

Formularz zgłaszania uwag do

analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4331.23.2020
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10 G43)”

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

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

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

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

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

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

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

MARGARZTA SIEKADZAN

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

Czego dotyczy DKI⁴:

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

-dotyczącego:

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398)

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

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

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398),

zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398), tj.:

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

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

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

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

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

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

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

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

27 sierpnia 2020 r. M. Siemaszko

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

Data składania i podpis osoby składającej DKI

27 sierpnia 2020 r. M. Siemaszko

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
<p>Rozdział 3.6 Tabela 12 str. 24, Rozdział 4.1.1 Tabela 13 str.25; Rozdział 4.1.4 str. 30; Rozdział 4.3 str. 43; Rozdział 5.4 str.53; Rozdział 6.3 Tabela 30 str. 59; Rozdział 6.3.1. str. 61; Rozdział 6.4 str.62; Rozdział 11 str. 72 Ocena wyboru technologii alternatywnej</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„... uznano, że możliwe jest wskazanie potencjalnego aktywnego komparatora, pomimo niekorzystnego profilu bezpieczeństwa obecnie dostępnych terapii.”</p> <p>„Komparatorem powinno być aktywne leczenie.”</p> <p>„Nie przeprowadzono porównania z aktywnym komparatorem.”</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Informacje zamieszczone w AWA dla leku AJOVY® jednoznacznie wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> „... 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 Stowik, stwierdziła, że nie ma obecnie technologii możliwych do zastosowania [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 niefarmakologicznego 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 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.” <p>Zgodnie z proponowanym programem lekowym fremanezumab miałby być stosowany u pacjentów powyżej 18 roku życia z rozpoznaniem migreny [redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>[redacted]</p> <p>Zgodnie z danymi przedstawionymi w AWA, aktualnie w Polsce brak jest technologii medycznych finansowanych w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej i migreny epizodycznej [redacted]. Podnoszone w AWA amitryptylina oraz propranolol, jak wskazują analitycy Agencji zrefundowano u stosunkowo niewielkiej liczby pacjentów z migreną (odpowiednio, u 2% oraz 7% pacjentów ogółem). Agencja nie przedstawiła zatem wystarczających argumentów na to, że amitryptylina i propranolol są adekwatnymi komparatorami dla fremanezumabu stanowiącymi aktualną praktykę kliniczną. Ponadto polskie wytyczne PTBG 2019 wskazują, że w profilaktyce migreny epizodycznej <u>zalecanymi lekami pierwszego wyboru są betablokery (metoprolol, propranolol) oraz leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramatu), natomiast lekami drugiego wyboru są amitryptylina, wenlafaksyna, atenolol i nadolol</u>. W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny. <u>Biorąc pod uwagę umiejscowienie tych leków w wytycznych PTBG z 2019 roku oraz ich refundację należy się spodziewać że będą one podawane chorym w pierwszej kolejności (tzn. we wcześniejszych liniach leczenia profilaktycznego)</u>.</p> <p>Istotnym argumentem przemawiającym za odrzuceniem amitryptyliny i propranololu jako potencjalnych komparatorów dla ocenianej interwencji jest również brak badań oceniających efektywność ww. opcji leczenia we wnioskowanej grupie chorych, [redacted]. Potwierdziły to celowane przeglądy przeprowadzone w bazie Pubmed dla propranololu oraz amitryptyliny oraz dostępne opracowania wtórne w postaci przeglądów systematycznych cytowane przez analityków Agencji w AWA (ICER 2018, He 2017). Nie zidentyfikowano badań umożliwiających</p>

przeprowadzenie analizy pośredniej (przez wspólną grupę PL+BSC) lub prostego zestawienia danych dla wskazanych technologii alternatywnych, z powodu heterogeniczności metodologicznej (np. badania *cross-over*, w których nie zastosowano okresu *washout*) oraz przede wszystkim **znaczącej heterogeniczności klinicznej** – wyniki przedstawione dla **ogólnej populacji** z migreną przewlekłą i/lub epizodyczną; wyłączenie z badań pacjentów, u których wcześniejsze stosowanie co najmniej 2 leków było nieskuteczne (np. Diener 2004; Pradalier 1989, Dodic 2009); brak danych dla wnioskowanej populacji pacjentów (również w postaci danych dla wyodrębnionych subpopulacji).

