



Rekomendacja nr 82/2020

z dnia 12 listopada 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu lecniczego: Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.

Włączone do analizy klinicznej badania pozwalają na ocenę skuteczności galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej względem placebo. Wówczas analiza wyników badań pierwotnych i wtórnych wykazuje korzyści kliniczne stosowania wnioskowanego leku w profilaktyce migreny. Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu z aktywnym komparatorem. Jednocześnie brak jest porównań pośrednich dla ocenianej technologii i innych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. Wobec tego brak jest dowodów naukowych umożliwiających jednoznaczne potwierdzenie wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnych terapii alternatywnych.

Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące wpływu refundacji importu Emgality na budżet płatnika publicznego. Ze względu na fakt, że nie jest jasne dla jakiej populacji docelowej lek miałby być finansowany, wydatki płatnika są trudne do określenia. Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, analizowana technologia jest zalecana tylko w przypadkach udowodnionego braku skuteczności lub nietolerancji co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego (EHF 2019 i AHS 2019), także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A (AHS 2019). Nie zostało doprecyzowane w jakim wskazaniu interwencja miałaby być zastosowana.



W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Emgality w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Migrena (ICD 10: 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 ~4%, następnie zwiększa się 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 121/1 000 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 liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1 000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

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 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.

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.

Alternatywna technologia medyczna

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii ekspertów oraz Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu leków refundowanych.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy z 2019 r. wskazują, że w profilaktyce migreny przewlekłej zaleca się stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitryptyliny.

Eksperti kliniczni wskazali, że aktualnie stosowanymi w profilaktyce migreny przewlekłej technologiami są: kwas walproinowy i jego pochodne, topiramát, toksyna botulinowa typu A oraz amitryptylina.

W Polsce dostępne są również przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny – erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), które były przedmiotem oceny Agencji w 2020 r.

Biorąc pod uwagę powyższe uznano, że właściwym dla ocenianej interwencji aktywnym komparatorem, są wskazywane przez polskie wytyczne: amitryptylina oraz kwas walproinowy, topiramát, toksyna botulinowa typu A, a także erenumab i fremanezumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Emgality, ampułko-strzykawka à 120 mg, podanie podskórne, zawiera substancję czynną galkanezumab.

Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG4, które wiąże się z peptydem związanym z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP), przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Galkanezumab wiąże się z CGRP z wysokim powinowactwem (KD = 31 pM) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami - adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną).

Wnioskowany lek jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.

Wnioskowane wskazanie, tj. przewlekłe migrenowe bóle głowy zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku.

Wnioskowana technologia medyczna nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji.

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.

Do analizy klinicznej włączono:

- 3 badania pierwotne z randomizacją:
 - REGAIN, Detke 2018 – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie z randomizacją oceniające skuteczność galkanezumabu względem placebo u 1113 pacjentów z przewlekłą migreną.
 - CONQUER, Mulleners 2020 – wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie z randomizacją oceniające skuteczność galkanezumabu względem placebo u 462 pacjentów z migreną z aurą lub bez oraz z migreną przewlekłą (n=193).
 - Camporeale 2018 – wieloośrodkowe, otwarte badanie z randomizacją oceniające bezpieczeństwo galkanezumabu (dawki: 120mg i 240 mg) u 270 pacjentów ze zdiagnozowaną migreną epizodyczną lub przewlekłą.

- dwa badania obserwacyjne:
 - Alex 2020 – retrospektywne badanie oceniające profil bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych: erenumabu, fremanezumabu, galkanezumabu u 77 pacjentów z przewlekłą migreną.
 - GARLIT, Vernieri 2020 – wielośrodkowe, jednoramienne badanie prospektywne, oceniające skuteczność galkanezumabu u 81 chorych ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą (n=48) lub migreną epizodyczną z wysoką częstotliwością napadów.
- Pięć opracowań wtórnych - przeglądy systematyczne i metaanalizy:
 - Alasad 2020 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych u pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną;
 - Ren 2019 – ocena wpływu stosowania galkanezumabu w porównaniu do placebo na leczenie migreny;
 - Yang 2020 – ocena wpływu stosowania różnych dawek galkanezumabu na skuteczność i tolerancję leku w leczeniu migreny i klastrowego bólu głowy;
 - Gklinos 2020 i Zhao 2020 – ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej ze wskazanymi komparatorami (nie odnaleziono również porównań pośrednich).

