opracowań z zakresu oceny efektywności nowych opcji terapeutycznych stosowanych w migrenie [redacted], jest bardzo ograniczona. Może to wynikać z faktu, iż przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (w tym oceniany fremanezumab), które stanowią ostatnią możliwą opcję skutecznego leczenia we wnioskowanej populacji pacjentów, znane są od niedawna a badanie ich przydatności w terapii przeciwmigrenowej ma zaledwie kilkuletnią historię;
3. W rozdziale dotyczącym dodatkowej oceny skuteczności uwzględniono badania długoterminowe HALO-extension study oraz Singh 2019. Pełne wyniki próby HALO zaczerpnięto z rejestru [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), natomiast publikacja Singh 2019 miała postać abstraktu konferencyjnego. Natomiast w ramach dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa zamieszczono wyniki z ww. badania HALO oraz spoolowanych danych zaczerpniętych z czterech badań z randomizacją, niespełniających kryteriów włączenia do analizy głównej (Bigal 2015a, Silberstein 2017 – populacja pacjentów z migreną przewlekłą; Bigal 2015b, Dodick 2018 – populacja pacjentów z migreną epizodyczną), a opracowanych w publikacji Silberstein 2019. Na potrzeby niniejszej analizy wykorzystano opracowanie wtórne Silberstein 2019 zawierające dane zbiorcze z ww. badań, mając na uwadze ograniczenia takiego podejścia polegającego zarówno na agregacji danych z badań cechujących się heterogenicznością kliniczną (różnice w kryteriach kwalifikacji i charakterystyk populacji włączonych pacjentów) jak i wnioskowaniu opartego o tak oszacowane wyniki. Do wnioskowania takiego należy podchodzić z ostrożnością, dotyczy ono bowiem populacji odmiennej niż analizowana;
4. Brak porównawczych i nieporównawczych badań z zakresu efektywności praktycznej we wnioskowanej populacji pacjentów. Nie odnaleziono również doniesień z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu w warunkach rzeczywistej praktyki, w szerszej populacji pacjentów z migreną [redacted], co wynika zapewne z faktu, iż produkt leczniczy AJOVY® został zarejestrowany niedawno, tj. we wrześniu 2018 r. w USA i w marcu 2019 r. w krajach Unii Europejskiej;
5. Większość wyników z zakresu analizy skuteczności i wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa ujęto łącznie, [redacted];
6. Ok. 50% pacjentów włączonych do badania FOCUS przebyło 2 wcześniejsze leczenie profilaktyczne lekami z różnych klas a większość wyników z zakresu skuteczności oraz wszystkie w obrębie analizy bezpieczeństwa dotyczą populacji ogółem tj. po niepowodzeniu terapii 2-4 lekami;

7. [REDACTED]

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Nie przeprowadzono porównania z aktywnym komparatorem.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w badaniu FOCUS – jakość życia i ocena stanu zdrowia

Punkt końcowy		Interwencja	N	Średnia zmiana, LSM (SE)	MD (95% CI) lub (SE), FRE+BSC vs PL+BSC	Wartość p	
Stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy/migreną (patient-reported disability)	HIT-6 <sup>1</sup>	FRE Q+BSC	276	-5,2 (0,6)	<b>-3,0 (-4,1; -1,8)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
		FRE M+BSC	283	-6,1 (0,5)	<b>-3,8 (-5,0; -2,7)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
		PL+BSC	278	-2,2 (0,5)	nd	nd	
	MIDAS <sup>2</sup>	FRE Q+BSC	276	-19,7 (3,3)	<b>-12,7 (-19,5; -6,0)</b>	<b>0,0002</b>	
		FRE M+BSC	283	-24,7 (3,2)	<b>-17,7 (-24,5; -11,0)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
		PL+BSC	278	-7,0 (3,2)	nd	nd	
Jakość życia (quality-of-life)	MSQOL <sup>3</sup>	Role Function-Restrictive (domena RR)	FRE Q+BSC	276	15,7 (1,5)	<b>8,8 (5,7; 11,9)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
			FRE M+BSC	283	17,5 (1,5)	<b>10,6 (7,5; 13,7)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
			PL+BSC	278	6,9 (1,5)	nd	nd
		Role Function-Preventive (domena RP)	FRE Q+BSC	276	11,9 (1,39)	<b>5,7 (1,46)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
			FRE M+BSC	283	14,4 (1,37)	<b>8,2 (1,45)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
			PL+BSC	278	6,2 (1,37)	nd	nd
	Emotional Function (domena EF)	FRE Q+BSC	276	13,4 (1,72)	<b>9,0 (1,81)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
		FRE M+BSC	283	15,6 (1,70)	<b>11,2 (1,80)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
		PL+BSC	278	4,4 (1,70)	nd	nd	
Ogólny stan zdrowia (health status)	EQ-5D-5L <sup>4</sup>	FRE Q+BSC	276	4,7 (1,4)	<b>3,0 (0,1; 5,9)</b>	<b>0,0426</b>	
		FRE M+BSC	283	7,2 (1,4)	<b>5,6 (2,7; 8,5)</b>	<b>0,0002</b>	
		PL+BSC	278	1,6 (1,4)	nd	nd	
Ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne (depression status)	PHQ-9 <sup>5</sup>	FRE Q+BSC	276	-1,3 (0,4)	-0,6 (-1,3; 0,1)	0,0823	
		FRE M+BSC	283	-1,8 (0,3)	<b>-1,1 (-1,8; -0,3)</b>	<b>0,0037</b>	
		PL+BSC	278	-0,7 (0,3)	nd	nd	
Oceny wydajności pracy i upośledzenia aktywności (work productivity and activity impairment)	WPAI <sup>6</sup>	% utraconego czasu pracy z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-4,7 (2,2)	-4,3 (-8,7; 0,2)	0,0584
			FRE M+BSC	283	-5,3 (2,1)	<b>-4,9 (-9,3; -0,5)</b>	<b>0,0302</b>
			PL+BSC	278	-0,5 (2,2)	nd	nd
		% upośledzenia aktywności podczas pracy z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-13,9 (2,32)	<b>-6,9 (2,43)</b>	<b>0,0046</b>
			FRE M+BSC	283	-15,2 (2,27)	<b>-8,3 (2,43)</b>	<b>0,0007</b>
			PL+BSC	278	-7,0 (2,35)	nd	nd
		% upośledzenia pracy ogółem z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-14,3 (2,62)	<b>-7,9 (2,74)</b>	<b>0,0040</b>
			FRE M+BSC	283	-16,2 (2,55)	<b>-9,8 (2,74)</b>	<b>0,0004</b>
			PL+BSC	278	-6,4 (2,65)	nd	nd
		% upośledzenia aktywności ogółem z powodu stanu zdrowia	FRE Q+BSC	276	-13,7 (1,92)	<b>-8,6 (2,02)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
			FRE M+BSC	283	-16,0 (0,19)	<b>-10,9 (2,01)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
			PL+BSC	278	-5,1 (1,90)	nd	nd

<sup>1</sup> Średnia zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6, ang. headache impact test) zgłaszanej przez pacjenta po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz HIT-6 składa się z 6 pytań, punktowanych od 6 do 13 punktów każde. Całkowity wynik testu otrzymuje się poprzez zsumowanie punktów uzyskanych w odpowiedzi na poszczególne pytania. Sumaryczny wynik mieści się w zakresie 36-78 punktów, gdzie wartości wyższe oznaczają wyższy wpływ bólów głowy na życie pacjenta. Wartości  $\geq 60$  pkt wskazują iż ból głowy ma zasadniczy wpływ na życie badanego, uniemożliwiając normalne funkcjonowanie. Wyniki 56-59 pkt dotyczą znacznego wpływu bólu głowy na życie chorego, poprzez np. zwiększenie liczby nieobecności w pracy lub szkole, mogą również wykluczyć pacjenta z życia rodzinnego i towarzyskiego. 50-55 punktów sugeruje, iż bóle głowy mają wpływ

na życie chorego, jednakże dolegliwości nie powinny stanowić przyczyny nieobecności w pracy czy szkole oraz wykluczenia pacjenta z życia rodzinnego i towarzyskiego. Wynik  $\leq 49$  punktów oznacza brak zauważalnego wpływu bólów głowy na życie chorego. Wyniki analiz potwierdzają, że HIT-6 jest niezawodnym i dobrze zwalidowanym narzędziem do oceny wpływu bólu głowy na życie chorego z migreną przewlekłą lub epizodyczną.

<sup>2</sup> Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS ang. Migraine Disability Assessment Scale) zgłaszanej przez pacjenta po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz MIDAS składa się z 5 pytań służących do badania wpływu migrenowego bólu głowy na 3 obszary aktywności: pyt. 1. i 2. dotyczą pracy zawodowej i pozwalają ocenić liczbę absencji w pracy z powodu migreny oraz liczbę dni, w których wydajność w pracy była zmniejszona o połowę lub i więcej; pyt. 3. i 4. odnoszą się do zajęć domowych; pyt. 5. dotyczy dni, w których pacjent zrezygnował z aktywności rozrywkowej, towarzyskiej lub rodzinnej. Całkowity wynik w skali MIDAS uzyskuje się, dodając wyniki (liczba dni) uzyskane dla poszczególnych pytań. Punktacja: 0-5 dni – stopień 1 (małe lub brak niepełnosprawności); 6-10 dni – stopień 2 (łagodna niepełnosprawność); 11-20 dni – stopień 3 (umiarkowana niepełnosprawność);  $\geq 21$  dni – stopień 4 (poważna niepełnosprawność)

<sup>3</sup> Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego jakość życia, specyficznego dla migreny: Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL) po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz ten składa się z 14 pozycji, pozwalających zmierzyć wpływ migreny na jakość życia związaną ze zdrowiem w 3 domenach: RR (ang. Role Function-Restrictive; 7 pozycji oceniających wpływ migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i zawodowej), RP (ang. Role Function-Preventive; 4 pozycje oceniające wpływ migreny na niemożność pełnienia ról społecznych i EF (ang. Emotional Function; 3 pozycje oceniające emocje wynikające z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie). Każda z pozycji oceniana jest w 6-punktowej skali: wcale, rzadko, czasem, często, przez większość czasu, przez cały czas, a wynikiom przypisywane są punkty (1-6). Wyniki są sumowane oraz skalowane do zakresu 0-100 – wyższa liczba punktów oznacza lepszą HRQoL.

<sup>4</sup> Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego ogólny stan zdrowia: EurQoL-5 Dimension (EQ-5D) health status po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. W pierwszej części kwestionariusza pacjenci oceniają swój stan zdrowia w 5 domenach: mobilność, samoopieka, zwykłe czynności, ból / dyskomfort i nastrój, w skali od 1 do 5, w której 1 = brak problemów, 2 = niewielkie problemy, 3 = problemy umiarkowane, 4 = poważne problemy, a 5 = ekstremalne problemy. W drugiej części pacjenci oceniają stan zdrowia w oparciu o wizualną skalę analogową, która mieści się w zakresie 0-100 punktów, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia a 100 najlepszy wyobraźalny stan zdrowia.

