



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

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
ból głowy

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Emgality (galkanezumab), ampułko-strzykawka à 120 mg we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, pod warunkiem udowodnionego braku skuteczności zastosowania terapii w tym wskazaniu tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina), oraz braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia toksyną botulinową, a także potwierdzenia skuteczności Emgality po 3 miesiącach.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Zgodnie z danymi NFZ przedstawionymi w AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig, liczba pacjentów ogółem (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym choroby wg ICD-10: G43 migrena wyniosła od 114 468 do 125 621 w latach 2014-2018.

Zgodnie z aktualnym wykazem leków refundowanych jedyną refundowaną w analizowanym wskazaniu substancją czynną jest amitryptylina.

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. W Polsce dostępne są również inne przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny – erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), które były przedmiotem Agencji w 2020 r. Biorąc pod uwagę powyższe, właściwym dla ocenianej interwencji aktywnym komparatorem, są: amitryptylina oraz kwas walproinowy, topiramát, toksyna botulinowa typu A, a także erenumab i fremanezumab.



Dowody naukowe

Przeciwciała monoklonalne stosowane w profilaktyce migreny: erenumab (Aimovig) i fremanezumab (Ajovy), były przedmiotem oceny Agencji w 2020 r. Oceniana interwencja została zarejestrowana przez EMA pod koniec 2018 r.

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 ($KD = 31 \text{ pM}$) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami - adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną). Zarówno w badaniu REGAIN, jak i CONQUER dla porównania galkanezumab vs placebo zaobserwowano istotną statystycznie różnicę na korzyść galkanezumabu dla pierwszorzędownego punktu końcowego jakim jest średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.

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.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej ze wskazanymi komparatorami, a także nie odnaleziono porównań pośrednich. Z tego względu należy oprzeć się na metaanalizie sieciowej ICER 2018 (dowodu o najwyższym poziomie wiarygodności) opisanej również w analizach weryfikacyjnych Agencji dotyczących leków Ajovy (nr OT.4331.15.2019) i Aimovig (nr OT.4331.13.2020), w której analizowano skuteczność i bezpieczeństwo inhibitorów CGRP w leczeniu

Problem ekonomiczny

Koszt początkowej dawki nasycającej wynosi ok. 3 500 zł [redacted] więcej niż koszt fremanezumabu [redacted] niż koszt erenumabu), natomiast koszt pozostałych dawek podtrzymujących to ok. 1 750 zł miesięcznie [redacted] [redacted] niż koszt fremanezumabu i [redacted] niż koszt erenumabu). Jediną 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. Pozostałe wymieniane przez wytyczne substancje czynne nie są refundowane ze środków publicznych, z perspektywy pacjenta koszt czterotygodniowej terapii topiramatem wynosi ok. 41 zł, natomiast kwasem walproinowym od ok. 12 zł do ok. 37 zł. Nie odnaleziono

cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A, w związku z czym do oszacowań przyjęto koszt hurtowy na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 21 października 2020 r. – 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).

W opinii ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 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 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.

Główne argumenty decyzji

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że jest to wskazanie nieprawidłowe, bowiem ani w Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Cephalalgia 2018) ani w żadnej z polskich klasyfikacji bólów głowy (...) takie rozpoznanie nie występuje; najbliższym znaczeniowo rozpoznaniem jest: 1. Migrena jako choroba przewlekła w podziale na epizodyczną 1.1 – bez aury, 1.2 – z aurą i przewlekłą – 1.3 lub Migrena przewlekła – jako oddzielne rozpoznanie kodowane jako 1.3 (opinia prof. dr hab. Wojciecha Kozubskiego). Biorąc pod uwagę opinię ekspertów oraz wskazania w jakich dotychczas AOTMiT oceniała przeciwciała monoklonalne przyjęto, że ocena dotyczy stosowania galkanezumabu w profilaktyce migreny przewlekłej.

Proponowana terapia jest skuteczna klinicznie. Brak jest jednak bezpośrednich porównań skuteczności wnioskowanej terapii wobec innych przeciwciał monoklonalnych. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt kosztów terapii w odniesieniu do dostępnych komparatorów i wobec tego Rada uważa, że wydawanie zgód na refundację importu Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy powinno być uzależnione od wyczerpania możliwości wszystkich dostępnych terapii tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.

Konieczna jest również ocena korzyści leczenia w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 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.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4311.13.2020 „Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy”, data ukończenia 3 listopada 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców Novartis Poland sp. z o.o., Teva Pharmaceuticals Polska sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: *art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).*

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

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