Dodatkowo, warto w tym miejscu również zacytować polskie wytyczne **PTBG z 2019 roku**, w kontekście stosowanych dotychczas terapii w profilaktyce migreny wymienionych powyżej, które wskazują, że:

„Skuteczność wszystkich leków stosowanych w profilaktyce migreny jest niesatysfakcjonująca (...). Stosowanie leków w profilaktyce migreny obarczone jest dużą liczbą objawów niepożądanych - czas stosowania leczenia jest długi - co najmniej 3 miesiące, co powoduje nasilanie się i kumulowanie objawów niepożądanych, z których najbardziej dokuczliwe (biorąc pod uwagę profil pacjenta migrenowego) (...)”.

Zgodnie z opinią dr n. med. Magdaleny Kocot-Kępskiej: **„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 (dysartria), zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zatłakany nos, suchość 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”. A zatem, amitryptylina jest stosunkowo starym, nie najlepiej tolerowanym i coraz rzadziej stosowanym lekiem; pomimo niskiej ceny, stosowana jest przez znikomą liczbę chorych; (zgodnie z danymi NFZ: 2%) i nie stanowi tym samym realnej praktyki klinicznej w leczeniu profilaktycznym migreny.**

Należy zauważyć, iż zgodnie z wytycznymi HTA komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. **Amitryptylina oraz propranolol nie spełniają tego kryterium – nie stanowią w Polsce istniejącej praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu, a tym samym (zgodnie z opinią ekspertów oraz zgodnie z wytycznymi HTA) nie mogą być uznane za alternatywną technologię.** Mając na uwadze powyższe argumenty, nie ma możliwości wskazania potencjalnego aktywnego komparatora, tym samym zasadne jest wykluczenie amitryptyliny oraz propranololu z grona komparatorów dla ocenianej interwencji.

Wyniki badania ankietowego przeprowadzonego na potrzeby raportu HTA dla AJOVY® w grupie polskich ekspertów specjalizujących się w leczeniu migreny jednoznacznie wskazują, iż w Polsce aktualnie **brak jest skutecznego leczenia, które byłoby szeroko dostępne dla pacjentów w dalszych rzutach leczenia profilaktycznego**. Potwierdzają to konsultacje eksperckie przedstawione w AWA, w ramach których Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii oraz Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, jednoznacznie zaopiniowali, iż aktualnie w Polsce brak jest współfinansowanych z budżetu płatnika publicznego opcji leczenia [redacted]. Natomiast refundowane w profilaktyce migreny amitryptylina i propranolol, jak wskazują dane NFZ zamieszczone w AWA, stosowane były w latach 2014-2018 odpowiednio u 2 i 7% pacjentów ogółem (zatem we wnioskowanej populacji docelowej można się spodziewać jeszcze mniejszego udziału wspomnianych leków), nie stanowią zatem powszechnej praktyki w postępowaniu terapeutycznym ukierunkowanym na leczenie profilaktyczne migreny. Należy mieć jednocześnie na uwadze, iż zgodnie z rekomendacjami klinicznymi Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, wskazane przez Agencję refundowane w profilaktyce migreny: propranolol i amitryptylina znajdują się na liście leków wskazywanych przez ekspertów jako leki odpowiednio pierwszego (propranolol) oraz drugiego wyboru (amitryptylina). Zatem należy się spodziewać, iż leki te będą zastosowane na wcześniejszym etapie leczenia, w przeciwieństwie do fremanezumabu, który jak wspomniano powyżej dedykowany jest jako dalszy rzut postępowania terapeutycznego we wnioskowanej populacji pacjentów.

Analizowana populacja docelowa stanowi ściśle wyselekcjonowaną grupę pacjentów spośród chorych z migreną dla której dostępność do aktywnego leczenia jest ograniczona, wskazując tym samym na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tej grupie chorych. Aktualnie żadne produkty lecznicze nie są refundowane w tym wskazaniu (opinia Prof. dr hab. n. med. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii). Analizując istniejącą praktykę kliniczną w Polsce, stwierdza się brak