<sup>5</sup> Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego stan zdrowia z naciskiem na stany depresyjne: 9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9) po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Całkowita liczba punktów uzyskanych wg PHQ-9 mieści się w zakresie 0-27 punktów, gdzie 0 oznacza brak depresji a 27 bardzo nasiloną depresję.

<sup>6</sup> Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego wydajność pracy i upośledzenia aktywności: Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Format odpowiedzi w ramach każdej z domen kwestionariusza WPAI (domeny: % utraconego czasu pracy z powodu stanu zdrowia, % upośledzenia aktywności podczas pracy z powodu stanu zdrowia, % upośledzenia pracy ogółem z powodu stanu zdrowia, % upośledzenia aktywności ogółem z powodu stanu zdrowia) zawiera 11-punktową skalę od 0 oznaczającego brak negatywnego wpływu na aktywność i wydajność pracy, do 11 punktów – całkowite upośledzenie w tym zakresie.

**FRE Q** – 675 mg fremanezumabu podawanego pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano placebo; **FRE M** – 225 mg fremanezumabu + dwa wstrzyknięcia placebo jako pierwsza dawka, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg fremanezumabu.

W badaniu randomizowanym FOCUS (Ferrari 2020) obejmującym dorosłych pacjentów z migreną

, dla porównania fremanezumab vs placebo, w populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie stopnia niepełnosprawności, jakości życia, oceny stanu zdrowia, oceny wydajności pracy (wyjątek – istotność statystyczna nie została osiągnięta dla FRE Q+BSC w przypadku ocena stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 i % utraconego czasu pracy z powodu stanu zdrowia wg WPAI.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności w badaniu FOCUS – zmienne ciągłe

Punkt końcowy/populacja			Interwencja	N	Średnia zmiana, LSM (SE)	Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC (95% CI) lub (SE)	Wartość p	
Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 tygodniach	Ogółem (I-rzędowy punkt końcowy): pacjenci po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z użyciem 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny		FRE Q+BSC	276	-3,7 (0,3)	-3,1 (-3,8; -2,4)	<0,0001	
			FRE M+BSC	283	-4,1 (0,3)	-3,5 (-4,2; -2,8)	<0,0001	
			PL+BSC	278	-0,6 (0,3)	nd	nd	
	[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]	[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]	[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie topiramatem	[Redacted]		FRE Q+BSC	213	-3,8 (0,4)	-2,8 (-3,7; -2,0)	<0,0001	
			FRE M+BSC	216	-3,8 (0,4)	-2,9 (-3,7; -2,0)	<0,0001	



Punkt końcowy/populacja		Interwencja	N	Średnia zmiana, LSM (SE)	Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC (95% CI) lub (SE)	Wartość p
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie toksyną botulinową typu A	PL+BSC	185	-1,0 (0,4)	nd	nd
		FRE Q+BSC	75	-2,7 (0,8)	<b>-2,5 (-4,3; -0,6)</b>	<b>0,0086</b>
		FRE M+BSC	71	-3,2 (0,7)	<b>-2,9 (-4,6; -1,3)</b>	<b>0,0005</b>
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym	PL+BSC	76	-0,2 (0,7)	nd	nd
		FRE Q+BSC	86	-3,2 (0,6)	<b>-2,8 (-4,1; -1,6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		FRE M+BSC	92	-4,0 (0,6)	<b>-3,6 (-4,9; -2,3)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy	PL+BSC	83	-0,4 (0,6)	nd	nd
		FRE Q+BSC	50	-3,6 (0,7)	<b>-3,4 (-5,0; -1,8)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		FRE M+BSC	60	-4,6 (0,7)	<b>-4,4 (-6,0; -2,8)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tygodniach	PL+BSC	54	-0,2 (0,7)	nd	nd
		FRE Q+BSC	276	-1,0 (0,1)	<b>-0,9 (-1,2; -0,7)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		FRE M+BSC	283	-0,9 (0,1)	<b>-0,8 (-1,1; -0,5)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach	PL+BSC	278	-0,1 (0,1)	nd	nd	
	FRE Q+BSC	276	Średnia (SD) -34,9% (31,7%)	<b>-26,4 (-31,6; -21,2)*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	
	FRE M+BSC	283	Średnia (SD) -36,8% (32,1%)	<b>-28,3 (-33,5; 23,1)*</b>	<b>&lt;0,001*</b>	
Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 12 tygodni	PL+BSC	279	Średnia (SD) -8,5% (31,3%)	nd	nd	
	FRE Q+BSC	276	-3,9 (0,3)	<b>-3,2 (-3,9; -2,5)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
	FRE M+BSC	283	-4,2 (0,3)	<b>-3,6 (-4,3; -2,9)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 4 tygodni	PL+BSC	278	-0,6 (0,3)	nd	nd	
	FRE Q+BSC	276	-4,2 (0,4)	<b>-3,7 (-4,4; -3,0)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
	FRE M+BSC	283	-4,5 (0,3)	<b>-3,9 (-4,6; -3,2)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD) (okres obserwacji 12 tyg.)	PL+BSC	278	-0,5 (0,3)	nd	nd	
	FRE Q+BSC	276	-3,7 (0,3)	<b>-3,1 (-3,8; -2,4)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
	FRE M+BSC	283	-3,9 (0,3)	<b>-3,4 (-4,0; -2,7)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu (okres obserwacji 12 tyg.)	PL+BSC	278	-0,6 (0,3)	nd	nd	
	FRE Q+BSC	276	-17,2 (3,1)	<b>-14,4 (-20,9; -7,9)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
	FRE M+BSC	283	-19,4 (3,1)	<b>-16,6 (-23,1; -10,1)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu (okres obserwacji 12 tyg.)	PL+BSC	278	-2,8 (3,1)	nd	nd	
	FRE Q+BSC	276	-2,5 (0,3)	<b>-1,9 (-2,5; -1,4)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
	FRE M+BSC	283	-2,6 (0,3)	<b>-2,1 (-2,6; -1,5)</b>	<b>&lt;0,0001</b>	
	PL+BSC	278	-0,5 (0,3)	nd	nd	

Punkt końcowy/populacja	Interwencja	N	Średnia zmiana, LSM (SE)	Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC (95% CI) lub (SE)	Wartość p
Dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu (okres obserwacji 12 tyg.)	FRE Q+BSC	276	-2,6 (0,3)	<b>-2,2 (-2,9; -1,6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	FRE M+BSC	283	-3,1 (0,3)	<b>-2,8 (-3,4; -2,1)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	PL+BSC	278	-0,4 (0,3)	nd	nd
Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu (okres obserwacji 12 tyg.)	FRE Q+BSC	276	-3,0 (0,3)	<b>-2,8 (-3,4; -2,2)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	FRE M+BSC	283	-3,4 (0,3)	<b>-3,1 (-3,7; -2,6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
	PL+BSC	278	-0,2 (0,3)	nd	Nd

\* oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

**FRE Q** – 675 mg fremanezumabu podawanego pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano placebo;

**FRE M** – 225 mg fremanezumabu + dwa wstrzyknięcia placebo jako pierwsza dawka, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg fremanezumabu

W badaniu randomizowanym FOCUS (Ferrari 2020) dla porównania fremanezumab vs placebo, w populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD), zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD i procentowa) po 4 tygodniach, zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD), zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu, dni, podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu.

W przypadku punktu końcowego zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD),

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności w badaniu FOCUS – zmienne dichotomiczne

Punkt końcowy/populacja	Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), FRE+BSC vs PL+BSC	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p	
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 50\%$ (50% wskaźnik odpowiedzi) - ogółem	okres obserwacji 12 tyg.	FRE Q+BSC	276	95 (34)	<b>5,8 (3,6; 9,6)</b>	<b>4 (4; 6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		FRE M+BSC	283	97 (34)	<b>5,8 (3,6; 9,5)</b>	<b>4 (4; 6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		PL+BSC	278	24 (9)	nd	nd	nd
	okres obserwacji 4 tyg.	FRE Q+BSC	276	105 (38)	<b>5,8 (3,6; 9,3)</b>	<b>4 (3; 5)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		FRE M+BSC	283	101 (36)	<b>5,3 (3,3; 8,4)</b>	<b>4 (4; 6)</b>	<b>&lt;0,0001</b>
		PL+BSC	278	28 (10)	nd	nd	nd

Punkt końcowy/populacja		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI), FRE+BSC vs PL+BSC	NNT/NNH (95% CI)*	Wartość p	
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 50\%$ (50% wskaźnik odpowiedzi) (okres obserwacji 12 tyg.)	Pacjenci z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy	FRE Q+BSC	50	15 (30)	14,1 (2,9; 68,1)	4 (3; 8)	0,0010	
		FRE M+BSC	60	17 (28)	13,3 (2,8; 62,9)	5 (3; 9)	0,0012	
		PL+BSC	54	2 (4)	nd	nd	nd	
	[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]	[Redacted]			
Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 75\%$ (75% wskaźnik odpowiedzi) (okres obserwacji 12 tyg.)	FRE Q+BSC	276	23 (8)	4,2 (1,7; 10,6)	17 (11; 41)	0,0021		
	FRE M+BSC	283	35 (12)	6,6 (2,7; 16,1)	10 (7; 17)	<0,0001		
	PL+BSC	278	6 (2)	nd	nd	nd		
100% wskaźnik odpowiedzi (okres obserwacji 12 tyg.)	FRE Q+BSC	276	0 (0)	1,0 (0,00; 6,9x10 <sup>203</sup> )	nd	0,9999		
	FRE M+BSC	283	4 (1)	109 916,5 (0,00; 5,6x10 <sup>147</sup> )	nd	0,9448		
	PL+BSC	278	0 (0)	nd	nd	nd		
100% wskaźnik odpowiedzi przez $\geq 1$ miesiąc w trakcie 12 tygodni	FRE Q+BSC	276	27 (10)	3,8 (1,7; 8,7)	15 (10; 35)	0,0012		
	FRE M+BSC	283	23 (8)	3,1 (1,4; 7,1)	20 (11; 67)	0,0076		
	PL+BSC	278	8 (3)	nd	nd	nd		
$\geq 50\%$ wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji	FRE Q+BSC	276	56 (20)	9,0 (4,2; 19,5)	6 (5; 9)	<0,0001		
	FRE M+BSC	283	54 (19)	8,38 (3,9; 18,1)	7 (5; 9)	<0,0001		
	PL+BSC	278	8 (3)	nd	nd	nd		
$\geq 75\%$ wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji	FRE Q+BSC	276	8 (3)	4,21 (0,9; 20,1)	nd	0,0711		
	FRE M+BSC	283	16 (6)	8,60 (2,0; 37,9)	21 (13; 48)	0,0045		
	PL+BSC	278	2 (<1)	nd	nd	nd		

\* oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych; **FRE Q** – 675 mg fremanezumabu podawanego pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknieć w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano placebo; **FRE M** – 225 mg fremanezumabu + dwa wstrzyknięcia placebo jako pierwsza dawka, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg fremanezumabu.

