



## Rekomendacja nr 60/2020

z dnia 14 września 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie oceny leku Ajovy (fremanezumab)

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

Prezes Agencji nie rekomenduje 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)” na proponowanych warunkach.

### Uzasadnienie rekomendacji

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

W wyniku przeglądu systematycznego jako główny dowód naukowy uwzględniono jedno badanie RCT, porównujące fremanezumab z placebo – FOCUS (Ferrari 2019). Celem badania była ocena efektywności fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny [redacted]

Zgodnie z wynikami badania, w populacji ogólnej, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu względem placebo w zakresie oceny stopnia niepełnosprawności, jakości życia, stanu zdrowia, 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.

Dla subpopulacji zgodnej z wnioskowaną, tj. [redacted]



Główne ograniczenia analizy przeprowadzonej przez wnioskodawcę stanowią wskazanie placebo jako główny komparatora oraz fakt, że odnalezione badania dotyczą szerszej populacji niż wnioskowana (ok 50% badanej populacji stosowana wcześniej 2 inne terapie).

Ponadto do niniejszej analizy włączono raport Institute for Clinical and Economic Review (ICER 2018), w którym 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 dla migreny przewlekłej).

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą nie wykazały istotnych statystycznie różnic w średniej miesięcznej zmiany względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, między fremanezumabem a pozostałymi interwencjami (erenumab, toksyna botulinowa, topiramatu, placebo). W grupie pacjentów z migreną epizodyczną w przypadku fremanezumabu 225 mg (stosowanego raz na miesiąc) odnotowano statystycznie istotną większą redukcję względem wartości wyjściowej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy dla porównania z topiramatem 50 mg i placebo. Dla fremanezumabu 675 mg (stosowanego raz na kwartał) różnica osiągnęła istotność statystyczną tylko względem placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem erenumabu 140 mg, galcanezumabu 240 mg, galcanezumabu 120 mg, erenumabu 70 mg, propranololu 160 mg, topiramatu 100 mg, amitriptyliny 25-100 mg, topiramatu 200 mg.

Zgodnie z wynikami metaanalizy sieciowej (NMA) w zakresie bezpieczeństwa, dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną łącznie stwierdzono 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 erenumabu 140 mg, fremanezumabu 675/225 mg, placebo, topiramatu 100 mg, erenumabu 70 mg, topiramatu 200 mg, galcanezumabu 240 mg, toksyny botulinowej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie terapii fremanezumabu w miejsce PLC z perspektywy płatnika publicznego jest [redacted]. Oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała [redacted]

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

Wobec powyższych argumentów i wątpliwości, Prezes Agencji nie znajduje uzasadnienia za objęciem refundacją ocenianej technologii na dotychczas propozowanych warunkach.

Mając jednak na względzie potencjalną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, finansowanie wnioskowanej technologii Prezes Agencji może uznać za zasadne pod warunkiem ograniczenia populacji do pacjentów z migreną [REDAKTOWANE], znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 225 mg, 1, amp. - strzyk. 1,5 ml, kod EAN: 05909991396497– dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKTOWANE] w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny [REDAKTOWANE] (ICD-10 G43)”.

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, lek ma być stosowany w programie lekowym, w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją *International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta)* migrena przewlekła 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.

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy, przed okresem dojrzewania wynosi ok. 4%, następnie zwiększa się wraz z wiekiem do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 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 – w przeliczeniu na liczby bezwzględne ok. 3,8 mln osób. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

Odnosząc się do rokowania w migrenie można wskazać, że obecnie istnieje wiele dowodów świadczących o rzadkim występowaniu poważniejszych powikłań migreny. Udary migrenowe występują częściej u młodych kobiet z migreną niż u kobiet bez migreny, jednakże są to przypadki rzadkie, i wskazuje się na możliwość ich prewencji poprzez ograniczenie nikotynizmu i stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych. U większości chorych po 50 r.ż. dochodzi do pełnej remisji migreny. Zgodnie z odnalezionymi informacjami nie wykazano dotąd negatywnego wpływu migreny na funkcje poznawcze osób starszych oraz zwiększonego ryzyka chorób otępiennych.