Analizę skuteczności technologii alternatywnych przeprowadzono na podstawie metaanalizy sieciowej - raport Institute for Clinical and Economic Review (ICER 2018), gdzie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CGRP (erenumab, fremanezumab, galkanezumab) 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 raporcie nie odniesiono się do leczenia kwasem walproinowym.

W badaniach, w ocenie punktów końcowych, uwzględniono:

- MHD (ang. Migraine Headache Days) – dzień z migreną określony jako dzień kalendarzowy z bólem głowy trwającym ≥ 30 minut, spełniającym kryteria Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3 beta) dla migreny i prawdopodobnej migreny. Zaliczano także ból głowy określany przez pacjenta jako migrena, który został zniesiony za pomocą tryptanów lub ergotaminy.
- MSQ (ang. Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire) – kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny składający się z 14 pozycji przeznaczonych do samodzielnego wypełniania przez pacjenta. Kwestionariusz mierzy wpływ migreny na jakość życia chorych w 3 domenach:
- RR (ang. Role Function-Restrictive) – 7 pytań dotyczących codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą;
- RP (ang. Role Function-Preventive) – 4 pytania dotyczące braku możliwości pełnienia ról społecznych;
- EF (ang. Emotional Function) – 3 pytania dotyczące codziennego funkcjonowania. Każde pytanie oceniane jest w skali 6-punktowej (wcale, rzadko, czasem, często, przez większość czasu, przez cały czas). Wyniki są sumowane i skalowane do zakresu 0-100, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia.
- MIDAS (ang. Migraine Disability Assessment) – kwestionariusz oceny niesprawności związanej z migreną składa się z 5 pytań służących do badania wpływu bólu głowy na trzy obszary

aktywności w ciągu 3 ostatnich miesięcy: praca zawodowa (liczba absencji w pracy z powodu bólów głowy; liczba dni, w których wydajność w pracy była zmniejszona o połowę lub więcej), prace domowe oraz aktywność rozrywkowa, towarzyska lub rodzinna. Całkowity wynik w skali MIDAS uzyskuje się, dodając wyniki (liczby dni) uzyskane dla poszczególnych 5 pytań. Im wyższy wynik tym większa niesprawność chorego.

- HIT-6 (ang. Headache Impact Test) – narzędzie oceny wpływu bólu głowy na życie chorego. Składa się z zestawu pytań dotyczących występowania bólu głowy i jego wpływu na codzienne funkcjonowanie. Osoba wypełniająca kwestionariusz może wybrać następujące odpowiedzi: nigdy, rzadko, czasami, bardzo często, zawsze. Wyższy wynik testu oznacza większy wpływ bólu na życie.
- VAS (ang. Visual Analogue Scale) – skala wzrokowo-analogowa mająca charakter graficzny. Pacjent zaznacza stopień nasilenia bólu na odcinku 10 cm – im więcej cm tym większe nasilenie bólu.
- PGI (ang. Patient Global Impression) – subiektywna skala skuteczności leczenia oceniana przez pacjenta. Domena PGI-S (ang. Patient Global Impression – Severity) dotyczy ciężkości choroby. Im wyższy wyniki tym cięższa choroba.

Skuteczność kliniczna

Detke 2018 – badanie REGAIN, Mulleners 2020 - badanie CONQUER

Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść galkanezumabu dla pierwszorzędnego punktu końcowego jakim jest średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.

- PLC vs GAL 120 mg: MD=-2,1 (-2,9; -1,3), p<0,001 (REGAIN),
- PLC vs GAL: MD=-3,7 (-5,2; -2,2), p<0,0001 (CONQUER).