	<p>refundowanych opcji terapeutycznych w przedmiotowym wskazaniu, które mogłyby stanowić adekwatny komparator dla fremanezumabu. Z uwagi na powyższe, pacjenci zdefiniowani jako populacja docelowa, otrzymują najlepsze leczenie wspomagające (BSC), co zgodnie potwierdzają eksperci kliniczni.</p> <p>Podsumowując, mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego w analizowanym wskazaniu, aktualną praktykę kliniczną w Polsce, popartą opinią ekspertów klinicznych, jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych oraz wytyczne HTA, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla produktu leczniczego AJOVY®, właściwym komparatorem w populacji docelowej jest najlepsze leczenie wspomagające (BSC)/placebo.</p> <p>Przytoczone argumenty potwierdzają, że w analizach klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na budżet, przyjęto prawidłowe podejście do rozważanego problemu decyzyjnego i właściwy wybór komparatora (tj. placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC)). Ponadto ze względu na brak odpowiednich dowodów naukowych, które pozwoliłyby na wnioskowanie o porównywalnej skuteczności fremanezumabu oraz amitriptyliny bądź propranololu we wnioskowanym wskazaniu, nie jest uzasadnione proste zestawienie kosztów interwencji i wspomnianych leków, gdyż pomija się w ten sposób ważny aspekt skuteczności leków oraz ich bezpieczeństwa, co w przypadku amitriptyliny zostało szerzej omówione zarówno w niniejszym komentarzu, jak i przez ekspertów klinicznych. Uznając amitriptylinę bądź propranolol za odpowiednie komparatory, analitycy Agencji powinni przeprowadzić modelowanie ekonomiczne, uwzględniając aspekty kliniczne i ekonomiczne, aby oszacować współczynnik ICUR, który w niniejszej sytuacji mógłby stanowić podstawę do dalszego wnioskowania. Próba przeprowadzenia takiego porównania nie została podjęta.</p>
<p>Rozdział 4.2.2.1 str. 37 Porównanie z aktywną interwencją</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p>„Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między fremanezumabem 675/225 mg a pozostałymi interwencjami.”</p> <p>„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 fremezumabem a pozostałymi interwencjami (erenumab, toksyna botulinowa, topiramát, placebo)”.</p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>W AWA, jako dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji, przedstawiono wyniki opracowania ICER 2018, w ramach którego, cyt. „oceniało 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: topiramát, propranolol, amitriptylina, toksyna botulinowa (tylko migrena przewlekła)”.</p> <p>Dla fremanezumabu (ocenianej interwencji) w metaanalizie uwzględniono 2 badania tj. Bigal 2015a i HALO-CM (Silberstein 2017). Obie próby kliniczne, jak słusznie zaopiniowali Analitycy Agencji (rozdział.4.1.3) nie spełniają kryteriów włączenia do analizy głównej przeglądu Wnioskodawcy (nieadekwatna populacja – wcześniejsze linie leczenia).</p> <p>Populacja pacjentów w analizowanych badaniach była nieadekwatna względem kryteriów włączenia do analizy głównej przeglądu, [REDAKTOWANE].</p> <p>Mając powyższe na uwadze, wyniki tych badań nie zostały uwzględnione w AWA, jak również nie zostały włączone do analizy głównej przeglądu dla leku AJOVY®. A zatem, populacja pacjentów zgodna z wnioskowanym wskazaniem nie została uwzględniona w ww. badaniach.</p> <p>Próba przeprowadzenia porównania z aktywnymi komparatorami, w oparciu o wyniki wskazanych powyżej badań dla grupy chorych nieobjętych wnioskowanym wskazaniem jest zatem obarczona znacznym ryzykiem błędnego wnioskowania w kontekście oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu w docelowej populacji pacjentów [REDAKTOWANE] w leczeniu profilaktycznym migreny.</p> <p><u>Interpretacja wyników opracowania ICER 2018 dla porównania fremanezumabu względem aktywnych metod leczenia może mieć jedynie charakter poglądowy, a ich ekstrapolacja na populację wnioskowaną nie jest zasadna.</u></p> <p>Należy zatem podkreślić, iż wyniki metaanalizy sieciowej dla pacjentów z migreną przewlekłą, które 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 (erenumab, toksyna botulinowa, topiramát, placebo) <u>nie dotyczą populacji wnioskowanej, a wszelkie wnioskowanie na ich podstawie jest nieuzasadnione.</u></p>

Dodatkowo, autorzy przeglądu Wnioskodawcy chcieli zauważyć, iż data przeglądu ICER 2018, nie pozwalała na identyfikację kluczowego oraz jedynego badania włączonego do przeglądu Wnioskodawcy **FOCUS** – opublikowanego w 2019 r. (Ferrari 2019).

