



**MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL AGENCY FOR MEDICINES
AND MEDICAL DEVICES**

48, Av. Sanatescu St, sector 1, 011478 Bucharest

Tel: +4021-317.11.15

Fax: +4021-316.34.97

www.anm.ro

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GALCANEZUMABUM

INDICAȚIA: profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună

Data depunerii dosarului

30.05.2023

Numărul dosarului

17135

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: GALCANEZUMABUM

1.2. DC: EMGALITY 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

1.3. Cod ATC: N02CD02

1.4. Data eliberării APP: 14 noiembrie 2018

1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V., Olanda

1.6. Tip DCI: Nou

1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	Soluție injectabilă
Concentrația	120 mg/ml
Calea de administrare	Administrare subcutanată
Mărimea ambalajului	Cutie cu 3 seringi preumplute

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 2408/2023:

Denumire Comercială	EMGALITY 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Prețul cu amănuntul pe ambalaj	6 186,10 lei
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică	2 062,03 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP :

Indicații terapeutice

Emgality este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.

Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat de medici cu experiență în diagnosticarea și tratamentul migrenei.

Doze

Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială.

Pacienții trebuie instruiți să administreze injectabil o doză omisă cât mai curând posibil și apoi să reia administrarea lunară a dozei.



Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la inițierea tratamentului. Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesității de a continua tratamentul cu regularitate.

Vârstnici (>65 ani)

Există date limitate privind administrarea la pacienții cu vârsta ≥ 65 ani. Nu este necesară ajustarea dozei, deoarece datele de farmacocinetică existente indică faptul că vârsta nu afectează farmacocinetica galcanezumab.

Insuficiență renală/ Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică ușoară până la moderată.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea galcanezumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile.

Nu există o utilizare relevantă a galcanezumab la copiii cu vârsta sub 6 ani pentru prevenirea migrenei.

Mod de administrare

Administrare subcutanată. Un pacient își poate administra injectabil galcanezumab urmând Instrucțiunile de utilizare. Galcanezumab trebuie administrat injectabil subcutanat la nivelul abdomenului, coapselor, regiunii dorsale superioare a brațului sau în zona gluteală. După instruire, pacienții își pot administra singuri galcanezumab, dacă un profesionist din domeniul sănătății consideră că acest lucru este adecvat.

Precizare DETM

Reprezentantul în România al deținătorului autorizației de punere pe piață, compania S.C. Eli Lilly România S.R.L., a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI GALCANEZUMABUM și DC EMGALITY 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut pentru indicația „Emgality este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului nr. 7, din O.M.S. nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare, respectiv : „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă”.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

2.1. HAS

Comisia de Transparență, prin avizul publicat la data de 29 Iunie 2020, a acordat un **beneficiu terapeutic important**, favorabil rambursării medicamentului cu DC EMGALITY (galcanezumabum) pentru indicația: *“migrenă severă cu cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care au eșuat cel puțin două tratamente profilactice și fără afecțiuni cardiovasculare (pacienți care au suferit un infarct miocardic, angină instabilă, bypass coronarian, intervenție coronariană percutanată, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă sau alt risc cardiovascular grav)”* și o opinie nefavorabilă rambursării în restul indicației.



Locul în strategia terapeutică:

Managementul migrenei se bazează atât pe tratamentul crizelor, cât și dacă este necesar, pe implementarea unui tratament profilactic de bază pentru a reduce frecvența acestora. Moleculele utilizate în tratamentul crizelor sunt tratamente nespecifice pentru migrenă (analgice și antiinflamatoare nesteroidiene) și tratamente specifice (în principal triptani și derivați de ergot).

Beta-blocante (propranolol și metoprolol), în absența contraindicațiilor, sunt tratamente de primă intenție. Tratamentul trebuie început ca monoterapie, în doză mică, crescând treptat. În caz de contraindicație sau intoleranță la beta-blocante, **topiramatul** este o alternativă cu eficacitate demonstrată. Alte trei molecule au, de asemenea, autorizație de introducere pe piață ca tratament de bază pentru migrenă (pizotifen, oxetoron, flunarizină), dar datorită profilului lor de siguranță sunt utilizate în special ca tratament de rezervă. Alte molecule care nu au autorizație de introducere pe piață pentru tratamentul de bază al migrenei sunt, de asemenea, citate în recomandările naționale cu un nivel mai scăzut de eficacitate (grad B sau C): antiepileptice (valproat și divalproat de sodiu, gabapentin), antidepresive (amitriptilină, venlafaxină), alte beta-blocante (atenolol, nadolol, nebivolol, timolol), candesartan, naproxen sodic.