W badaniu REGAIN dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść galkanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną $\geq 50\%$ (OR=2,1 [95% CI: 1,6; 2,8], p<0,001), liczba dni z bólem głowy w miesiącu (MD=-1,8; [95%CI: -2,7; -1,0]; p<0,001), liczba godzin z bólem głowy w miesiącu, liczba godzin z migreną w miesiącu, zmiana oceny jakości życia w zakresie pełnienia ról społecznych (MSQ RF-P) oraz w zakresie codziennego funkcjonowania (MSQ EF), zmiana oceny niesprawności spowodowanej migreną (MIDAS).

W badaniu CONQUER (Mulleners 2020) dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść galkanezumabu w zakresie następujących punktów końcowych: odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną $\geq 50\%$, odsetek osób z redukcją liczby dni z migreną o $\geq 75\%$, liczba dni z migreną w miesiącu wymagającą dodatkowego leczenia przeciwbólowego (MD=-4,0; [95%CI: -5,4; -2,6]; p<0,0001), liczba dni z bólem głowy w miesiącu wymagającym dodatkowego leczenia przeciwbólowego (MD=-3,9; 95%CI: -5,3; -2,4; p<0,0001), zmiana oceny jakości życia w zakresie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (MSQ RF-R), zmiana oceny niesprawności spowodowanej migreną (MIDAS).

Skuteczność praktyczna

Vernieri 2020 – badanie GARLIT

Zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z przewlekłą migreną istotnie statystycznie względem wartości wyjściowych zmniejszyło: liczbę dni z migreną w miesiącu (20 vs 8,5 dni, różnica: -11,5, p<0,0001), liczbę podań leków przeciwbólowych (20 vs 7,5 podań, różnica: -12,5, p<0,0001), nasilenie

bólu w skali VAS (8 vs 6,5 pkt., różnica: -1,5, $p < 0,0001$) oraz wpływ bólu na codzienne życie (67,5 vs 59 pkt., różnica: -8,5, $p < 0,0001$).

Alex 2020

Zastosowanie galkanezumabu, erenumabu 70 mg/140 mg lub fremanezumabu powodowało spadek średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej (nie przeprowadzono testów statystycznych dla tych wyników).

Wnioski z opracowań wtórnych

Alasad 2020

Podskórne podanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu raz na miesiąc powoduje istotną redukcję średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu do placebo (MD= 2,7; 95% CI: -2,47; -1,66; $p < 0,001$) oraz istotną redukcję średniej liczby dni w miesiącu wymagających dodatkowego leczenia przeciwbólowego w porównaniu do placebo (MD=-1,73; 95%CI: -2,15; -1,32; $p < 0,001$).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między poszczególnymi przeciwciałami monoklonalnymi względem placebo dla występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych.

Gklinos 2020

Galkanezumab jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny u dorosłych. Niski wskaźnik rezygnacji z badania sugeruje lepsze przestrzeganie zaleceń terapeutycznych, a co za tym idzie skuteczniejsze leczenie migreny.

Ren 2020

Zastosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przynosi znaczące korzyści względem placebo w średniej redukcji liczby dni z migreną w miesiącu ($p < 0,05$), jednak wiąże się z istotnie większym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych (RR=1,08; 95%CI: 1,01; 1,15; $p = 0,02$).

Yang 2020

Zastosowanie galkanezumabu w leczeniu migreny i klasterowego bólu głowy istotnie redukuje częstość występowania bólów głowy w miesiącu. Dawka 120 mg ma taką samą skuteczność jak dawka 240 mg, jednocześnie wiąże się z mniejszym ryzykiem występowania zdarzeń niepożądanych. Zastosowanie dawki 300 mg w klasterowym bólu głowy jest skuteczne i nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zdarzeń niepożądanych.

Zhao 2020

Wyniki metaanalizy wykazują przewagę galkanezumabu nad placebo w leczeniu migreny pod względem skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji leku.