W badaniu randomizowanym FOCUS (Ferrari 2020) dla porównania fremanezumab vs placebo, zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść fremanezumabu w zakresie zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy. Dla subpopulacji wnioskowanej, tj. [REDACTED]

Ponadto w populacji ogólnej zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi),  $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji,  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (tylko dla grupy FRE M+BSC), 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni. Nie zaobserwowano różnic dla 100% wskaźnik odpowiedzi w okresie obserwacji 12 tyg.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu FOCUS

Punkt końcowy		Interwencja	N	n (%)	OR (95% CI)** FRE+BSC vs PL+BSC	NNT/NNH (95% CI)**	Wartość p**
Zdarzenia niepożądane ogółem		FRE Q+BSC	276	151 (55)	1,29 (0,92; 1,80)	nd	0,136
		FRE M+BSC	285	129 (45)	0,88 (0,63; 1,23)	nd	0,460
		PL+BSC	277	134 (48)	nd	nd	nd
Ciężkie zdarzenia niepożądane		FRE Q+BSC	276	2 (<1)	0,50 (0,09; 2,74)	nd	0,423
		FRE M+BSC	285	4 (1)	0,97 (0,24; 3,92)	nd	0,97
		PL+BSC	277	4 (1)	nd	nd	nd
AEs związane z leczeniem		FRE Q+BSC	276	57 (21)	1,05 (0,69; 1,59)	nd	0,816
		FRE M+BSC	285	55 (19)	0,97 (0,64; 1,46)	nd	0,868
		PL+BSC	277	55 (20)	nd	nd	nd
AEs prowadzące do przerwania leczenia		FRE Q+BSC	276	1 (<1)	0,33 (0,03; 3,21)	nd	0,341
		FRE M+BSC	285	4 (1)	1,30 (0,29; 5,86)	nd	0,733
		PL+BSC	277	3 (1)	nd	nd	nd
		PL+BSC	277	2 (<1)	nd	nd	nd
Zgony		FRE Q+BSC	276	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
		FRE M+BSC	285	0 (0)	Brak różnic pomiędzy FRE Q+BSC i PL+BSC – brak zdarzeń w obu grupach		
		PL+BSC	277	0 (0)	nd	nd	nd
Utrata pacjentów z leczenia (ogółem; najczęstsze przyczyny)	Ogółem	FRE Q+BSC	276	4 (1,4)*	<b>0,30 (0,10; 0,94)</b>	<b>32 (17; 276)</b>	<b>0,038</b>
		FRE M+BSC	283	11 (3,9)*	0,83 (0,36; 1,88)	nd	0,651
		PL+BSC	279	13 (4,7)*	nd	nd	nd
	z powodu AEs	FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	0,34 (0,04; 3,24)	nd	0,344
		FRE M+BSC	283	4 (1,4)*	1,32 (0,29; 5,95)	nd	0,719
		PL+BSC	279	3 (1,1)*	nd	nd	nd
	z okresu obserwacji	FRE Q+BSC	276	0 (0)*	Peto 0,14 (0,003; 6,90)	nd	Peto 0,320
		FRE M+BSC	283	0 (0)*	Peto 0,13 (0,003; 6,73)	nd	Peto 0,314
		PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
	odstępstwa od protokołu	FRE Q+BSC	276	0 (0)*	0,09 (0,005; 1,64)	nd	0,104
		FRE M+BSC	283	2 (0,7)*	0,39 (0,08; 2,03)	nd	0,263
		PL+BSC	279	5 (1,8)*	nd	nd	nd
	FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	1,01 (0,06; 16,24)	nd	0,994	

	non-compliance	FRE M+BSC	283	0 (0)*	Peto 0,13 (0,003; 6,73)	nd	Peto 0,314
		PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
	brak skuteczności leczenia	FRE Q+BSC	276	1 (0,4)*	1,01 (0,06; 16,24)	nd	0,994
		FRE M+BSC	283	0 (0)*	Peto 0,13 (0,003; 6,73)	nd	Peto 0,314
		PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd
	inne przyczyny	FRE Q+BSC	276	0 (0)*	Peto 0,14 (0,003; 6,90)	nd	Peto 0,320
		FRE M+BSC	283	1 (0,4)*	0,99 (0,06; 15,84)	nd	0,992
		PL+BSC	279	1 (0,4)*	nd	nd	nd

\* oszacowania wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

**FRE Q** – 675 mg fremanezumabu podawanego pierwszego miesiąca w postaci trzech wstrzyknięć w różne miejsca, 1 raz na kwartał, w kolejnych 2 miesiącach podawano placebo; **FRE M** – 225 mg fremanezumabu + dwa wstrzyknięcia placebo jako pierwsza dawka, a w kolejnych 2 miesiącach tylko 225 mg fremanezumabu

W badaniu randomizowanym FOCUS (Ferrari 2020) dla porównania fremanezumab vs placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do przerwania leczenia, zgony.

W przypadku utraty pacjentów z leczenia ogółem zaobserwowano istotną statystycznie różnicę dla porównania z placebo na korzyść schematu dawkowania fremanezumabu FRE Q+BSC, natomiast w przypadku utraty pacjentów z podziałem na poszczególne przyczyny, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych: rumień w miejscu iniekcji, stwardnienie w miejscu iniekcji, ból w miejscu iniekcji, zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, bezsenność, infekcja górnych dróg oddechowych, biegunka, zawroty głowy, zaparcie, grypa, świąd w miejscu iniekcji, ból pleców, siniak w miejscu iniekcji, parestezja w miejscu iniekcji, przyrost masy ciała, ból górnej części brzucha, nieżyt żołądka i jelit, wysypka w miejscu iniekcji, nudności, infekcja dróg moczowych, niepokój, wzrost wystandaryzowanego międzynarodowego współczynnika czasu protrombinowego (INR, ang. international normalised ratio), migrena, ból szyi, ból kończyn, łysienie, ból stawów, astenia, nadciśnienie tętnicze, uczucie ciepła w miejscu iniekcji, wysypka, zdarzenia niepożądane sercowo-naczyniowe, zdarzenia niepożądane w obrębie wątroby i dróg żółciowych, potencjalnie klinicznie istotne odchylenia od normy w zakresie wyników badań laboratoryjnych (szczegółowe wyniki rozdz. 4.4 AKL wnioskodawcy).

## 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

- Porównanie z aktywną interwencją

#### ICER 2018

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

Do metaanalizy włączono 11 badań RCT dotyczących migreny przewlekłej: 1 RCT dla erenumabu (Tepper 2017), 2 RCT dla fremanezumabu (Bigal 2015a, HALO-CM), 2 RCT dla topiramatu (Silberstein 2007, Diener 2007), 4 RCT dla toksyny botulinowej (PREEMPT 1, PREEMPT 2, Cady 2014, Freitag 2008), 2 RCT porównujące topiramatu z toksyną botulinową (Cady 2011, Mathew 2009). Wyjściowa średnia miesięczna liczba dni, w których występował migrenowy ból głowy wynosiła od 16 do 19. Analiza wyników wykonywana była dla 12-26 tygodnia. 18 badań RCT dotyczących migreny epizodycznej: w tym 8 badań dotyczących inhibitorów CGRP, tj. erenumabu (Sun 2016, STRIVE, ARISE), fremanezumabu (Bigal 2015b, HALO-EM) oraz galcanezumabu (Skljarevski 2018, EVOLVE-1, EVOLVE-2), oraz 10 badań dotyczących doustnych terapii stosowanych w profilaktyce migreny (Goncalves 2016, Diener 1996, Lipton 2011, Brandes 2004, Silberstein 2004, Mei 2004, Silberstein 2006, Storey 2001, Diener 2004, Dodick 2009). Badania obejmowały 4-tyg. fazę podstawową, po której następowała faza randomizowana wynosząca od 12 do 26 tyg.

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

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

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą nie wykazały istotnych statystycznie różnic w średniej miesięcznej zmianie względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, między fremanezumabem a pozostałymi interwencjami (enerumab, toksyna botulinowa, topiramate, placebo).

<b>Erenumab 140 mg</b>												
-0.10 (-1.07, 0.87)	<b>Galcanezumab 240 mg</b>											
-0.15 (-1.09, 0.82)	-0.04 (-0.73, 0.65)	<b>Galcanezumab 120 mg</b>										
-0.35 (-1.42, 0.81)	-0.25 (-1.28, 0.83)	-0.20 (-1.20, 0.85)	<b>Fremanezumab 225 mg</b>									
-0.65 (-1.40, 0.10)	-0.54 (-1.36, 0.25)	-0.50 (-1.29, 0.27)	-0.29 (-1.31, 0.64)	<b>Erenumab 70 mg</b>								
-0.74 (-1.81, 0.37)	-0.64 (-1.65, 0.38)	-0.60 (-1.57, 0.40)	-0.40 (-1.56, 0.74)	-0.10 (-1.01, 0.86)	<b>Propranolol 160 mg/day</b>							
-0.76 (-1.94, 0.47)	-0.65 (-1.81, 0.50)	-0.61 (-1.73, 0.52)	-0.40 (-1.40, 0.54)	-0.11 (-1.17, 0.99)	-0.02 (-1.24, 1.22)	<b>Fremanezumab 675 mg quarterly</b>						
-0.78 (-1.66, 0.13)	-0.68 (-1.44, 0.12)	-0.64 (-1.38, 0.14)	-0.43 (-1.41, 0.51)	-0.13 (-0.81, 0.58)	-0.04 (-0.82, 0.75)	-0.02 (-1.09, 1.04)	<b>Topiramate 100 mg/day</b>					
-0.87 (-2.25, 0.52)	-0.77 (-2.09, 0.56)	-0.73 (-2.02, 0.58)	-0.52 (-1.99, 0.88)	-0.23 (-1.50, 1.06)	-0.13 (-1.47, 1.22)	-0.11 (-1.63, 1.38)	-0.09 (-1.23, 1.03)	<b>Amitriptyline 25-100 mg/day</b>				
<b>-0.99 (-1.89, -0.02)</b>	<b>-0.89 (-1.69, -0.03)</b>	<b>-0.84 (-1.63, -0.01)</b>	-0.64 (-1.65, 0.34)	-0.34 (-1.06, 0.44)	-0.25 (-1.03, 0.57)	-0.23 (-1.32, 0.87)	-0.21 (-0.74, 0.35)	-0.12 (-1.34, 1.13)	<b>Topiramate 200 mg/day</b>			
<b>-1.77 (-2.85, -0.66)</b>	<b>-1.67 (-2.66, -0.65)</b>	<b>-1.62 (-2.60, -0.62)</b>	<b>-1.42 (-2.59, -0.29)</b>	<b>-1.12 (-2.05, -0.17)</b>	-1.03 (-2.06, 0.01)	-1.01 (-2.27, 0.22)	<b>-0.99 (-1.77, -0.21)</b>	-0.90 (-2.24, 0.47)	-0.78 (-1.59, 0.01)	<b>Topiramate 50 mg/day</b>		
<b>-1.95 (-2.68, -1.19)</b>	<b>-1.84 (-2.48, -1.22)</b>	<b>-1.80 (-2.40, -1.20)</b>	<b>-1.59 (-2.46, -0.79)</b>	<b>-1.30 (-1.79, -0.79)</b>	<b>-1.20 (-2.01, -0.43)</b>	<b>-1.19 (-2.16, -0.25)</b>	<b>-1.17 (-1.66, -0.70)</b>	-1.07 (-2.24, 0.11)	<b>-0.96 (-1.53, -0.42)</b>	-0.17 (-0.97, 0.61)	<b>Placebo</b>	

**Rysunek 2. Wyniki metaanalizy sieciowej – średnia miesięczna zmiana względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy u pacjentów z migreną epizodyczną (wg ICER 2018)**

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną epizodyczną wykazały w przypadku fremanezumabu 225 mg statystycznie istotną większą redukcję względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy dla porównania z topiramatem 50 mg i placebo. W przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego raz na kwartał różnica osiągnęła istotność statystyczną tylko względem placebo.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem enenumabu 140 mg, galcanezumabu 240 mg, galcanezumabu 120 mg, erenumabu 70 mg, propranololu 160 mg, topiramatu 100 mg, amitriptyliny 25-100 mg, topiramatu 200 mg.