## Alternatywna technologia medyczna

W odnalezionych wytycznych klinicznych wśród alternatywnych technologii medycznych stosowanych w profilaktyce migreny epizodycznej jako leki pierwszego wyboru wskazano betablokery (metoprolol, propranolol) oraz leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramát), natomiast lekami drugiego wyboru są amitryptylina, wenlafaksyna, atenolol i nadolol. Wskazuje się także na możliwość uzyskania skuteczności w profilaktyce migreny epizodycznej po zastosowaniu gabapentyny, magnezu, ryboflawiny, koenzymu Q10, estrogenu i leków SSRI/SSNRI. W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. Według zaleceń w dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny. Wśród nowych opcji terapeutycznych – przeciwciał monoklonalnych, oprócz fremanezumabu, wytyczne kliniczne wskazują erenumab i galcanezumab.

Eksperti kliniczni w swoich opiniach nie wskazali leczenia farmakologicznego jako opcji terapeutycznej we wnioskowanej populacji i zwrócili uwagę na działania niepożądane oraz niekorzystny profil bezpieczeństwa leków zalecanych w leczeniu epizodów migreny i leczeniu profilaktycznym. Warto jednak zwrócić uwagę, że wg

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 11), obecnie finansowane ze środków publicznych Polsce we wskazaniu obejmującym wskazanie wnioskowane są amitryptylina oraz propranolol. Zarówno amitryptylina jak i propranolol są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym amitryptylina w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych, zaś propranolol w profilaktyce migreny.

Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

Warto dodać, że wśród przeciwciał, inna substancja czynna - erenumab (produkt leczniczy Aimovig) jest aktualnie przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu zbliżonym do ocenianego w ramach wniosku refundacyjnego, natomiast galcanezumab (produkt leczniczy Emgality) podlega ocenie Agencji we wskazaniu przewlekłe migrenowe bóle głowy (zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego w ramach Importu docelowego).

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Ajovy ma być stosowany u pacjentów

Mając na uwadze powyższe, w opinii Agencji, 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. Zatem możliwe jest wskazanie potencjalnego aktywnego komparatora, pomimo niekorzystnego profilu

bezpieczeństwa obecnie dostępnych terapii. Tym samym wybór komparatorów przez wnioskodawcę budzi zastrzeżenia Agencji.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego, które wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Nieznany jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się jednak, iż jest możliwe poprzez jego modulujący wpływ na układ trójdzielnny. 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)

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Ajovy jest on wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.

Oceniane wskazanie jest zawężone względem zarejestrowanego wskazania rejestracyjnego ze względu na zaproponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy w analizie głównej uwzględniono jedno pierwotne badanie z randomizacją porównujące fremanezumab z placebo – FOCUS (Ferrari 2019), którego celem była ocena efektywności fremanezumabu w profilaktycznym leczeniu migreny

- FOCUS (Ferrari 2019 oraz niepublikowane dane przekazane przez wnioskodawcę) - badanie wieloośrodkowe (104 ośrodki w Europie i Ameryce Płn.), randomizowane, podwójnie zaślepienie. Typ hipotezy: brak. Okres obserwacji: 12 tygodni. Liczba pacjentów: Grupa A: FRE Q 675 mg/kwartał n= 276, Grupa B: FRE m 225 mg/miesiąc n = 283, Grupa C: PLC n = 279.

Ponadto do dodatkowej oceny bezpieczeństwa włączono:

- zbiorcze wyniki 4 badań randomizowanych (w oparciu o publikację Silberstein 2019): Bigal 2015a i Silberstein 2017 dotyczące migreny przewlekłej oraz Bigal 2015b i Dodick 2018 odnoszące się do migreny epizodycznej;
- wyniki dwóch badań długoterminowych (52-tygodniowych): HALO (extension study) i Singh 2019 (abstrakt).

Zgodnie z oceną wnioskodawcy badanie FOCUS charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” w większości ocenianych domenach, z wyjątkiem domeny dotyczącej błędu wynikającego z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej, dla której ryzyko oceniono jako niejasne.

Celem przedstawienia skuteczności posłużono się m.in. parametrami:

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

W badaniach włączonych do analizy zastosowano następujące skale medyczne:

- 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. 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, że 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 wyłączyć pacjenta z życia rodzinnego i towarzyskiego. Wartości 50-55 pkt sugerują, iż bóle głowy mają wpływ na życie chorego, jednak 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.
- 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 badających wpływ 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).
- Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego jakość życia, specyficznego dla migreny (MSQOL ang. *Migraine-Specific Quality of Life*) po 4 tygodniach od trzeciej dawki leku w porównaniu z punktem początkowym. Kwestionariusz 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 wynikiem przypisywane są punkty (1-6). Wyniki są sumowane oraz skalowane do zakresu 0-100 – wyższa liczba punktów oznacza lepszą HRQoL.
- Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego ogólny stan zdrowia (EQ-5D ang. *EurQol-5 Dimension 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.

- Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego stan zdrowia z naciskiem na stany depresyjne (PHQ-9 ang. *9-item Patient Health Questionnaire*) 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.
- Średnia zmiana punktacji uzyskanej wg kwestionariusza oceniającego wydajność pracy i upośledzenia aktywności (WPAI ang. *Work Productivity and Activity Impairment 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.

### Skuteczność

W badaniu FOCUS (Ferrari 2020) obejmującym dorosłych pacjentów z migreną [redacted], dla porównania fremanezumab vs placebo, w populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu względem placebo w następujących punktach końcowych (odnoszących się do zmiennych ciągłych):

#### Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 12 tygodniach

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana LSM=-3,7 (SE=0,3). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-3,1 95%CI (-3,8; -2,4);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana LSM=-4,1 (SE=0,3). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-3,5 95%CI (-4,2; -2,8).

#### Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) po 4 tygodniach

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana LSM=-1,0 (SE=0,1). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-0,9 95%CI (-1,2; -0,7);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana LSM=-0,9 (SE=0,1). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-0,8 95%CI (-1,1; -0,5).

#### Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach

- w grupie FRE Q+BSC średnia SD=-34,9% (31,7%). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła -26,4 95%CI (-31,6; -21,2);
- w grupie FRE M+BSC średnia SD=-36,8% (32,1%). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-28,3 95%CI (-33,5; 23,1).

#### Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 12 tygodni

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła LSM=-3,9 (SE=0,3). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-3,2 95%CI (-3,9; -2,5);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła LSM=-4,2 (SE=0,3). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła MD=-3,6 95%CI (-4,3; -2,9).

Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 4 tygodni

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-4,2$  ( $SE=0,4$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-3,7$  95%CI (-4,4; -3,0);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-4,5$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-3,9$  95%CI (-4,6; -3,2).

Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu (MAHMD)

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-3,7$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-3,1$  95%CI (-3,8; -2,4);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-3,9$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-3,4$  95%CI (-4,0; -2,7).

Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-17,2$  ( $SE=3,1$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-14,4$  95%CI (-20,9; -7,9);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-19,4$  ( $SE=3,1$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-16,6$  95%CI (-23,1; -10,1).

Zmiana średniej liczby dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-2,5$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-1,9$  95%CI (-2,5; -1,4);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-2,6$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-2,1$  95%CI (-2,6; -1,5).

Zmiana średniej liczby dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-2,6$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-2,2$  95%CI (-2,9; -1,6);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-3,1$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-2,8$  95%CI (-3,4; -2,1).

Zmiana średniej liczby dni, podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu

- w grupie FRE Q+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-3,0$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-2,8$  95%CI (-3,4; -2,2);
- w grupie FRE M+BSC średnia zmiana wyniosła  $LSM=-3,4$  ( $SE=0,3$ ). Różnica średnich zmian FRE+BSC vs PL+BSC wyniosła  $MD=-3,1$  95%CI (-3,7; -2,6).

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



W przypadku zmiennych dychotomicznych, 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  $\geq 50\%$  w populacji ogólnej oraz w subpopulacji pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy.

Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) – ogółem w okresie obserwacji 12 tyg. odnotowano

- w grupie FRE Q+BSC u 95/276 (34%) pacjentów, w grupie PLC+BSC u 24/278 (9%) pacjentów. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 5,8 razy większa w grupie FRE Q+BSC vs PLC+BSC, OR=5,8 95%CI (3,6; 9,6);
- w grupie FRE M+BSC u 97/283 (34%) pacjentów, w grupie PLC+BSC u 24/278 (9%) pacjentów. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 5,8 razy większa w grupie FRE Q+BSC vs PLC+BSC, OR=5,8 95%CI (3,6; 9,5).

Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) – ogółem w okresie obserwacji 4 tyg.