Wyniki dla komparatorów – metaanaliza sieciowa ICER 2018

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą wykazały:

- w przypadku erenumabu 70 mg i 140 mg statystycznie istotną większą redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, a także średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe względem placebo. Wykazano także istotną statystycznie redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował doraźne leki przeciwbólowe dla toksyny botulinowej przyjmowanej kwartalnie względem placebo.
- w przypadku toksyny botulinowej, topiramatu oraz fremanezumabu statystycznie istotną większą redukcję średniej miesięcznej liczby dni, w których występował ból głowy względem placebo.

Wyniki metaanalizy sieciowej dla pacjentów z migreną przewlekłą nie wykazały istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi interwencjami w zakresie przerwania leczenia z jakiegokolwiek powodu.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą lub migreną epizodyczną wykazały:

- w przypadku toksyny botulinowej, topiramatu 100 i 200 mg, amitryptyliny istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych względem placebo. Dla fremanezumabu, propanololu i topiramatu 50 mg wykazano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych względem topiramatu 200 mg. Nie wykazano różnic istotnych statystycznie dla galkanezumabu.

Wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) przeprowadzone dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną łącznie wykazały:

- w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego kwartalnie, erenumabu 140 mg i placebo statystycznie istotne mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w przypadku amitryptyliny oraz w przypadku fremanezumabu 675 mg stosowanego kwartalnie względem galkanezumabu 120 mg.

Bezpieczeństwo

W żadnym z badań randomizowanych (REGAIN, CONQUER oraz Camporeale 2018) nie odnotowano zgonów. Zdarzenia niepożądane (AE) ogółem występowały u ponad 50% chorych, z czego w badaniu REGAIN odnotowano statystycznie istotne częstsze występowanie AE w grupie galkanezumabu względem placebo (58% vs 50%, $p < 0,05$). W badaniach REGAIN oraz CONQUER ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano u ok. 1% badanych – zarówno w grupie galkanezumabu, jak i placebo.

W badaniu REGAIN zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie gorączki w grupie galkanezumabu względem placebo (2% vs 0%, $p < 0,05$). Najczęściej obserwowano ból w miejscu wkłucia (6% vs 4%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (6% vs 5%).

W badaniu CONQUER najczęściej obserwowano jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane w miejscu wkłucia (7% vs 10%), zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (7% vs 9%) oraz grypę (5% vs 3%).

Podobnie w badaniu Camporeale 2018 najczęściej obserwowano zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (17,8%), ból w miejscu wkłucia (17,1%), reakcję w miejscu wkłucia (11,6%), zapalenie zatok (10,9%) oraz ból płuc (9,3%).

W badaniu GARLIT 2020 zdarzenia niepożądane ogółem występowały u 2,4% badanych.

W badaniu Alex 2020 zestawiono wyniki dla galkanezumabu, erenumabu 70 mg, erenumabu 140 mg oraz fremanezumabu, jednak bez przeprowadzania analizy statystycznej. Zdarzenia niepożądane ogółem obserwowano odpowiednio u 65%, 40%, 70% i 50% badanych. W grupie stosującej galkanezumab najczęściej występowały: reakcja w miejscu wkłucia (17%), zaparcia (17%) oraz ból głowy (13%). Wśród chorych stosujących erenumab 70 mg najczęściej raportowano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, zaparcia i ból głowy (każde u 20% badanych), a wśród chorych stosujących erenumab 140 mg również najczęściej zgłaszano przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych (23%) i zaparcia (33%), a także reakcję w miejscu wkłucia (9%). W grupie stosującej fremanezumab najczęściej występowały zaparcia (25%).

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Według charakterystyki produktu leczniczego Emgality do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych leczenia należą: ból w miejscu wstrzyknięcia oraz odczyny w miejscu wstrzyknięcia.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie galkanezumab.

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3302), zaburzeń układu nerwowego (1975) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (1819).

Baza ADRR

Przy pomocy wyszukiwarki w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie galkanezumab. Odnaleziono niezależne zgłoszenia dotyczące substancji czynnej galkanezumab oraz produktu leczniczego Emgality.