Erenumab (AIMOVIG), primul anticorp anti-CGRP evaluat de Comisie în 2019, constituie o alternativă la pacienții cu migrenă severă cu cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care au eșuat cel puțin două tratamente profilactice și fără afectare cardiovasculară (pacienți care au suferit un infarct miocardic, accident vascular cerebral, atac ischemic tranzitoriu, angină instabilă sau intervenție chirurgicală de bypass coronarian). În plus, specialitatea AJOVY (**fremanezumab**), un alt anticorp monoclonal anti-CGRP, are autorizație de introducere pe piață din 28 martie 2019 în profilaxia migrenei la adulți cu cel puțin 4 zile de migrenă pe lună, dar nu a fost încă evaluată. De asemenea, această terapie este considerată, ca fiind un comparator relevant clinic al EMGALITY (galcanezumab).

Terapiile alternative, cum ar fi terapiile de relaxare și de management al stresului cognitiv comportamental, pot fi, de asemenea, utilizate la unii pacienți.

Locul medicamentului:

EMGALITY (galcanezumab) este o opțiune de tratament preferată la pacienții cu migrenă severă care au cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care au eșuat cel puțin două tratamente profilactice și nu au boală cardiovasculară. În alte situații clinice incluzând pacienții cu mai puțin de 8 zile de migrenă pe lună, pacienții naivi la tratament sau în caz de eșec la o singură alternativă, precum și la pacienții cu boală cardiovasculară severă, EMGALITY (galcanezumab) nu și are locul în strategia terapeutică.

Îmbunătățirea beneficiului efectiv (ASMR)

Luând în considerare :

- demonstrarea superiorității galcanezumabului față de placebo:



- **în migrena episodică** cu o mărime moderată a efectului asupra obiectivului principal de modificare a numărului de zile de migrenă pe lună (**-1,9 până la -2,0 zile la pacienții cu 9 zile de migrenă pe lună la momentul inițial**),

- **în migrena cronică** cu o mărime moderată a efectului asupra obiectivului principal de modificare a numărului de zile de migrenă pe lună (**-2,1 zile la pacienții cu 19 zile de migrenă pe lună la momentul inițial**),

- **în migrena episodică și cronică**, la pacienții care au eșuat 2 până la 4 tratamente profilactice cu un efect moderat asupra obiectivului principal de modificare a numărului de zile cu migrenă pe lună (**-3,1 zile la pacienții cu 13 zile de migrenă pe lună la momentul inițial**);

- datele de toleranță disponibile pe termen scurt (1 an) cu incertitudini privind toleranța pe termen lung, în special în ceea ce privește riscurile cardiovasculare și imunogenitatea;

Comisia consideră că EMGALITY (galcanezumab) nu oferă nicio îmbunătățire a beneficiului real (ASMR V) la *pacienții adulți care suferă de migrenă severă cu cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care au eșuat cel puțin două tratamente profilactice și fără afecțiuni cardiovasculare (pacienți care au suferit un infarct miocardic, angină instabilă, bypass coronarian, intervenție coronariană percutanată, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă sau alt risc cardiovascular grav)*.

2.2. NICE

Pe site-ul NICE a fost publicat la data de 18 Noiembrie 2020 raportul de evaluare nr. TA659, al medicamentului Galcanezumab, pentru indicația precizată la punctul 1.9. Conform acestuia:

1. galcanezumab este recomandat ca opțiune pentru prevenirea migrenei la adulți, numai dacă pacienții:

- prezintă cel puțin 4 zile de migrenă pe lună;
- au fost tratați cu cel puțin 3 medicamente profilactice care au eșuat;
- compania furnizează medicamentul în baza unui acord comercial.

2. tratamentul cu galcanezumab trebuie întrerupt după 12 săptămâni dacă:

- în migrena episodică (mai puțin de 15 zile cu cefalee pe lună) – frecvența atacurilor cefalalgice nu se reduce cu cel puțin 50%;
- în migrena cronică (15 sau mai multe zile cu cefalee pe lună, dintre care cel puțin 8 prezintă simptome specifice migrenei), frecvența nu se reduce cu cel puțin 30 %.