Wyniki m.in. badania **FOCUS** (obok 3 innych badań niespełniających kryteriów włączenia do przeglądu) uwzględnione zostały w metaanalizie **Alasad 2020** – przedstawionej przez analityków Agencji w AWA. Poniżej forest plot dla średniej zmiany liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy (9-12 tygodni).

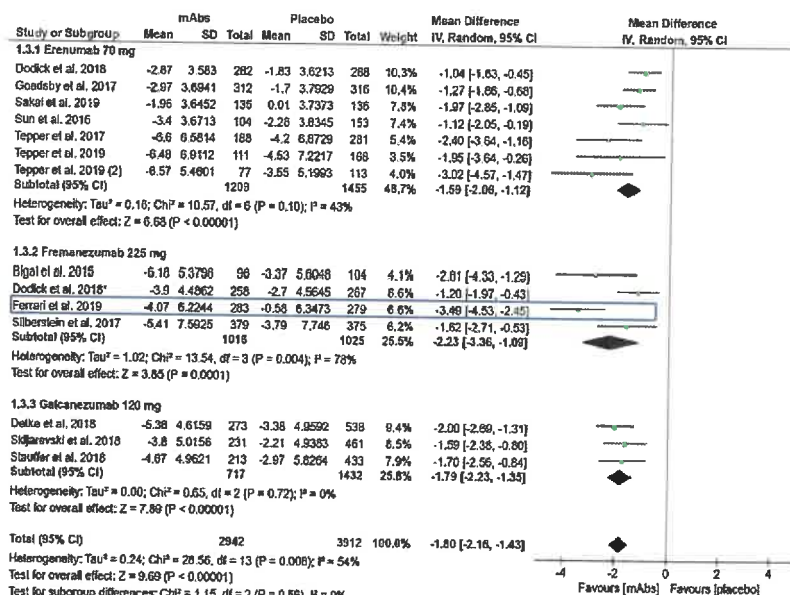


Fig. 5. Changes in the mean migraine days during weeks 9-12 after receiving mAbs or a placebo.

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż redukcja dla ocenianego punktu końcowego zarówno w ramach badań dla fremanezumabu, jak i dla innych przeciwciał monoklonalnych jest **nałwieksza** w oparciu o badanie **FOCUS**, czyli dla populacji pacjentów objętej wnioskowanym wskazaniem. Ponadto należy podkreślić, iż **stosowanie fremanezumabu prowadzi również do znaczącej poprawy w zakresie jakości życia** (wg kwestionariusza MSQOL) oraz **innych parametrów ocenianych: stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy/migreną (HIT-6, MIDAS), wydajność pracy i upośledzenie aktywności (WPAI), ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia (PGIC, EQ-5D) czy nasilenie stanów depresyjnych (PHQ-9).**

Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:

„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 u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018 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).”

Uwagi do komentarza:

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. **W momencie przygotowywania analiz HTA były to jedyne dostępne dane.** Z uzyskanych przez AOTMiT nowych danych wynika, że w 2018 r. populacja chorych z rozpoznaniem G43 wraz z kodami rozszerzającymi wyniosła 125 621 (o ok. 30 tys. więcej niż w analizie Wnioskodawcy). Z tego względu AOTMiT przedstawił własne obliczenia. W przypadku uwzględnienia nowszych danych NFZ wielkość populacji docelowej oszacowano na 30 484 osób, co wiązało się z ██████████ wzrostem kosztów inkrementalnych względem wariantu podstawowego analizy Wnioskodawcy.

AOTMiT wskazuje jednak, iż istotnym ograniczeniem jest **brak wiarygodnych danych NFZ pozwalających na zweryfikowanie przeprowadzonych oszacowań Wnioskodawcy.** W opinii ekspertów ankietowanych przez AOTMiT: prof. dr hab. n. med. Agnieszki Słowik, Konsultanta Krajowego

Rozdział 6.3
Tabela 20 str. 59,
Rozdział 6.3.1
str. 61; Rozdział
6.3.3 str. 62
Oszacowania wnioskodawcy odnoszą się do populacji pacjentów z rozpoznaniem G43 migrena, bez uwzględnienia kodów rozszerzających.