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (273; 142), zaburzeń układu nerwowego (261; 133) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (158; 82).

FDA

Przy pomocy wyszukiwarki w bazie FAERS (FDA Adverse Events Reporting System) odnaleziono dane na temat zgłoszonych działań niepożądanych, które wystąpiły podczas stosowania środków zawierających w składzie galkanezumab. Odnaleziono zgłoszenia dotyczące substancji czynnej galkanezumab oraz produktu leczniczego Emgality zaprezentowano łącznie.

Najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3794), zaburzeń układu nerwowego (2203) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (2097).

Ograniczenia analizy

Podstawowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących galkanezumab z aktywnym komparatorem. Ponadto, główne badania włączone do analizy skuteczności klinicznej charakteryzują się krótkim okresem obserwacji (3 miesiące), w związku z czym nie jest możliwe określenie długofalowych skutków stosowania galkanezumabu.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

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 wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Wg danych MZ jedno opakowanie produktu leczniczego Emgality (á 120 mg, 2 amp.-strz.) kosztuje ok. 3 500 zł (cena hurtowa).

ChPL Emgality wskazuje, że zalecana dawka to 120 mg galkanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg. Zatem koszt początkowej dawki nasycającej stanowi koszt całego opakowania, natomiast koszt pozostałych dawek to koszt 1 ampułko-strzykawki (połowy opakowania), czyli ok. 1 750 zł (cena hurtowa).

Jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina – koszt czterotygodniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi ok. 3 zł, natomiast z perspektywy pacjenta ok. 13 zł. Inne wymieniane przez wytyczne substancje czynne (tj. topiramát, kwas walproinowy i toksyna botulinowa typu A) nie są refundowane ze środków publicznych, niemniej ich koszty z perspektywy wspólnej są wyraźnie niższe niż technologia oceniana.

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. 2020 poz. 357)

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.

Nie dotyczy.

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.

W opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją może wynieść ok. 30-40 tys. osób.

Zgodnie z ChPL Emgality: korzyści leczenia należy ocenić w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta.

Trzymiesięczny koszt stosowania galkanezumabu we wskazanej przez ekspertów populacji pacjentów może wynieść od ok. 210 mln zł do ok. 280 mln zł, natomiast koszt roczny to od ok. 840 mln zł do ok. 1,12 mld zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

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.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono pięć rekomendacji klinicznych. W polskich wytycznych PTGB 2019 podano jedynie informacje, że galkanezumab jest przeciwciałem skierowanym przeciwko CGRP, a do chwili opublikowania wytycznych nie był dostępny w Polsce. Polskie wytyczne PTBG/PTN 2018 nie odniosły się do galkanezumabu, co prawdopodobnie wynika z tego, że w momencie ich przygotowania lek nie był jeszcze zarejestrowany. Wytyczne europejskie EHF 2019 i amerykańskie AHS 2019 zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych, w tym galkanezumabu, w przypadku zdiagnozowanej migreny przewlekłej oraz nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, wytyczne AHS 2019 – także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania Emgality. W rekomendacji G-BA 2019 wskazano, że w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów nieodpowiadających na leczenie, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprolol, propranolol, Flunaryzyna, topiramát, amitryptylina, kwas walproinowy, toksyna Clostridium botulinum typ A, galkanezumab wykazuje znaczne dodatkowe korzyści z porównaniu z BSC.

Ponadto na stronach agencji i organizacji z Wielkiej Brytanii, Szkocji i Nowej Zelandii odnaleziono informacje o trwających postępowaniach w sprawie oceny produktu leczniczego Emgality we wskazaniu migrenowe bóle głowy.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.2016.2020.KW), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 82/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Emgality (galkanezumab) we wskazaniu przewlekłe migrenowe bóle głowy.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2020 z dnia 9 listopada 2020 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy
2. Raport nr OT.4311.13.2020 „Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy”, data ukończenia: 3 listopada 2020 r.