Argumentele Comitetului care au stat la baza acestor recomandări

Opțiunile de tratament pentru profilaxia migrenei episodice sau cronice includ: **beta-blocante, antidepressive și medicamente anticonvulsive**. Dacă migrena episodică nu răspunde la cel puțin 3 tratamente preventive cu medicamente administrate oral, se oferă cea mai bună îngrijire de susținere (tratament pentru simptomele migrenei).



Dacă migrena cronică nu răspunde la cel puțin 3 tratamente preventive cu medicamente administrate oral, se oferă tratament cu toxina botulinică de tip A sau cea mai bună îngrijire de susținere.

Pentru migrena care nu a răspuns la cel puțin 3 tratamente preventive, dovezile din studiile clinice arată că galcanezumab funcționează mai bine decât cea mai bună îngrijire de susținere atât în migrena episodică, cât și în cea cronică. Este plauzibil ca galcanezumab să funcționeze mai bine decât toxina botulină de tip A.

Pentru migrenele episodice și cronice, cele mai probabile estimări de cost-eficacitate se încadrează în ceea ce NICE consideră în mod normal o utilizare acceptabilă a resurselor NHS. Prin urmare, galcanezumab este recomandat pentru migrenele episodice și cronice.

2.3. SMC

Conform raportului de evaluare nr. SMC2313 publicat la data de 12 Aprilie 2021 pe site-ul SMC, a fost aprobată în cadrul NHS Scoția **rambursarea restricționată** pentru medicamentul Galcanezumab.

Această aprobare se aplică pentru indicația precizată la punctul 1.9, în cazul pacienților cu migrenă cronică și episodică care anterior au avut eșec la trei sau mai multe tratamente preventive pentru migrenă. În studiile efectuate la pacienții cu migrenă episodică și cronică, galcanezumab comparativ cu placebo a redus semnificativ numărul zilelor de migrenă pe lună. Această recomandare se aplică numai în contextul unei înțelegeri aprobate de NHSScotland Patient Access Scheme (PAS) care oferă rezultatele de cost-eficacitate și pe care s-a bazat decizia sau un PAS/preț de listă care este echivalent sau mai mic.

2.4. IQWIG/G-BA

Conform deciziei G-BA din data de 19 Septembrie 2019, emise ca urmare a raportului de evaluare IQWIG din data de 01 Iulie 2019, pentru medicamentul Emgality (Galcanezumab), în indicația de la punctul 1.9, a fost identificată ca și comparator "terapia de susținere cea mai bună" la pacienții pentru care nu a fost înregistrat niciun răspuns la oricare din următoarele terapii sau nu sunt considerați eligibili pentru acestea sau nu le tolerează: metoprolol, propranolol, flunarizină, topiramamat, amitriptilină, acid valproic, toxina botulinică de clostridium tip A.

În Decizia G-BA se menționează **un indiciu de beneficiu adițional major față de terapia de comparație**. Populația eligibilă pentru tratamentul cu Galcanezumab este estimată la circa 14 000 – 15 000 de pacienți.

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Solicitantul a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI GALCANEZUMABUM și DC EMGALITY 120 mg este rambursat pentru indicația de la punctul 1.9 în **16 țări**, din care 15 state membre ale Uniunii Europene (Austria, Belgia, Croația, Cehia, Danemarca, Finlanda, Germania, Grecia, Irlanda, Italia, Luxemburg, Portugalia, Slovenia, Spania, Suedia) și Marea Britanie.

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

CLASIFICAREA INTERNAȚIONALĂ A CEFALEELOR - a 3-a ediție

(The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition ICHD-3)

Migrena este o cefalee primară frecventă dizabilitantă. Multe studii epidemiologice au documentat prevalența sa crescută, precum și importantul său impact socio-economic și personal. În "Global Burden of Disease Survey 2010" (GBD2010), migrena a fost ierarhizată ca fiind a 3-a cea mai prevalentă afecțiune din lume. În GBD2010 a fost ierarhizată ca a 3-a cauză de dizabilitate din lume, atât la bărbați cât și la femei sub vârsta de 50 ani.