	<p>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. Należy podkreślić, że szacunki ekspertów klinicznych są zbliżone do oszacowań Wnioskodawcy.</p> <p>W analizie wpływu na budżet przeprowadzono możliwie najwiarygodniejsze oszacowanie liczebności populacji docelowej. W sytuacji, gdy brak jest badań epidemiologicznych oraz odpowiednich danych sprawozdawczych Narodowego Funduszu Zdrowia, najlepszym źródłem danych są konsultacje eksperckie, z ekspertami specjalizującymi się w analizowanej jednostce chorobowej. W związku z szacowaną niewielką liczbą chorych, opinie eksperckie mogą cechować się dużą wiarygodnością, gdyż wszyscy chorzy albo zdecydowana ich większość może być skupiona wokół niewielkiej liczby ośrodków w kraju, co pozwala poznać realną sytuację epidemiologiczną. Jednocześnie konsultacje eksperckie przeprowadzone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji wskazały na liczebność zbliżoną do oszacowań przedstawionych w analizie wpływu na budżet. Powyższe pozwala stwierdzić, że oszacowania przeprowadzone w analizie wpływu na budżet nie są obarczone istotnym błędem, wpływającym negatywnie na wiarygodność wyników końcowych.</p>
<p>Rozdział 5.2.2 str. 48, Rozdział 11 str. 71 W opinii Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„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.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię. Żadna z finansowanych terapii stosowanych w profilaktyce migreny nie zostanie w pełni zastąpiona przez wnioskowaną technologię, możliwe jest jedynie uzupełnienie terapii przez wnioskowaną technologię. Ponadto należy w tym miejscu zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni nie wskazali leczenia farmakologicznego jako opcji terapeutycznej we wnioskowanej populacji.</p> <p>W analizach HTA przedstawiono randomizowane badanie kliniczne FOCUS (Ferrari 2019), dowodzące wyższości fremanezumabu (stosowanego wraz ze standardowym leczeniem migreny) nad placebo stosowanym wraz ze standardowym leczeniem migreny a zatem nie zachodzą ww. okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji. Powyższe założenie, jest zgodne z wykładnią art. 13 ustawy o refundacji przyjętą przez AOTMiT w przypadku innych produktów: gdy brak jest na rynku leków refundowanych alternatywnych opcji terapeutycznych stosowanych w rozważanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.</p>
<p>Rozdział 5.3.4 str. 51-52 Obliczenia własne Agencji</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„... 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.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Należy zauważyć, że jedynie dwie substancje wymienione w zestawieniu danych (amitryptylina oraz propranolol - patrz uzasadnienie przedstawione powyżej) przygotowanym przez Agencję są finansowane z perspektywy płatnika w leczeniu profilaktycznym migreny. Pozostałe leki (topiramat, kwas walproinowy, toksyna botulinowa typu A, atenolol, erenumab) nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu. Przytaczając komentarz Agencji: 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). A zatem wszelkie wnioskowanie na podstawie przedstawionych kalkulacji jest nieuzasadnione.</p>
<p>Rozdział 13 str. 75 Nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej</p>	<p>Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:</p> <p><i>„Analiza ekonomiczna: nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej. Analiza wpływu na budżet: nie przeprowadzono analizy z perspektywy wspólnej.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza:</p> <p>Z uwagi na zakładany sposób finansowania wnioskowanej technologii (w ramach programu lekowego) analizę ekonomiczną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ). Pacjent nie ponosi kosztów zakupu substancji czynnej, jej podania oraz diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, dlatego perspektywa wspólna płatników</p>

	nie została uwzględniona (co jest zgodne z Wytycznymi HTA). Należy jednak podkreślić, iż biorąc pod uwagę koszty uwzględnione w analizach (koszt wnioskowanej technologii (produkt leczniczy AJOVY®); pozostałe koszty związane z realizacją programu lekowego: kwalifikacja do programu lekowego, podanie leków, diagnostyka i monitorowanie oraz pozostałe koszty w modelu) wyniki z perspektywy wspólnej płatników nie będą się znacząco różnić od wyników z perspektywy płatnika . Jedynym kosztem, który jest ponoszony przez pacjenta zarówno w grupie interwencji jak i komparatora, jest zakup tryptanów stosowanych w doraźnym leczeniu migreny (średni koszt 1 tabletki tryptanu wynosi 15,11 PLN z perspektywy pacjenta). Pozostałe koszty ponosi płatnik publiczny. Można zatem założyć, że koszt inkrementalny zarówno z perspektywy wspólnej będzie porównywalny z kosztem inkrementalnym z perspektywy płatnika publicznego.
--	--

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

a. Uwagi do analizy klinicznej

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

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

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

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

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

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

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

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

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

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

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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