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

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

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną łącznie wykazały w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego raz na kwartał statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych niż w przypadku stosowania galcanezumabu 120 mg i amitriptyliny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem enenumabu 140 mg, fremanezumabu 675/225 mg, placebo, topiramatu 100 mg, enenumabu 70 mg, topiramatu 200 mg, galcanezumabu 240 mg, toksyny botulinowej.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między fremanezumabem 675/225 mg a pozostałymi interwencjami.



• Zestawienie wyników erenumab i fremanezumab

**Alasad 2020**

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

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

**Tabela 19. Wyniki badania Silberstein 2017 dotyczące stosowania fremanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą (wg Alasad 2020)**

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

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

**Tabela 20. Wyniki metaanalizy Alasad 2020 dotyczące skuteczności erenumabu i fremanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej**

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

Wyniki metaanalizy Alasad 2020 obejmujących pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną dla porównania erenumab 70 mg vs placebo i porównania fremanezumab 225 mg vs placebo w populacji ogólnej wykazały

statystycznie istotne różnice na korzyść aktywnej interwencji w zakresie punktów końcowych: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe,  $\geq 50\%$  redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.

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

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

##### ChPL Ajovy

###### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy AJOVY stosowało łącznie ponad 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjento-lat). Ponad 1 400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy.

Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból [24%], stwardnienie [17%], rumień [16%] i świąd [2%]).

Działania niepożądane występujące bardzo często, tj.  $\geq 1/10$ : ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia.

##### FDA, EMA, URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa.

### 4.3. Komentarz Agencji

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące fremanezumab z placebo – FOCUS (Ferrari 2019), którego celem była ocena efektywności fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny

W populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie stopnia niepełnosprawności, jakości życia, oceny stanu zdrowia, oceny wydajności pracy a także w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD), zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD i procentowa) po 4 tygodniach, zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD), zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu, dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólom głowy w miesiącu.

W przypadku punktu końcowego zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD),

Zaobserwowano również statystycznie istotną różnicę na korzyść fremanezumabu w zakresie zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy. Dla subpopulacji wnioskowanej, tj.

Ponadto w populacji ogólnej zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi),  $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji,  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji

(tylko dla grupy FRE M+BSC), 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni. Nie zaobserwowano różnic dla 100% wskaźnik odpowiedzi w okresie obserwacji 12 tyg.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do przerwania leczenia, zgony.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnym komparatorem. Przedstawienie przez wnioskodawcę jedynie wyników dotyczących porównania z placebo (BSC) nie pozwala wnioskować o skuteczności terapii względem innych aktywnych technologii alternatywnych.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena *opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY) w leczeniu profilaktycznym migreny*

*w ramach nowego programu lekowego „Leczenie migreny (ICD-10 G43)”*.

##### Technika analityczna

Analiza użyteczności kosztów (CUA).

##### Porównywane interwencje

Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (BSC+PLC).

##### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

W analizie założono 5-letni horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

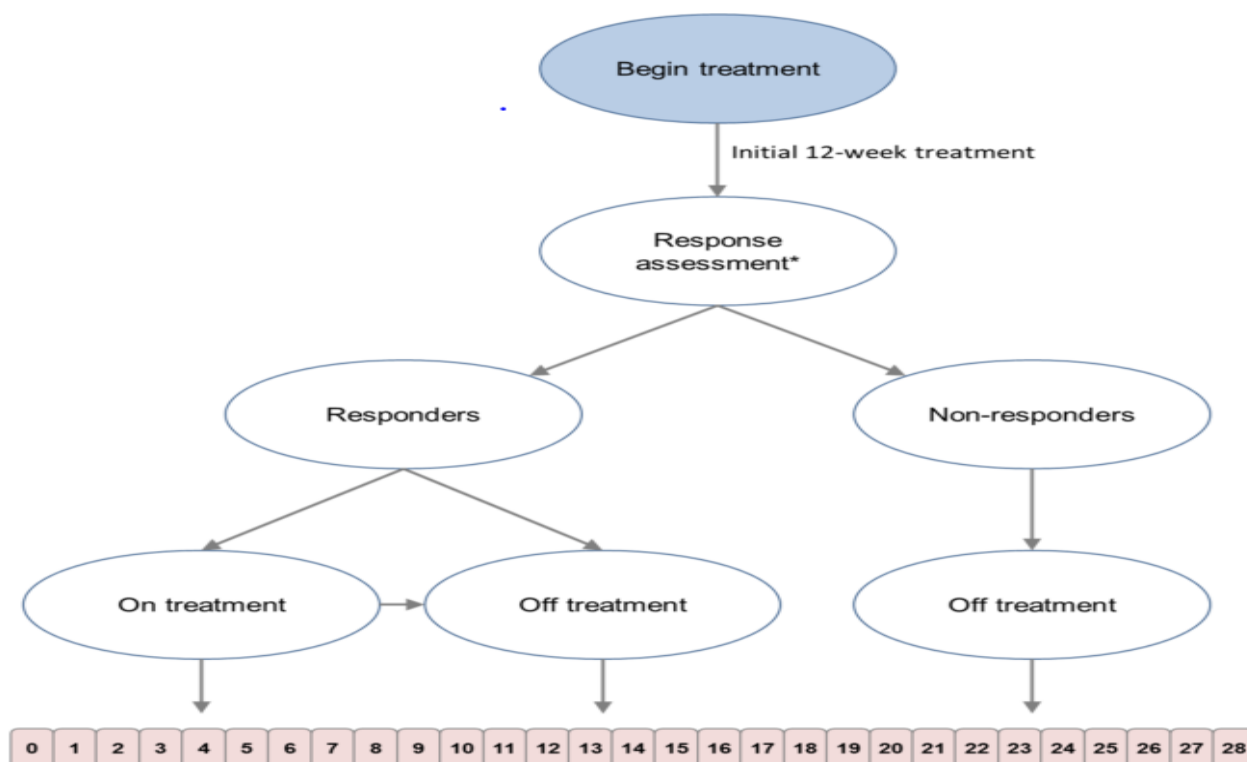
Przyjęto roczne stopy dyskontowe wynoszące 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W analizie wnioskodawcy wykorzystano [redacted], składający się z dwóch części: drzewa decyzyjnego oraz modelu semi-Markowa. W pierwszej części modelu oceniana jest odpowiedź na leczenie trwające [redacted]. Następnie pacjenci przechodzą do drugiej części modelu, gdzie dzieleni są na dwie grupy: odpowiadających („responder”) i nieodpowiadających („non-responder”) na leczenie. Dodatkowo w grupie pacjentów odpowiadających na leczenie pacjenci podzieleni są na leczonych i nieleczonych fremanezumabem. W obu grupach pacjentów osobno modelowana jest liczba dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*, MMD), która przyjmuje wartość od 0 do 28 dni. Długość cyklu w modelu wynosi 28 dni (4 tygodnie).

Szczegóły struktury modelu opisano w rozdz. 1.2 AE wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono strukturę modelu ekonomicznego wnioskodawcy.



Rysunek 4. Schemat modelu ekonomicznego wnioskodawcy

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Analizę ekonomiczną oparto na wynikach badania FOCUS (patrz: rozdz. 4), które dostarczyło danych na temat zmiany MMD od wartości początkowej do końca okresu oceny u pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających. Wartości MMD obliczone na podstawie dwumianowych rozkładów beta dla PLC+BSC (dane dla ramienia placebo) zastosowano jako „dane referencyjne” w modelu (AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.4.1.).

Odpowiedź na leczenie [ ] obliczono na podstawie danych z metaanalizy sieciowej (NMA, ang. network meta-analysis) przeprowadzonej celem dostarczenia porównawczych wskaźników odpowiedzi między interwencją a komparatorem (...), natomiast dane dotyczące długoterminowej skuteczności oraz liczby pacjentów przerywających leczenie zaczerpnięto z badania HALO.

Szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.4.

#### Uwzględnione koszty

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

- koszty leków w profilaktyce migreny,
- koszty realizacji PL (tj. koszty podania leku, diagnostyki i monitorowania),
- pozostałe koszty leczenia migreny:
  - koszty hospitalizacji,
  - koszty porady u specjalisty neurologa,
  - koszty leków.

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

Tabela 21. Koszty porównywanych preparatów

Opakowanie	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Ajovy, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1 ampułko-strzykawka	<b>Wariant bez RSS</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny
	<b>Wariant z RSS</b>				
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	bezpłatny

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

W analizie przyjęto koszt podania leku na podstawie [redacted]

[redacted] – założono, że koszt ponoszony jest tylko raz, jako pierwsza wizyta, w ramach której zostanie podana dawka początkowa oraz na której pacjent zostanie przeszkolony jak samodzielnie podawać kolejne wstrzyknięcie (AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.9.2).

Na podstawie zapisów wnioskowanego programu lekowego oraz [redacted]

[redacted] koszt świadczenia *Diagnostyka w programie leczenia migreny* [redacted] będącego ryczałtem rocznym (AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.9.2).

Pozostałe koszty związane z leczeniem migreny oszacowano w oparciu o: analizę NICE dla erenumabu, badanie Vo 2018, Zarządzenia Nr 77/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne (uwzględniono koszt grupy A59 Bóle głowy), koszt wizyty u neurologa na podstawie Zarządzenia nr 88/2019/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju: ambulatoryjna opieka specjalistyczna (przyjęto koszt świadczenia specjalistycznego 1-go typu W11). Nie uwzględniono kosztów leków stosowanych doraźnie (AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.9.3.).