Migrena are două tipuri majore. 1.1 Migrena fără aură este un sindrom clinic caracterizat prin cefalee cu trăsături specifice și simptome asociate. 1.2 Migrena cu aură este caracterizată în primul rând prin simptome neurologice focale tranzitorii care de obicei preced sau uneori acompaniază cefaleea. Unii pacienți prezintă de asemenea fază prodromală, care apare cu ore sau zile înaintea cefaleei, și/sau o fază postdromală care urmează rezoluției cefaleei. Simptomele prodromale și postdromale cuprind hiperactivitate, hipoactivitate, depresie, pofta pentru anumite alimente, căscatul repetitiv, oboseala și rigiditatea musculaturii cervicale și/sau durere. Atunci când un pacient îndeplinește criteriile pentru mai mult de unul dintre tipurile, subtipurile sau subformele de migrenă, toate acestea trebuie diagnosticate și codificate.

1. Migrena:

- 1.1 Migrena fără aură
- 1.2 Migrena cu aură
- 1.3 Migrena cronică
- 1.4 Complicațiile migrenei
- 1.5 Migrena probabilă
- 1.6 Sindroame episodice care pot fi asociate cu migrena

1.1 Migrena fără aură

Descriere: Afecțiune cefalalgică recurentă care se manifestă prin atacuri cu durata de 4-72 ore. Caracteristicile tipice ale cefaleei sunt: localizarea unilaterală, calitatea pulsatilă, intensitatea moderată sau severă, agravarea de către exercițiul fizic de rutină și asocierea cu greață și/sau fotofobia și fonofobia.

Criterii de diagnostic:

A. Cel puțin 5 atacuri care să îndeplinescă criteriile B-D

B. Atacuri cefalee care durează 4-72 ore (fără tratament sau după tratament fără succes)

C. Cefaleea are cel puțin 2 dintre următoarele 4 caracteristici:

1. localizare unilaterală
2. calitatea pulsatilă
3. intensitate moderată sau severă a durerii
4. agravare de către activitatea fizică de rutină sau provocând evitarea acestei activități (ex. mersul sau urcatul scării)

D. În timpul cefaleei apare cel puțin una dintre următoarele:

1. greață și/sau vomă
2. fotofobie și fonofobie

E. Nu corespunde mai bine altui diagnostic ICHD-3.

1.2 Migrena cu aură

Descriere: Atacuri recurente, cu durată de câteva minute, de simptome neurologice unilaterale complet reversibile din sfera vizuală, sensitivă sau ale simptome de sistem nervos central care se dezvoltă gradual și sunt de obicei urmate de cefalee și simptome de migrenă asociate.

Criterii de diagnostic:

A. Cel puțin 2 atacuri care să îndeplinească criteriile B-D

B. Una sau mai multe simptome de aură complet reversibile:

1. vizual
2. senzitiv
3. tulburare de vorbire și/sau de limbaj
4. motor
5. trunchi cerebral
6. retinian

C. Cel puțin 3 dintre următoarele 6 caracteristici:

1. cel puțin un simptom de aură se dezvoltă gradual în peste ≥ 5 minute
2. 2 sau mai multe simptome survin în succesiune
3. fiecare simptom de aură individual durează 5-60 minute
4. cel puțin un simptom de aură este unilateral
5. cel puțin un simptom de aură este pozitiv
6. aura este acompaniată, sau urmată în decurs de 60 minute de cefalee

D. Nu corespunde mai bine altui diagnostic ICHD-3

1.3 Migrena cronică

Descriere: Cefalee care survine în 15 sau mai multe zile pe lună, pentru mai mult de 3 luni, care prezintă caracteristici de cefalee migrenoasă cel puțin 8 zile pe lună.

Criterii de diagnostic:

A. Cefalee (migrena-like sau de tip tensional-like) în ≥ 15 zile pe lună pentru > 3 luni, îndeplinind și îndeplinește criteriile B și C

B. Apare la un pacient care a avut cel puțin 5 atacuri îndeplinind criteriile B-D pentru 1.1 Migrenă fără aură și/sau criteriile B și C pentru 1.2 Migrenă cu aură

C. În ≥ 8 zile pe lună pentru > 3 luni, se îndeplinesc oricare dintre cele de mai jos:

1. criteriile C și D pentru 1.1 Migrenă fără aură
2. criteriile B și C pentru 1.2 Migrenă cu aură
3. se consideră de către pacient că este migrenă la debut și este ameliorată de triptani sau derivați de ergot

D. Nu corespunde mai bine altui diagnostic ICHD-3

Note:

1. Motivul pentru care trebuie diferențiată 1.3. Migrenă cronică de cea episodică este acela că este imposibil de diferențiat episoadele individuale de cefalee la pacienți cu așa o mare frecvență a cefaleei sau cefalee continuă. De fapt, caracteristicile cefaleei se pot schimba nu numai de la o zi la alta, dar chiar și în aceeași zi. Este foarte dificil

de ținut acești pacienți fără medicație pentru a observa istoria naturală a cefaleei. În această situație, atacurile cu sau aură sunt ambele numărate, la fel ca și atacurile de cefalee de tip tensional-like (dar nu cefaleele secundare)

2. Caracterizarea cefaleei cu recurențe frecvent necesită în general un jurnal de cefalee pentru a înregistra informații despre durere și simptomele asociate zide zi pentru cel puțin 1 lună.

3. Deoarece cefalee de tip tensional-like este în cadrul criteriilor pentru 1.3 Migrenă cronică, acest diagnostic exclude diagnosticul de 2. Cefalee de tip tensional sau tipurile acesteia.

4. 4.10 Cefaleea zilnică persistentă de novo poate avea trăsături sugestive pentru 1.3 Migrenă cronică. Cea din urmă evoluează în timp din 1.1 Migrenă fără aură și/sau 1.2 Migrenă cu aură; de aceea atunci când criteriile A-C sunt îndeplinite de cefalee care, în mod clar este zilnică și nu se remite sub <24 ore de la primul debut se codifică 4.10 Cefaleea zilnică persistentă de novo. Atunci când modul de debut nu este reamintit sau este nesigur, codificați ca 1.3 Migrenă cronică.

5. Cea mai frecventă cauză de simptome sugestive de migrenă cronică este abuzul medicamentos, definit sub 8.2 Cefalee de abuz medicamentos. Aproximativ 50 % dintre pacienții aparent cu 1.3 Migrenă cronică revin la un subtip episodic de migrenă după retragerea medicamentelor; acești pacienți sunt într-un fel greșit diagnosticați cu 1.3 Migrenă cronică. În mod egal, mulți pacienți aparent cu abuz medicamentos nu prezintă îmbunătățiri după retragerea medicației și diagnosticul 8.2 Cefalee de abuz medicamentos este într-un sens inadecvat pentru acestia (preupunând faptul că cronicitatea indusă de abuzul medicamentos este întotdeauna reversibilă). Pentru aceste motive, și datorită regulii generale, de a pune toate diagnosticele relevante, pacienții care întrunesc criteriile pentru 1.3 Migrenă cronică și pentru 8.2 Cefalee de abuz medicamentos trebuie să primească ambele diagnostice. După retragerea medicației, migrena fie va reveni la un subtip episodic sau rămâne cronică și se va re-diagnostica corespunzător: în ultima situație se anula diagnosticul 8.2 Cefalee de abuz medicamentos.

Luând în considerare,

- ❖ medicamentele identificate ca și comparatori de către autoritățile pentru evaluarea tehnologiilor medicale din Franța, Germania, Marea Britanie pentru medicamentul cu DCI Galcanezumabum, pentru prevenția migrenei și care sunt compensate în România conform prevederilor H.G. nr. 720/2008 republicată:

DCI AMITRIPTYLINUM conform RCP Amitriptilină Arena 25 mg este indicat în "tratamentul migrenei".

DCI METOPROLOLUM conform RCP MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg este indicat în "profilaxia migrenei".

DCI PROPRANOLOLUM, conform RCP Propranolol Arena 10 mg este indicat în "tratarea migrenelor".

DCI TOPIRAMATUM, conform RCP Topilex este indicat "la adulți pentru prevenția cefaleei migrenoase după o evaluare atentă a posibilelor opțiuni de tratament alternativ. Topiramatul nu este destinat tratamentului în faza acută".

- ❖ definiția comparatorului conform O.M.S. 861/2014, Anexa 1, Art.1, lit.c):

"**comparator** - un medicament aferent unei DCI care se află în Lista cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale

corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum-rezultat, medicamentul supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată;”

putem afirma că medicamentul cu DCI Galcanezumabum și DC Emgality reprezintă singura alternativă terapeutică pentru care nu există comparator relevant în Listă în indicația: ”profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună”.

4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni

Medicamentul cu DCI Galcanezumabum nu este indicat în *tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni*.