- w grupie FRE Q+BSC u 105/276 (38%) pacjentów, w grupie PLC+BSC u 28/278 (10%) pacjentów. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 5,8 razy większa w grupie FRE Q+BSC vs PLC+BSC, OR=5,8 95%CI (3,6; 9,3);
- w grupie FRE M+BSC u 101/283 (34%) pacjentów, w grupie PLC+BSC u 28/278 (10%) pacjentów. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 5,3 razy większa w grupie FRE Q+BSC vs PLC+BSC, OR=5,3 95%CI (3,3; 8,4).

Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o  $\geq 50\%$  (50% wskaźnik odpowiedzi) (okres obserwacji 12 tyg.) wśród pacjentów z brakiem odpowiedzi na leczenie kwasem walproinowym + 2-3 lekami z innej klasy

- w grupie FRE Q+BSC u 15/50 (30%) pacjentów, w grupie PLC+BSC u 2/54 (4%) pacjentów. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 14,1 razy większa w grupie FRE Q+BSC vs PLC+BSC, OR=14,1 95%CI (2,9; 68,1);
- w grupie FRE M+BSC u 17/60 (28%) pacjentów, w grupie PLC+BSC u 2/54 (4%) pacjentów. Szansa wystąpienia ww. punktu końcowego była 13,3 razy większa w grupie FRE Q+BSC vs PLC+BSC, OR=13,3 95%CI (2,8; 62,9).

W przypadku 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 istotnych statystycznie pomiędzy FRE Q+BSC vs PL+BSC oraz pomiędzy FRE M+BSC vs PL+BSC dla 100% wskaźnika odpowiedzi w okresie obserwacji 12 tyg.

Ponadto, w badaniu randomizowanym FOCUS (Ferrari 2020) obejmującym dorosłych pacjentów z migreną [REDACTED]

[REDACTED], dla porównania fremanezumab vs placebo, w populacji ogólnej zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu względem placebo w zakresie oceny stopnia

niepełnosprawności, jakości życia, stanu zdrowia i oceny wydajności pracy. Istotność statystyczna nie została osiągnięta tylko dla grupy FRE Q+BSC vs PLC+BSC w przypadku oceny stanu zdrowia z naciskiem na stany depresyjne wg PHQ-9 i % utraconego czasu pracy z powodu stanu zdrowia wg WPAI.

#### *Bezpieczeństwo*

Zgodnie z wynikami badania FOCUS (Ferrari 2020) zaobserwowano istotną statystycznie mniejszą o 70% szansę utraty pacjentów z leczenia ogółem dla porównania FRE Q+BSC vs PLC+BSC – 4/276 (1,4%) pacjentów w grupie FRE Q+BSC vs 13/279 (4,7%) w grupie PLC+BSC, OR=0,30 95%CI (0,10; 0,94).

W przypadku porównania FRE M+BSC vs PLC+BSC różnice w zakresie utraty pacjentów z leczenia ogółem nie były znamienne statystycznie. W przypadku utraty pacjentów z podziałem na poszczególne przyczyny również nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla porównania FRE Q+BSC vs PLC+BSC oraz dla porównania FRE M+BSC vs PLC+BSC.

Ponadto dla porównania fremanezumab vs placebo nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa tj. zdarzenia niepożądane ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, AEs związane z leczeniem, AEs prowadzące do przerwania leczenia, zgonu.

Nie zaobserwowano również istotnych statystycznie różnic dla 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.

W badaniu nie raportowano zgonów.

#### Dodatkowa analiza 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 toksyna 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 toksyna 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.

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, pomiędzy fremezumabem a pozostałymi interwencjami (erenumab, toksyna botulinowa, topiramát, placebo).

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 erenumabu 140 mg, galcanezumabu 240 mg, galcanezumabu 120 mg, erenumabu 70 mg, propranololu 160 mg, topiramatu 100 mg, amitryptyliny 25-100 mg, topiramatu 200 mg.

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 amitryptyliny. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem erenumabu 140 mg, fremanezumabu 675/225 mg, placebo, topiramatu 100 mg, erenumabu 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

W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki metaanalizy badań RCT Alasad 2020 (N=6979) dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych: erenumab (6 badań), fremanezumab (4 badania), galcanezumab (3 badania), w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej. Do metaanalizy włączano badania obejmujące przynajmniej 50 pacjentów w każdym ramieniu. W związku z tym, że we włączonych badaniach, wyniki raportowano najczęściej dla dawek: erenumab 70 mg, fremanezumab 225 mg, galcanezumab 225 mg, te dawki zostały uwzględnione w metaanalizie.