### Użyteczności stanów zdrowia

*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. Biorą pod uwagę powyższe w (...) analizie wykorzystano wartości użyteczności mierzone za pomocą kwestionariusza MSQ. (...). Dane MSQ z badania klinicznego FOCUS zostały zmapowane do skali EQ-5D-3L, (...). Mapowanie zostało przeprowadzone przy użyciu opublikowanego algorytmu wg Gillarda. (AE wnioskodawcy rozdz. 1.3.11.).*

Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w modelu (AE wnioskodawcy, s.32)

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					

### Dyskontowanie

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

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej (perspektywa płatnika publicznego)

Parametr	Wariant bez RSS		Wariant z RSS	
	FREM	PLC	FREM	PLC
Koszt leczenia [zł]		4 990		4 990
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	2,65	2,33	2,65	2,33
Efekt inkrementalny [QALY]	0,32		0,32	
ICUR [zł/QALY]				
Koszt leczenia [zł]		4 800		4 800
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	3,05	2,75	3,05	2,75
Efekt inkrementalny [QALY]	0,30		0,30	
ICUR [zł/QALY]				
Koszt leczenia [zł]		4 927		4 927
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]	2,78	2,47	2,78	2,47
Efekt inkrementalny [QALY]	0,31		0,31	
ICUR [zł/QALY]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie fremanezumabu w miejsce braku leczenia profilaktycznego (PLC) jest [redacted]. Oszacowany ICUR dla porównania FREM vs PLC wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted]

[redacted] natomiast [redacted]. Wszystkie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji. Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) (...) pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym (AE wnioskodawcy rozdz. 1.1.4).

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

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

W związku z nieprzedstawieniem badań RCT porównujących fremanezumab z refundowanym aktywnym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji *jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit .c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*. Jak wskazano w rozdz. 3.5 i 3.6 w ocenianym wskazaniu refundowane są produkty lecznicze zawierające amitryptylinę w dawce 10 mg i 25 mg oraz propranolol w dawce 10 mg i 40 mg. Wyniki odnalezionej metaanalizy sieciowej *He 2017* wskazują, że nie ma istotnych statystycznie różnic między amitryptyliną a propranololem w zakresie liczby dni z bólami migrenowymi,  $\geq 50\%$  redukcji ataków migrenowych oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Refundowane komparatory dla fremanezumabu mają więc porównywalną skuteczność, a zbliżone są również ich koszty, przy czym amitryptylina jest nieco tańsza (co sugeruje, że jest technologią alternatywną dla wnioskowanej, finansowaną ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania). Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP w profilaktyce migreny zalecane dawki to 25 –75 mg na dobę (należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg), natomiast zgodnie z ChPL Propranolol WZF i Propranolol Accord zazwyczaj stosowana w migrenie dawka wynosi od 80 mg do 160 mg na dobę. Przy założeniu najwyższych zalecanych dawek oszacowano, że 28-dniowy (miesięczny) koszt stosowania (analogiczny jak w przypadku dawkowania produktu leczniczego Ajovy) amitryptyliny wynosi 3,02 zł z perspektywy NFZ oraz 15,64 zł z perspektywy wspólnej, natomiast koszt propranololu wynosi kolejno 3,59 zł oraz 21,15 zł.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 14 scenariuszy, tj.:

1. stopy dyskontowe 0% dla kosztów i efektów;
2. perspektywa społeczna
3. Przerwanie leczenia na cykl z publikacji Ferrari 2019 (badanie FOCUS)
4. Jednakowe użyteczności dla pacjentów leczonych i nieleczonych
5. Reguła pozytywnego zatrzymania – min wartość z badania ankietowego
6. Reguła pozytywnego zatrzymania – max wartość z badania ankietowego
7. Osłabienie efektu leczenia
8. Nie uwzględnienie śmiertelności

<sup>7</sup> 147 024 zł/QALY



9. Kwartalne dawkowanie fremanezumabu

10. Miesięczne dawkowanie fremanezumabu

11. roczny horyzont czasowy

12. 2-letni horyzont czasowy

13. 10-letni horyzont czasowy

14. dożywni horyzont czasowy

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł:

- [redacted] od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika i od [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej: ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz od [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.9.2.1.).
- [redacted] od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika i od [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej: ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz od [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej (szczegóły AE wnioskodawcy rozdz. 1.9.2.1.).
- [redacted] od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika i od [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej: ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej (szczegóły: AE wnioskodawcy rozdz. 1.9.2.1.).

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fremanezumabu wyniosło w perspektywie NFZ [redacted]

[redacted] (AE wnioskodawcy rozdz. 1.9.2.2.).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast [redacted] Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol, i amitryptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. (patrz również: rozdział 3.6)
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto 5-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę jednokierunkową, w której przetestowano 14 scenariuszy oraz analizę probabilistyczną.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

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. 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 przeciwciałekowych były niskie i nie wpływały na bezpieczeństwo ani skuteczność leczenia fremanezumabem. Dlatego nie należy oczekiwać, że przeciwciała przeciwciałekowe zmniejszają 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.

#### Dodatkowe ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania fremanezumabu z aktywnymi komparatorami – jak wskazano w piśmie AOTMiT z dn. 15.07.2020 r. ws. niespełnienia przez analizy wymagań

minimalnych (znak: OT.4331.23.2020.BK.9): zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Ajovy

Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol i amitryptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu (patrz: rozdz. 12).

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę

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. Wykorzystanie danych z badania klinicznego dla ocenianych interwencji stanowi wiarygodne źródło w odniesieniu do analizowanej populacji w modelu ( ). W praktyce klinicznej (m.in. w proponowanym programie lekowym) do analizy jakości życia wykorzystywana jest również skala MIDAS. W rekomendacji NICE dla innego przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP uzasadnienie zastosowania skali MSQ zamiast bezpośrednich danych EQ-5D-5L uznano za wiarygodne.

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### 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 (...). (AE wnioskodawcy: rozdz. 1.2.3.).

#### 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 : abstrakty konferencyjne Quach 2018 oraz Smolen 2019 (...). 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 < prognozy opłacalności kosztowej). (AE wnioskodawcy rozdz. 1.2.3. i rozdz. 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 (AE wnioskodawcy: rozdz. 1.2.3.).

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

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

porównania jedynie z BSC/PLC, co uznano za dyskusyjne (patrz: rozdz. 3.6), zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii fremanezumabem oraz topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną, toksyną botulinową typu A, propranololem, atenololem, a także erenumabem. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 25. Koszty wnioskowanej technologii i wybranych komparatorów**

Opakowanie	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna		Perspektywa pacjenta	
	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt opak. [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]
Fremanezumab (Ajovy) <sup>1</sup>						
Erenumab (Aimovig) <sup>4</sup>						
Amitryptylina <sup>7</sup>	2,16	3,02	11,17	15,64	9,01	12,61
Topiramát	0	0	od 10,39 do 74,56 <sup>8</sup>	41,10 <sup>9</sup>	od 10,39 do 74,56 <sup>8</sup>	41,10 <sup>9</sup>
Kwas walproinowy <sup>10</sup>	0	0	44,49	od 12,46 <sup>11</sup> do 37,37 <sup>12</sup>	44,49	od 12,46 <sup>11</sup> do 37,37 <sup>12</sup>
Toksyna botulinowa typu A <sup>13</sup>	0	0	od 643 <sup>14</sup>	od 260,38 do 338,49 <sup>13</sup>	od 643 <sup>14</sup>	od 260,38 do 338,49 <sup>13</sup>
Propranolol	od 0,00 do 2,38 <sup>15</sup>	3,59 <sup>16</sup>	od 2,95 do 6,93 <sup>15</sup>	21,15 <sup>16</sup>	od 2,95 do 4,55 <sup>15</sup>	17,56 <sup>16</sup>
Metoprolol	0	0	od 5,38 do 9,05 <sup>17</sup>	19,76 <sup>18</sup>	od 5,38 do 9,05 <sup>17</sup>	19,76 <sup>18</sup>
Atenolol <sup>19</sup>	0	0	7,54	14,07	7,54	14,07
Wenlafaksyna	0	0	od 9,82 do 96,40 <sup>20</sup>	43,02 <sup>21</sup>	od 9,82 do 96,40 <sup>20</sup>	43,02 <sup>21</sup>

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

<sup>3</sup> Zgodnie z z ChPL Ajovy dawkowanie fremanezumabu wynosi maksymalnie 225 mg raz na miesiąc lub maksymalnie 675 mg raz na trzy miesiące; dla uproszczenia w oszacowaniach przyjęto, że miesiąc trwa 28 dni

<sup>4</sup> roztwór do wstrzykiwań 140 mg we wstrzykiwaczu

<sup>6</sup> zgodnie z ChPL Aimovig dawkowanie erenumabu wynosi 140 mg co 4 tygodnie

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

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

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

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

<sup>11</sup> dawka dobową 500 mg

<sup>12</sup> dawka dobową 1500 mg

<sup>13</sup> zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 toksynę botulinową typu A podaje się w dawce 150-195 j. co 12 tygodni; do oszacowań przyjęto średni koszt hurtowy 1 j. na podstawie cen hurtowych produktów leczniczych Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostek Allergan, Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 j., Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j. zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.

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

<sup>15</sup> Cena Detaliczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. – 2,95 zł: Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg, 50 szt.; 6,93 zł: Propranolol WZF, tabl., 40 mg, 50 szt.

<sup>16</sup> zgodnie z ChPL Propranolol WZF i Propranolol Accord zazwyczaj stosowana w migrenie dawka wynosi od 80 mg do 160 mg na dobę – w oszacowaniach przyjęto koszt najwyższego zalecanego dawkowania, tj. 160 mg/doba, w oparciu o średni koszt 1 mg propranololu ważony ilością zrefundowanych mg w okresie styczeń-marzec 2019

<sup>17</sup> Cena Detaliczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. – 5,38 zł: Metocard, tabl., 50 mg, 30 szt.; 9,05 zł: Metocard, tabl., 100 mg, 30 szt.

<sup>18</sup> Zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 dobową dawką metoprololu wynosi od 50 mg do 200 mg – w oszacowaniach kosztu 28-dniowej terapii przyjęto koszt najwyższego zalecanego dawkowania, tj. 200 mg/doba, w oparciu o średni koszt 1 mg metoprololu ważony ilością zrefundowanych mg w okresie styczeń-marzec 2019 (przyjęto upraszczające założenie, że struktura rynku refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających metoprolol jest analogiczna)

<sup>19</sup> do oszacowań przyjęto koszt 1 mg atenololu zgodnie z ceną detaliczną produktów leczniczych Atenolol Sanofi 25 i Atenolol Sanofi 50 na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r.; zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 dobową dawką atenololu wynosi 100 mg

<sup>20</sup> Cena Detaliczna na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. – 9,82 zł: Symfaksin ER, kapsułki o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 37,5 mg, 28 szt.; 96,40 zł: Oriven, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg, 98 szt.