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:
a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau
b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/incetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Eficacitatea și siguranța galcanezumabului au fost evaluate în 3 studii de fază 3, randomizate, controlate cu placebo, dublu-orb, la pacienți adulți (N = 2886). Cele 2 studii privind **migrena episodică (EVOLVE-1 și EVOLVE-2)** au inclus pacienți care au îndeplinit criteriile ICHD pentru diagnosticarea migrenei cu sau fără aură, cu durata de 4-14 zile pe lună. Studiul privind **migrena cronică (REGAIN)** a inclus pacienți care au îndeplinit criteriile ICHD pentru migrenă cronică, ce durează ≥ 15 zile pe lună, dintre care minimum 8 au prezentat caracteristici ale migrenei. Pacienții cu evenimente cardiace acute recente (incluzând IM, angină pectorală instabilă, bypass al arterei coronare, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă) și/sau cei care sunt considerați a avea un risc cardiovascular crescut, au fost excluși din studiile cu galcanezumab. Pacienții cu vârsta peste 65 de ani au fost, de asemenea, excluși. Aproximativ o treime dintre pacienții incluși în studii au avut anterior cel puțin un eșec terapeutic în profilaxia migrenei

din cauza lipsei de eficacitate și aproximativ 16% dintre pacienții incluși în studii au avut cel puțin 2 eșecuri terapeutice în profilaxia migrenei, cauzele fiind legate de lipsa eficienței.

În toate cele 3 studii, modificarea medie globală față de valoarea inițială a numărului de Zile Cu Migrenă (MHD) lunare a reprezentat parametrul principal al eficacității. Rata de răspuns exprimă procentual numărul mediu al pacienților care întrunesc un prag definit al scăderii numărului de MHD lunare ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ și 100%) pe parcursul perioadei de tratament dublu-orb. Impactul funcțional al migrenei a fost evaluat cu ajutorul Rolului funcțional - domeniul restrictiv al Chestionarului privind calitatea vieții specific pentru migrenă (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire, MSQ) versiunea 2.1 și al chestionarului Migraine Disability Assessment (MIDAS).

Tabelul nr.1 – Rezultatele privind eficacitatea în migrena episodică

	EVOLVE-1 – Migrenă episodică			EVOLVE-2 - Migrenă episodică		
	Emgality		Placebo	Emgality		Placebo
	120 mg N = 210	240 mg N = 208		120 mg N = 226	240 mg N = 220	
Rezultatele privind eficacitatea^a						
MHD						
Inițial	9,21	9,14	9,08	9,07	9,06	9,19
Media îmbunătățirii față de valoarea inițială	-4,73	-4,57	-2,81	-4,29	-4,18	-2,28
Diferența MHD (în nr de zile) față de placebo	-1,92	-1,76		-2,02	-1,90	
Î ₉₅ %	(-2,48, -1,37)	(-2,31, -1,20)		(-2,55, -1,48)	(-2,44, -1,36)	
Valoarea P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
≥ 50 % Respondenți						
MHD						
Procent, %	62,3	60,9	38,6	59,3	56,5	36,0
Valoarea P	<0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
≥ 75 % Respondenți						
MHD						
Procent, %	38,8	38,5	19,3	33,5	34,3	17,8
Valoarea P	<0,001 ^d	< 0,001 ^d		<0,001 ^d	< 0,001 ^d	
100 % Respondenți						
MHD						
Procent, %	15,6	14,6	6,2	11,5	13,8	5,7
Valoarea P	<0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	
MHD în care a fost administrat tratament acut						
Inițial	7,42	7,34	7,38	7,47	7,47	7,62
Media îmbunătățirii față de valoarea inițială	-3,96	-3,76	-2,15	-3,67	-3,63	-1,85
Diferența MHD (număr de zile) față de placebo	-1,81	-1,61		-1,82	-1,78	
Î ₉₅ %	(-2,28, -1,33)	(-2,09, -1,14)		(-2,29, -1,36)	(-2,25, -1,31)	
Valoarea P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^d		< 0,001 ^d	< 0,001 ^d	