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

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

Wyniki metaanalizy Alasa 2020 obejmujących pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną dla porównania erenumab 70 mg vs placebo i porównania fremanezumab 225 mg vs placebo w populacji ogólnej wykazały statystycznie istotne różnice na korzyść aktywnych interwencji w zakresie punktów końcowych: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe,  $\geq 50\%$  redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.

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

Zgodnie z ChPL Ajovy działania niepożądane występujące bardzo często tj.  $\geq 1/10$ : ból w miejscu wstrzyknięcia, stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia.

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

#### Ograniczenia

Na wiarygodność przedstawionych wyników mają wpływ głównie następujące aspekty:

- brak porównania z aktywnym komparatorem. W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano jedynie badanie porównujące ocenianą technologię z placebo (BSC);
- ok. 50% pacjentów włączonych do badania FOCUS przebyło 2 wcześniejsze leczenia profilaktyczne lekami z różnych klas. Większość wyników z zakresu skuteczności oraz wszystkie w obrębie analizy bezpieczeństwa dotyczą populacji ogółem tj. po niepowodzeniu terapii 2-4 lekami.
- [REDAKCE]
- nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej wnioskowanej terapii. Powyższe najprawdopodobniej związane jest z faktem niedawnej rejestracji leku Ajovy (we wrześniu 2018 r. w USA i w marcu 2019 r. w Unii Europejskiej).

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

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

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

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

W ramach oceny efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego fremanezumab (produkt leczniczy AJOVY) w leczeniu profilaktycznym migreny [redacted]

[redacted], w nowym programie lekowym „Leczenie migreny [redacted] (ICD-10 G43)”, zastosowano analizę kosztów-użyteczności (ang. *cost utility analysis*, CUA). Wnioskowaną interwencję porównano z brakiem leczenia profilaktycznego (BSC+PLC).

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego (NFZ). Nie przeprowadzono oszacowań z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) z uwagi na wybrany sposób finansowania.
- horyzont czasowy: 5 lat,
- uwzględnione koszty: leków w profilaktyce migreny, diagnostyki i monitorowania w programie lekowym oraz pozostałe koszty leczenia migreny (koszty hospitalizacji, koszty porady u specjalisty neurologa, koszty leków).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie fremanezumabu w miejsce braku leczenia profilaktycznego jest [redacted]. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. *incremental cost utility ratio*, ICUR) dla porównania FRE vs PLC wyniósł w perspektywie płatnika publicznego:

- [redacted]
- [redacted]

Oszacowane wartości znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

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

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

Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową analizę wrażliwości, w której przetestowano 14 scenariuszy.

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy wyniósł:

- [redacted] od [redacted] w perspektywie płatnika i od [redacted] do ok. [redacted] w perspektywie wspólnej. ICUR przyjmował wartości od [redacted] do [redacted] w perspektywie płatnika publicznego oraz od [redacted] do [redacted] w perspektywie wspólnej.
- [redacted] od [redacted] do ok. [redacted] w perspektywie płatnika i od ok. [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.

- [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.

Ponadto przeprowadzono analizę probabilistyczną – zgodnie z jej wynikami prawdopodobieństwo efektywności kosztowej fremanezumabu wyniosło w perspektywie NFZ [redacted]

### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest nieuwzględnienie porównania fremanezumabu z aktywnymi komparatorami. Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy [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 ww. leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym propranolol i amitryptylina, które są refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

### Obliczenia własne Agencji

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

Zgodnie z oszacowaniami Agencji, czterotygodniowy koszt terapii fremanezumabem wynosi [redacted] i jest o [redacted]

Substancjami czynnymi refundowanymi w ocenianym wskazaniu są amitryptylina i propranolol. 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, zatem do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia – z perspektywy pacjenta 4-tygodniowy koszt terapii może wynieść od ok. 260 zł do ok. 340 zł, przy czym należy podkreślić, że jest to hurtowy koszt samej toksyny botulinowej A – należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego i pacjentów w związku z rzeczywistym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych, a także rzeczywistymi cenami

nierefundowanych produktów stosowanych w analizowanym wskazaniu (zwłaszcza w zakresie stosowania toksyny botulinowej A).