<sup>21</sup> Zgodnie z wytycznymi PTBG 2019 dobową dawką wenlafaksyny wynosi 150 mg; koszt 28-dniowej terapii oszacowano w oparciu o średni koszt 1 mg wenlafaksyny ważony ilością zrefundowanych mg w okresie styczeń-marzec 2019 (przyjęto upraszczające założenie, że struktura rynku refundowanych i nier refundowanych produktów leczniczych zawierających metoprolol jest analogiczna)

Czterotygodniowy koszt terapii fremanezumabem wynosi [redacted] zł i jest [redacted] Substancjami czynnymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu są amitryptylina i propranolol (patrz: rozdz. 3.5) – z perspektywy NFZ koszt czterotygodniowej terapii amitryptyliną wynosi ok. 3 zł (z perspektywy pacjenta ok. 13 zł), natomiast propranololem ok. 3,6 zł (z perspektywy pacjenta ok. 17,6 zł). Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł, metoprololem ok. 20 zł, atenololem ok. 14 zł, wenlafaksyną ok. 43 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A – należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania).

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

## 5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano stosowanie fremanezumabu z brakiem aktywnego leczenia (BSC+PLC). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ajovy w miejsce BSC+PLC jest [redacted] – ICUR wyniósł w perspektywie płatnika publicznego [redacted] w 5-letnim horyzoncie czasowym analizy (wszystkie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji). [redacted] Wnioskodawca nie przeprowadził analizy z perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta) z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) (...) pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 14 scenariuszy. Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł:

- [redacted] od [redacted] do [redacted] i od [redacted] do [redacted] bez RSS: ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] oraz od [redacted] do [redacted];
- [redacted] od [redacted] do [redacted] i od [redacted] do [redacted] : ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] oraz od [redacted] do [redacted];
- [redacted] od [redacted] do [redacted] i od [redacted] do [redacted] : ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] w wariacie z RSS oraz od [redacted] do [redacted]

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fremanezumabu wyniosło w perspektywie NFZ [redacted]

natomiast

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania fremanezumabu z aktywnymi komparatorami – jak wskazano w piśmie AOTMiT z dn. 15.07.2020 r. ws. niespełnienia przez analizy wymagań minimalnych (znak: OT.4331.23.2020.BK.9): *zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produktu leczniczy Ajovy*

(...) *Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol i amitryptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, a także erenumab, który był przedmiotem oceny Agencji w 2020 r. Czterotygodniowy koszt terapii fremanezumabem wynosi* zł i jest

Substancjami czynnymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu są amitryptylina i propranolol (patrz: rozdz. 3.5) – z perspektywy NFZ koszt czterotygodniowej terapii amitryptyliną wynosi ok. 3 zł (z perspektywy pacjenta ok. 13 zł), natomiast propranololem ok. 3,6 zł (z perspektywy pacjenta ok. 17,6 zł). Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł, metoprololem ok. 20 zł, atenololem ok. 14 zł, wenlafaksyną ok. 43 zł. Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A (powyższe obliczenia mają charakter pogładowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów).

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

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

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy według wnioskodawcy

Analizę wpływu na budżet płatnika zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych przeprowadzono w celu oszacowania skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku wprowadzenia finansowania terapii fremanezumabem podawanym w postaci iniekcji podskórnej (produkt leczniczy AJOVY) w leczeniu profilaktycznym migreny

, w ramach programu lekowego (PL).

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

##### Populacja

Populację docelową w proponowanym programie lekowym stanowią

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Ajovy w rozważanej populacji docelowej chorych na w ramach proponowanego programu lekowego.

Scenariusz nowy zakłada refundację produktu leczniczego Ajovy w rozważanej populacji docelowej chorych na w ramach proponowanego programu lekowego w nowej grupie limitowej.

##### Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, dawkowania fremanezumabu, odsetka pacjentów ponownie włączonych do programu lekowego (PL), odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz tempa włączania pacjentów do PL. Przetestowano łącznie 9 alternatywnych scenariuszy.

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W AWB wnioskodawcy prawdopodobieństwa zdarzeń założono na tym samym poziomie co w AE wnioskodawcy – opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 5.1.1.

#### Populacja

Wnioskodawca przeprowadził oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej w oparciu o dane epidemiologiczne. Na tej podstawie określono, że liczba osób powyżej [redacted] z migreną potwierdzoną przez lekarza neurologa leczona profilaktycznie i doraźnie wynosi [redacted] (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 1.5.2).

Ze względu na rozbieżność pomiędzy oszacowaniami uzyskanymi w oparciu o dane epidemiologiczne a danymi NFZ przedstawionymi w raporcie AOTMiT nr OT.433.15.2019 odnoszącymi się do populacji z rozpoznaną migreną, wnioskodawca w ostatecznych szacunkach uwzględnił dane NFZ. Populację docelową, w której wnioskowana technologia medyczna może być zastosowana, określono na podstawie:

- liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym migrena wg danych NFZ (Raport nr OT.433.15.2019),
- opracowanego przez wnioskodawcę [redacted],
- opracowanego przez wnioskodawcę badania ankietowego przeprowadzonego [redacted]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej (na podstawie AWB wnioskodawcy, Tabela 4. s. 15)**

Etap oszacowań		Liczebność / odsetek CM	Liczebność / odsetek EM	Komentarz / źródło danych
A.	Liczba osób z rozpoznaniem migrena korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ)	93 000		Raport AOTMiT nr OT.433.15.2019
B.	Podział chorych z migreną	[redacted]	[redacted]	[redacted]
C.	Liczba osób z rozpoznaniem migrena korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ) w podziale na CM i EM	[redacted]	[redacted]	[redacted]
D.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
E.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
F.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
G.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
H.	[redacted]	[redacted]	[redacted]	



## Dawkowanie

Wnioskodawca zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego oraz zapisami proponowanego programu lekowego zakłada dwa schematy dawkowania: 225 mg fremanezumabu raz na miesiąc lub 675 mg fremanezumabu raz na trzy miesiące (dawka podawana jako trzy wkłucia podskórne o dawce 225 mg).

## Koszty

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. **Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.**), uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 1.7.):

- koszt produktu leczniczego Ajoovy,
- koszty związane z realizacją programu lekowego (kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie),
- pozostałe koszty w modelu – koszty związane z leczeniem profilaktycznym migreny (koszty BSC) obejmujące hospitalizację oraz wizyty u neurologa.

## Udziały w rynku

Wnioskodawca, ze względu na korzyści terapeutyczne wnioskowanego leku założył, że

Dynamikę przepływu pacjentów w programie lekowym, w kolejnych kwartałach horyzontu czasowego analizy, określono w oparciu o takie same założenia jak w AE wnioskodawcy: *Wszystkie założenia prawdopodobieństwa zdarzeń:*

*oraz przerwania terapii założono na tym samym poziomie jak miało to miejsce w analizie ekonomicznej z tym, że odsetek przerwania leczenia został przeliczony na okres kwartalny (w analizie ekonomicznej przerwanie leczenia dotyczyło 4 tygodniowego cyklu)* (BIA wnioskodawcy, s. 19).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Odsetek pacjentów włączonych do programu lekowego w scenariuszu nowym oraz parametry wykorzystane w modelowaniu przepływu pacjentów we wnioskowanym programie lekowym**

Odsetki	I rok	II rok	III rok	Źródło
Odsetek pacjentów spośród populacji docelowej włączanych do PL				
Odsetek pacjentów ponownie włączonych do programu				
Odsetek pacjentów przerywających leczenie/ kwartał				

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Ajovy,

W przypadku wariantu bez RSS  
w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
<b>Scenariusz istniejący</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Scenariusz nowy</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						
<b>Koszty inkrementalne</b>						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne						

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

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/NIE	Oszacowania wnioskodawcy odnoszą się do populacji pacjentów z rozpoznaniem G43 migrena, bez uwzględnienia kodów rozszerzających. Oszacowania wnioskodawcy opierają się na danych NFZ przedstawionych w raporcie nr OT.4311.15.2019, w którym wskazano, że liczba pacjentów <i>u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018</i> wyniosła średnio 93 tys. (rozd. 3.2., s. 9). Jednak w rozdziale 7.2 (s. 36, s. 39) ww. raportu doprecyzowano, że powyższa wartość dotyczy pacjentów, u których postawiono rozpoznanie zgodnie z kodem G43 (bez kodów rozszerzających). Z uzyskanych na potrzeby niniejszej analizy danych wynika, że w 2018 r. populacja chorych z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi wyniosła 125 621 (patrz: rozdz. 3.3, Tabela 6) – o ok. 30 tys. więcej niż w analizie wnioskodawcy. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych (rozd. 6.3.3).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca wybrał 3-letni horyzont czasowy, z uwagi na założenie, że stan równowagi ustali się w trzecim roku refundacji wnioskowanego produktu leczniczego.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Założenia zostały oparte na [redacted]. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przetestował alternatywne scenariusze przejmowania udziałów w rynku w ramach analizy wrażliwości.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/NIE	<p>W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol, i amitryptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.</p> <p>Należy zaznaczyć, że eksperci kliniczni wskazali na brak alternatywnej farmakoterapii możliwej do zastosowania w populacji docelowej, jednak [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] (patrz również: rozdział 3.6)</p> <p>Ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	<p>Uzyskane od NFZ dane dotyczą szerszego wskazania tj. migreny. [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE] Uzyskane dane wskazują, że produkty lecznicze finansowane ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu tj. Amitriptylinum VP oraz Propranolol (Accord, WZF) są refundowane u niewielkiego odsetka pacjentów wynoszącego odpowiednio 2% oraz 7% pacjentów ogółem (szczegóły rozdz.3.3). Natomiast inne preparaty stosowane w leczeniu profilaktycznym – kwas walproinowy i jego pochodne, topiramát, toksyna botulinowa A, metoprolol, atenolol i wenlafaksyna nie są refundowane ze środków publicznych. Brak jest zatem wiarygodnych danych NFZ pozwalających na oszacowanie aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego produktu leczniczego.</p>
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	<p>Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży. Wnioskodawca zakłada, że wielkość [REDAKTOWANE]</p> <p>[REDAKTOWANE]</p>
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	<p>Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, dawkowania fremanezumabu, odsetka pacjentów ponownie włączonych do programu lekowego (PL), odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz tempa włączania pacjentów do PL. Przetestowano łącznie 9 alternatywnych scenariuszy.</p>

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (BIA wnioskodawcy, rozdz. 1.9)

Wielkość populacji docelowej została oszacowana wykorzystując dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018 a także w oparciu o wskazania polskich ekspertów klinicznych udzielone w ramach badania ankietowego przeprowadzonego w trakcie prac nad raportem HTA dla produktu AJOVY. Wg danych NFZ przedstawionych w raporcie AOTMiT opracowanym na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY, ze świadczeń zdrowotnych korzysta średnio 93 tys. osób z migreną rocznie.

Analitycy AOTMiT zauważyli, że tej wartości 93 tys. nie należy traktować jako liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek AJOVY w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, z uwagi na umiejscowienie fremanezumabu w terapii profilaktycznej migreny, jako ostatnia dostępna linia leczenia. Z tego względu w analizie podstawowej wykorzystano liczebność wg danych NFZ, która następnie została pomniejszona o odsetki pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji do proponowanego programu lekowego dla fremanezumabu.

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

Oszacowania wnioskodawcy opierają się na danych NFZ przedstawionych w raporcie nr OT.4311.15.2019, w którym wskazano, że liczba pacjentów u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018 wyniosła średnio 93 tys. (rozdz. 3.2., s. 9). Jednak w rozdziale 7.2 (s. 36, s. 39) ww. raportu doprecyzowano, że powyższa wartość dotyczy pacjentów u których postawiono rozpoznanie zgodnie z kodem G43 (bez kodów rozszerzających). Z uzyskanych na potrzeby niniejszej analizy danych wynika, że w 2018 r. populacja chorych z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi wyniosła 125 621 (patrz: rozdz. 3.3, Tabela 6), zatem o ok. 30 tys. więcej niż w analizie wnioskodawcy. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu obliczeń własnych (rozdz. 6.3.3).

#### Dodatkowe ograniczenia:

1. Jako główne ograniczenie analizy uznano brak przeprowadzenia porównania z potencjalnymi aktywnymi komparatorami (rozdz.3.6). Ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych (patrz komentarz w Tabela 30).

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy wpływu na budżet przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę jednokierunkową (w tym wartości skrajnych). Przeprowadzono łącznie 9 scenariuszy (szczegóły BIA wnioskodawcy, rozdz. 1.8.2).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje na wzrost wydatków płatnika publicznego zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez RSS, zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy.

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted]

[redacted]. W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted]. Należy zaznaczyć, że objęcie programem [redacted] pacjentów w ciągu trzech lat trwania programu jest warianttem mało prawdopodobnym. Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu,

[redacted] W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, stwierdzono natomiast, że dane NFZ dotyczące populacji pacjentów z migreną dotyczą wyłącznie pacjentów z rozpoznaniem G43 migrena. W raporcie nr OT.4311.15.2019 można odnaleźć informację, że liczebność pacjentów *u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018* wyniosła średnio 93 tys. Liczba ta odnosi się natomiast wyłącznie do pacjentów u których postawiono rozpoznanie zgodnie z kodem G43 (co zostało wskazane w rozdz. 7.2 przytoczonego opracowania), liczebność pacjentów z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi została przedstawiona w rozdziale 3.3 niniejszego opracowania (szczegóły: Tabela 6). W 2018 r. populacja chorych z migreną wyniosła 125 621, zatem jest to wielkość o około 30 tys. wyższa niż ta uwzględniona w analizie wnioskodawcy.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy przy uwzględnieniu liczebności populacji chorych z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi. Uwzględnienie szerszej populacji wiązało się z [redacted] względem wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy.

**Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu liczebności populacji pacjentów z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi (dane NFZ za rok 2018)**

Parametr	Perspektywa	I rok	II rok	III rok	Zmiana (%) względem analizy podstawowej
Populacja docelowa kwalifikująca się do programu lekowego dla fremanezumabu:	Perspektywa NFZ bez RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	Perspektywa NFZ z RSS	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

Ze względu na brak danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych potencjalnych aktywnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych. Zestawienie kosztów aktywnych terapii farmakologicznych zostało przedstawiono w rozdz. 5.3.4.

## 6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] bez uwzględnienia RSS, [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował łącznie 9 alternatywnych scenariuszy.

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted]. W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted].

Uwzględnienie wariantu maksymalnego [redacted]. Należy jednak zaznaczyć, że objęcie programem [redacted] pacjentów w ciągu trzech lat trwania programu jest wariantem mało prawdopodobnym.

Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, [redacted]. W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Przyjęcie wariantu minimalnego wiązało się z [redacted] kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego.

Uwzględnienie populacji liczebności populacji chorych z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi wiązało się z [redacted] względem wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy (szczegóły: rozdz. 6.3.3).

Jako istotne ograniczenie analizy uznano brak przeprowadzenia porównania z potencjalnymi aktywnymi komparatorami (rozdz. 3.6). Ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów

w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych (patrz komentarz w Tabela 30).

Oszacowania dotyczące liczebności populacji docelowej obarczone są pewną niepewnością. [redacted]

Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań (szczegóły: rozdz. 6.3). W opinii prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neurologii, kryteria włączenia do wnioskowanego programu spełniałoby ok. 20 tys. pacjentów, natomiast według szacunków dr n. med. Magdaleny Kocot-Kępskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, objętych leczeniem w ramach wnioskowanego programu lekowego może być około 10-20 tys. chorych (szczegóły rozdz. 3.3). Szacunki ekspertów klinicznych [redacted]

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie zakładające [REDACTED]

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [REDACTED] rocznie. Uwolnione środki pozwolą pokryć oszacowane maksymalne koszty finansowania produktu leczniczego Ajoy.



## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 32. Zestawienie wybranych zapisów programu lekowego z zapisami ChPL

Zapisy programu	Zapisy ChPL	Uwagi
Tytuł: „Leczenie migreny [redacted] (ICD-10 G43)”	Produkt leczniczy Ajoovy jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.	Tytuł nieprecyzyjny, chodzi o leczenie profilaktyczne

Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, nie zgłosiła uwag do projektu programu lekowego.

Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, zgłosiła uwagę do pkt 2 podpunkt 2 (określenie czasu i skuteczności leczenia).

Obecny zapis:

[redacted]

Komentarz:

[redacted]

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 4.08.2020 przy zastosowaniu słów kluczowych fremanezumab i Ajovy. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla fremanezumabu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2020 (Wielka Brytania)</b>	Profilaktyka migreny	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Fremanezumab jest zalecany jako opcja zapobiegania migrenie u dorosłych, ty ko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ migrena jest przewlekła, to znaczy 15 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu przez ponad 3 miesiące, przy czym co najmniej przez 8 dni występują bóle migrenowe</li> <li>▪ co najmniej 3 profilaktyczne terapie farmakologiczne zawiodły</li> </ul> <p>Należy przerwać stosowanie fremanezumabu, jeśli częstość migreny nie zmniejszy się o co najmniej 30% po 12 tygodniach leczenia.</p> <p>W przypadku przewlekłej migreny, przy założeniu, że fremanezumab działa lepiej niż toksyna botulinowa typu A, najbardziej prawdopodobne szacunki dotyczące opłacalności mieszczą się w zakresie, w jakim NICE zwykle uważa za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego też fremanezumab jest zalecany w profilaktyce migreny przewlekłej. Zgodnie z praktyką kliniczną leczenie fremanezumabem należy przerwać, jeśli nie działa wystarczająco dobrze po 12 tygodniach.</p> <p>W przypadku migreny epizodycznej niepewność w modelowaniu ekonomicznym dotycząca zaprzestania leczenia i jakości życia wpływa na oszacowanie opłacalności. Najbardziej prawdopodobne szacunki dotyczące fremanezumabu są wyższe niż te, które NICE zwykle uznaje za dopuszczalne wykorzystanie zasobów NHS. Dlatego też fremanezumab nie jest zalecane w profilaktyce migreny epizodycznej.</p>
<b>PBAC 2020 (Australia)</b>	Leczenie migreny przewlekłej u pacjentów z brakiem odpowiedzi, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia profilaktycznego co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>W 2019 r. PBAC odstąpił od wydania rekomendacji dla fremanezumabu – po uzupełnieniu materiałów analitycznych przez wnioskodawcę wydano rekomendację pozytywną.</p> <p>Za komparator uznano toksynę botulinową typu A (Botox) i przyjęto, że efektywność fremanezumabu i Botoxu w zakresie redukcji liczby dni z bólem jest zbliżona. PBAC uznał, że stosowanie fremanezumabu powinno być ograniczone do populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia Botoxem. PBAC uznał za nieuprawniony wzrost wydatków inkrementalnych na leczenie fremanezumabem w porównaniu ze stosowaniem Botoxu – konieczne jest zastosowanie RSS dzięki któremu koszty stosowania obu produktów leczniczych będą tożsame.</p>
<b>SMC 2019 (Szkocja)</b>	Profilaktyka migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z bólem w miesiącu	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>Fremanezumab jest zalecany w profilaktyce migreny u dorosłych, którzy doświadczają co najmniej 4 dni z bólem w miesiącu (migrena epizodyczna i przewlekła) i u których nieskuteczne było wcześniejsze leczenie co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi.</p> <p>W trzech badaniach klinicznych III fazy udowodniono przewagę fremanezumabu nad placebo w zakresie redukcji liczby dni z bólem w miesiącu u pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą.</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>G-BA 2019 (Niemcy)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>W populacji pacjentów nieodpowiadających na leczenie, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprololem, propranololem, flunarazyną, topiramatem, amitryptyliną, kwasem walproinowym lub toksyną botulinową typu A, fremanezumab wykazuje pewne korzyści kliniczne.</p>
<b>NCPE 2019 (Irlandia)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej i epizodycznej	<p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA, aby ocenić skuteczność kliniczną i opłacalność fremanezumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p>

**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence, **SMC** – Scottish Medicines Consortium, **G-BA** – Gemeinsame Bundesausschuss, **PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Ajoovy jest finansowany

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 2.06.2020, znak PLR.4600.1929.2019.23.MO (data wpływu do AOTMiT 2.06.2020), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp.-strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497

w ramach programu lekowego „Leczenie migreny (ICD-10 G43)”. [redacted]

Zgodnie z zapisami programu lekowego erenumab ma być stosowany u [redacted]

### Problem zdrowotny

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia vegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

### Alternatywne technologie medyczne

Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy zalecają w przypadku migreny epizodycznej: metoprolol, propranolol, kwas walproinowy, topiramát, amitryptylinę, wenlafaksynę, atenolol i nadolol; natomiast w przypadku migreny przewlekłej: topiramát, kwas walproinowy, amitryptylinę, toksynę botulinową typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol i amitryptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Z opinii ekspertów wynika, że obecnie nie ma aktywnego leczenia farmakologicznego, warto jednak zwrócić uwagę, że wg [redacted]

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy do analizy głównej włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące fremanezumab z placebo – FOCUS (Ferrari 2019), którego celem była ocena efektywności fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny [redacted]

W populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie stopnia niepełnosprawności, jakości życia, oceny stanu zdrowia, oceny wydajności pracy a także w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD), zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD i procentowa) po 4 tygodniach, zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków

na ból głowy w miesiącu (MAHMD), zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu, dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu.

W przypadku punktu końcowego zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD),

Zaobserwowano również statystycznie istotną różnicę na korzyść fremanezumabu w zakresie zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy.

Ponadto w populacji ogólnej zaobserwowano istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 75\%$  (75% wskaźnik odpowiedzi),  $\geq 50\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji,  $\geq 75\%$  wskaźnik odpowiedzi uzyskany podczas pierwszych 4 tyg. i utrzymany przez 12 tyg. obserwacji (tylko dla grupy FRE M+BSC), 100% wskaźnik odpowiedzi przez  $\geq 1$  miesiąc w trakcie 12 tygodni. Nie zaobserwowano różnic dla 100% wskaźnik odpowiedzi w okresie obserwacji 12 tyg.

### Analiza bezpieczeństwa

W badaniu FOCUS (Ferrari 2019) nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa: zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do przerwania leczenia, zgony.