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

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

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

W ocenianym wskazaniu refundowane są produkty lecznicze zawierające 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 wynoszą 25-75 mg na dobę, Według ChPL Propranolol WZF i Propranolol Accord zazwyczaj stosowana w migrenie dawka wynosi 80-160 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 odpowiednio 3,59 zł z perspektywy NFZ oraz 21,15 zł z perspektywy wspólnej.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji fremanezumabu (produkt leczniczy AJOVY) w leczeniu profilaktycznym migreny

[redacted], w nowym programie lekowym „Leczenie migreny [redacted] (ICD-10 G43)” przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Uwzględniono koszty analogicznie jak w analizie ekonomicznej. Liczebność populacji docelowej oszacowano [redacted]

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

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

[redacted] w kolejnych latach analizy.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano zmienność parametrów dotyczących: liczebności populacji, dawkowania fremanezumabu, odsetka pacjentów ponownie włączonych do programu lekowego, odsetka pacjentów przerywających leczenie oraz tempa włączania pacjentów do programu lekowego (łącznie 9 alternatywnych scenariuszy).

Przeprowadzona analiza wrażliwości wskazuje [redacted], zakres zmienności wyników wyniósł od [redacted] we wszystkich latach horyzontu czasowego analizy.

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]. Należy 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.

#### Ograniczenia

Jako istotne ograniczenie analizy należy uznać brak przeprowadzenia porównania z potencjalnymi aktywnymi komparatorami. Przy czym, ze względu na brak adekwatnych danych pozwalających na oszacowanie udziałów w rynku poszczególnych komparatorów oraz BSC, odstąpiono od obliczeń własnych Agencji.

Kolejne ograniczenie stanowi fakt, że oszacowania wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji docelowej cechują się niepewnością. [redacted]



Istotnym ograniczeniem jest brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań. Według opinii ekspertów klinicznych populacja docelowa może wynieść 10-20 tys. chorych. Szacunki ekspertów klinicznych

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

### Uwagi do programu lekowego

Jeden z ekspertów klinicznych w ramach uwag do zapisów proponowanego programu lekowego odniósł się do aktualnego zapisu dotyczącego określenia czasu i skuteczności leczenia. Zgodnie z brzmieniem obecnego zapisu

. Ekspert w komentarzu do powyższego zapisu wskazał, że

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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

### Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne odnoszące się do wnioskowanej technologii, przy czym wyszukiwane zawężono do wytycznych z lat 2019 i 2020 z uwagi na fakt, że oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA w 2019 r.:

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

W polskich wytycznych PTGB 2019 w profilaktyce migreny epizodycznej zalecanymi lekami pierwszego wyboru są betablokery (metoprolol, propranolol) oraz leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramát), 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, estrogenu i leków SSRI/SSNRI. W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny. Jako nową opcję terapeutyczną w wytycznych PTGB 2019 wskazano erenumab. Odnosząc się do erenumabu, w treści wytycznych wskazano, iż wydaje się, że w niedalekiej przyszłości poszerzy on liczbę leków rekomendowanych w leczeniu profilaktycznym migreny, nie tylko przewlekłej, ale także epizodycznej,

szczególnie przebiegającej z częstymi napadami. Ponadto, zgodnie z zapisami wytycznych PTGB 2019 kolejne dwa przeciwciała skierowane przeciwko CGRP (fremanezumab oraz galcanezumab) od marca 2019 roku są zaaprobowane przez EMA, jednak do chwili wydania tekstu niedostępne w Polsce. Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie ASH 2019 zalecają stosowanie przeciwciał 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.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono także 4 pozytywne rekomendacje refundacyjne odnoszące do finansowania wnioskowanej technologii w profilaktyce migreny (poniżej przedstawiono wnioski z uzasadnień):

- NICE 2020 – National Institute for Health and Care Excellence (Wielka Brytania)

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.

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.

- PBAC 2020 – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)

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.

- SMC 2019 – Scottish Medicines Consortium (Szkocja)

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.

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.

- G-BA 2019 – Gemeinsame Bundesausschuss (Niemcy)

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.

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

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek [REDAKTOWANE]

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 02.06.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1929.2019.23.MO), odnośnie do przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku 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 [REDAKTOWANE] (ICD-10 G43)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 60/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny [REDAKTOWANE] (ICD-10 G43)”.

### Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 60/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny leku Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny [REDAKTOWANE] (ICD-10 G43)”.
2. Raport nr OT.4331.23.2020 „Wniosek o objęcie refundacją leku Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego: «Leczenie migreny [REDAKTOWANE] (ICD-10 G43)»”. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 20 sierpnia 2020 r.