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

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której porównano stosowanie fremanezumabu z brakiem aktywnego leczenia (BSC+PLC). Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie produktu leczniczego Ajovy w miejsce BSC+PLC jest – ICUR wyniósł w perspektywie płatnika publicznego w 5-letnim horyzoncie czasowym analizy (wszystkie wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji).

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 14 scenariuszy. Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł:

- od do i od do ok. +253% w wariacie bez RSS: ICUR przyjmował wartości od do oraz od do ;
- od do i od do : ICUR przyjmował wartości od do oraz od do ;
- do od do i od do : ICUR przyjmował wartości od do w wariacie z RSS oraz od do

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono również analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fremanezumabu wyniosło w perspektywie NFZ

natomiast

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog<sup>8</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, . Oszacowane

<sup>8</sup> 147 024 zł/QALY

wartości progowe są [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto [redacted]

W związku z nieprzedstawieniem badań RCT porównujących fremanezumab z refundowanym aktywnym komparatorem w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji *jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit .c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.* Jak wskazano w rozdz. 3.5 i 3.6 w ocenianym wskazaniu refundowane są produkty lecznicze zawierające amitryptylinę w dawce 10 mg i 25 mg oraz propranolol w dawce 10 mg i 40 mg. Wyniki odnalezionej metaanalizy sieciowej *He 2017* wskazują, że nie ma istotnych statystycznie różnic między amitryptyliną a propranololem w zakresie liczby dni z bólami migrenowymi,  $\geq 50\%$  redukcji ataków migrenowych oraz częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Refundowane komparatory dla fremanezumabu mają więc porównywalną skuteczność, a zbliżone są również ich koszty, przy czym amitryptylina jest nieco tańsza (co sugeruje, że jest technologią alternatywną dla wnioskowanej, finansowaną ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania). Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP w profilaktyce migreny zalecane dawki to 25 –75 mg na dobę (należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg), natomiast zgodnie z ChPL Propranolol WZF i Propranolol Accord zazwyczaj stosowana w migrenie dawka wynosi od 80 mg do 160 mg na dobę. Przy założeniu najwyższych zalecanych dawek oszacowano, że 28-dniowy (miesięczny) koszt stosowania (analogiczny jak w przypadku dawkowania produktu leczniczego Ajovy) amitryptyliny wynosi 3,02 zł z perspektywy NFZ oraz 15,64 zł z perspektywy wspólnej, natomiast koszt propranololu wynosi kolejno 3,59 zł oraz 21,15 zł.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] bez uwzględnienia RSS, [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował łącznie 9 alternatywnych scenariuszy.

Największy [redacted] wydatków z perspektywy NFZ zaobserwowano w scenariuszu, w którym [redacted]

[redacted]. W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted].

Uwzględnienie wariantu maksymalnego [redacted]

[redacted]. Należy jednak zaznaczyć, że objęcie programem [redacted] pacjentów w ciągu trzech lat trwania programu jest wariantem mało prawdopodobnym.

Najmniejszy [redacted] wydatków z perspektywy płatnika publicznego odnotowano w scenariuszu, [redacted]

[redacted] W wariantcie bez RSS wydatki inkrementalne wynoszą [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego, natomiast w wariantcie uwzględniającym RSS [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Przyjęcie wariantu minimalnego wiązało się z [redacted] kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego.

Uwzględnienie liczebności populacji chorych z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi wiązało się z [redacted] względem wariantu podstawowego analizy wnioskodawcy.

### Uwagi do zapisów programu lekowego

Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, zgłosiła uwagę do pkt 2 podpunkt 2 (określenie czasu i skuteczności leczenia).

Obecny zapis:

[redacted]

Komentarz:

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje pozytywne (NICE 2020, PBAC 2020, SMC 2019, G-BA 2019).

**Uwagi dodatkowe**

Głównym ograniczeniem analiz wnioskodawcy jest brak porównania z aktywnym komparatorem.



## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

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

Tabela 35. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną (<b>§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia</b>).</p> <p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol i amitrypylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym analizy powinny uwzględniać aktywny komparator. Ponadto, w związku z prowadzoną obecnie przez Agencję oceną wniosku o objęcie refundacją w zbliżonym wskazaniu erenumabu (nr 70/2020 w BIP AOTMiT), dodatkowo należy przeprowadzić także porównanie z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-CGRP, ze względu na ich zbliżony mechanizm działania i wspólną pozycję w wytycznych klinicznych.</p> <p>[redacted]</p> <p>W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań:  <b>§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,</b>  <b>§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.</b></p>	<p>NIE</p>	<p>Wnioskodawca przedstawił dodatkowe uzasadnienie (patrz rozdz. 3.6) Analitycy Agencji podtrzymują argumentację odnośnie konieczności uwzględnienia porównania z aktywnym komparatorem.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>II. W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):</p> <p>4. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:</p> <p>a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (<b>§5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia</b>);</p> <p>b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (<b>§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia</b>);</p> <p>c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (<b>§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia</b>).</p> <p>W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).</p>	TAK/NIE	<p>W odpowiedzi na pismo AOTMiT z dn.23.07.2020 r. znak OT.4331.23.2020.BK.9, wnioskodawca uzupełnił analizę ekonomiczną o wymagane w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji oszacowania, które zostały przeprowadzone względem BSC/PLC – nie przeprowadzono oszacowań dla aktywnych komparatorów.</p>

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

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

Informacje wstępne: nie dotyczy

Analiza problemu decyzyjnego: nie przeprowadzono dodatkowego porównania z innymi komparatorami

Analiza kliniczna: nie dotyczy

Analiza ekonomiczna: nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej

Analiza wpływu na budżet: nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>FOCUS (Ferrari 2019)</b>	Ferrari M 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, <i>Lancet</i> . 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040.
<b>Silberstein 2019</b>	Silberstein SD, et al., Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials, <i>Headache</i> , 2019, Jun;59(6):880-890.
<b>HALO_extension study</b>	HALO-extension study, Efficacy and Safety of Subcutaneous Administration of Fremanezumab (TEV-48125) for the Preventive Treatment of Migraine (HALO), <a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02638103</a>
<b>Singh 2019_abstrakt</b>	Singh RH, et al., Improvement in Response over Time with Fremanezumab in Patients Who Reverted from a Chronic to an Episodic Migraine Classification, 61st Annual Scientific Meeting, American Headache Society® July 11-14, 2019, abstrakt P131.
<b>ICER 2018</b>	Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. Final Evidence Report. Institute for Clinical and Economic Review, 2018. <a href="https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Evidence_Report_053118.pdf">https://icer-review.org/wp-content/uploads/2017/11/ICER_Migraine_Evidence_Report_053118.pdf</a>
<b>Alasad 2020</b>	Alasad YW, Monoclonal Antibodies as a Preventive Therapy for Migraine: A Meta-analysis. <i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i> , 2020, 105900.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>AHS 2019</b>	American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice.
<b>EHF 2019</b>	Sacco S., et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2019, 20, 6.
<b>NICE 2020 pathways</b>	Management of migraine (with or without aura). NICE Pathway last updated: 03 June 2020 <a href="https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.pdf">https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura.pdf</a> [dostęp: 5.08.2020 r.]
<b>PTBG 2019</b>	Domitrz I., Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2019, 15, B1-B18.
<b>NICE 2020</b>	Fremanezumab for preventing migraine, Technology appraisal guidance <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta631">https://www.nice.org.uk/guidance/ta631</a> [dostęp: 4.08.2020 r.]
<b>PBAC 2020</b>	Public Summary Document–March 2020 PBAC Meeting, Fremanezumab <a href="https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/fremanezumab-injection-225-mg-in-1-5-ml-pre-filled-syringe%3B">https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-03/fremanezumab-injection-225-mg-in-1-5-ml-pre-filled-syringe%3B</a> [dostęp: 4.08.2020 r.]
<b>SMC 2019</b>	The Scottish Medicines Consortium, fremanezumab 225mg solution for injection in pre-filled syringe (Ajoyv®) <a href="https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fremanezumab-ajovy-full-smc2226/">https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/fremanezumab-ajovy-full-smc2226/</a> [dostęp: 4.08.2020 r.]
<b>G-BA 2019</b>	Arzneimittel Richtlinie/Anlage XII: Fremanezumab <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/462/</a> [dostęp: 4.08.2020 r.]
<b>NCPE 2019</b>	National Centre for Pharmacoeconomics NCPE Ireland <a href="http://www.ncpe.ie/drugs/fremanezumab-ajovy/">http://www.ncpe.ie/drugs/fremanezumab-ajovy/</a> [dostęp: 4.08.2020 r.]

### Pozostałe publikacje

<b>ChPL Lek Ajoyv</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ajoyv (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 29.07.2020 r.)
<b>He 2017</b>	He A., et al. Unveiling the relative efficacy, safety and tolerability of prophylactic medications for migraine: pairwise and network-meta analysis. <i>The journal of headache and pain</i> , 2017, 18.1: 26.
<b>Raport AOTMiT nr OT.4331.15.2019</b>	Ajoyv (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.15.2019. Data ukończenia: 17 października 2019 r. <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/RPT/OT.4311.15.2019_Ajoyv.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/RPT/OT.4311.15.2019_Ajoyv.pdf</a> [dostęp: 17.08.2020 r.]



**Rekomendacja  
Prezesa AOTMiT  
nr 98/2019 z dnia  
8 listopada 2019 r.**

Rekomendacja nr 98/2019 z dnia 8 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Ajovy, remanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. (nr w BIP 188/2019) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/188/REK/rp\\_98\\_2019\\_ajovy.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/REK/rp_98_2019_ajovy.pdf) [dostęp: 19.08.2020 r.]

**Rekomendacja  
Prezesa AOTMiT  
nr 41/2014 z dnia  
28 stycznia 2014 r.**

Rekomendacja nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900 kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43. (nr w BIP 337/2013) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/337/REK/RP\\_41\\_2014\\_Botox.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/337/REK/RP_41_2014_Botox.pdf) [dostęp: 19.08.2020 r.]

**Stanowisko Rady  
Przejrzystości  
nr 100/2019 z dnia  
28 października  
2019 r**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. (nr w BIP 188/2019) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/188/SRP/U\\_43\\_454\\_191028\\_s\\_100\\_Ajovy\\_fremanezumab\\_import.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/SRP/U_43_454_191028_s_100_Ajovy_fremanezumab_import.pdf) [dostęp: 19.08.2020 r.]

**Stanowisko Rady  
Przejrzystości  
nr 45/2014 z dnia  
28 stycznia 2014 r.**

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie oceny leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowergo „leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)". (nr w BIP 337/2013) [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/188/SRP/U\\_43\\_454\\_191028\\_s\\_100\\_Ajovy\\_fremanezumab\\_import.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/188/SRP/U_43_454_191028_s_100_Ajovy_fremanezumab_import.pdf) [dostęp: 19.08.2020 r.]

## 15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Ajovy stosowanego w programie lekowym [redacted], [redacted], Kraków 2019 (aktualizacja: 2020)
- Załącznik 6. 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 Kraków, sierpień 2020
- Załącznik 7. Uzgodniony projekt programu lekowego