Tabelul nr. 2 – Rezultatele privind eficacitatea în migrena cronică

	REGAIN – Migrenă cronică		
	Emgality		Placebo N = 538
	120 mg N = 273	240 mg N = 274	
Rezultatele privind eficacitatea^a			
MHD			
Inițial	19,36	19,17	19,55
Media îmbunătățirii față de valoarea inițială	-4,83	-4,62	-2,74
Diferența MHD (număr de zile) față de placebo	-2,09	-1,88	
Î ₉₅ %	(-2,92, -1,26)	(-2,71, -1,05)	
Valoarea lui P	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 50 % Respondenți MHD			
Procent, %	27,6	27,5	15,4
Valoarea lui P	< 0,001 ^c	< 0,001 ^c	
≥ 75 % Respondenți MHD			
Procent, %	7,0	8,8	4,5
Valoarea lui P	0,031 ^d	< 0,001 ^c	
100 % Respondenți MHD			
Procent, %	0,7	1,3	0,5
Valoarea lui P	> 0,05 ^d	> 0,05 ^d	
MHD în care a fost administrat tratament acut			
Inițial	15,12	14,49	15,51
Media îmbunătățirii față de valoarea inițială	-4,74	-4,25	-2,23
Diferența de MHD (număr de zile) față de placebo	-2,51	-2,01	
Î ₉₅ %	(-3,27, -1,76)	(-2,77, -1,26)	
Valoarea lui P	< 0,001 ^d	< 0,001 ^c	

Eficacitatea a fost menținută până la 1 an într-un studiu deschis (Studiul CGAJ), în care pacienți care prezentau fie migrenă episodică, fie cronică (cu o medie inițială de 10,6 zile/lună cefalee- MHDs) au fost tratați cu galcanezumab 120 mg/lună (cu o doză de încărcare de 240 mg în prima lună) sau galcanezumab 240 mg mg/lună. 77,8 % dintre pacienți au încheiat perioada de tratament. Media totală de reducere a numărului de zile în care pacienții au experimentat cefalee (MHDs) de la valoarea inițială, calculate pe toată durata tratamentului, a fost de 5,6 zile pentru grupul tratat cu o doză de 120 mg și de 6,5 zile pentru cei tratați cu doza de 240 mg. Mai mult de 72% dintre pacienții care au încheiat studiul, au raportat o reducere a MHDs cu 50 % la luna 12.



Studiul CONQUER, a inclus categorii de pacienți cu migrenă episodică și cronică, care au avut eșec terapeutic anterior la 2 până la 4 tratamente cu medicamente administrate profilactic în ultimii 10 ani, susține principalele rezultate din studiile anterioare de eficacitate, de exemplu tratamentul cu galcanezumab a dus la o reducere medie a numărului de zile cu cefalee datorată migrenei (4,1 zile față de 1,0 zile în grupul placebo; $p < 0,0001$). Reducerea medie a zilelor dintr-o lună cu cefalee datorată migrenei a fost de asemenea observată în subpopulațiile cu migrenă episodică (2,9 zile pentru galcanezumab față de 0,3 zile pentru placebo; $p < 0,0001$) și cea cu migrenă cronică (5,9 zile pentru galcanezumab față de 2,2 zile pentru placebo; $p < 0,0001$).

Precizare DETM

*Compania Eli Lilly România a solicitat acordarea celor 10 puncte pentru criteriul 4.2 din Tabelul nr. 7 din Ordinul 861/2014, în baza rezultatelor **studiului observațional, prospectiv, pe cohortă GARLIT (Galcanzumab for the prevention of high frequency episodic and chronic migraine in real life in Italy)** care a constatat remisiunea de la migrena cronică la migrena episodică, la 3 luni pentru 73,6% din pacienți și la 6 luni pentru 77,2% din pacienți.*

*Cu toate acestea, DETM consideră că această concluzie prezintă o limitare în ceea ce privește validitatea științifică, deoarece studiul GARLIT nu a inclus un grup de control tratat cu placebo. De asemenea, este important de subliniat că în studiul clinic pivot REGAIN (ce a inclus pacienți cu migrenă cronică) diferența MHD față de placebo a fost de **-2,09 zile**, pentru o valoare medie inițială de 19,36 zile, aceasta fiind **insuficientă pentru a susține concluzia privind remisiunea de la migrena cronică la migrena episodică.***

Prin urmare, medicamentului galcanezumab **nu crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și nici nu determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni, iar** pentru acest criteriu de evaluare nu pot fi acordate 10 puncte.

4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale

Conform datelor publicate pe site-ul OrphaNet, migrena hemiplegică familială și migrena hemiplegică sporadică sunt afecțiuni rare, având atribuit codul ORPHA: 569. Deoarece acestea au reprezentat criteriu de excludere din studiile clinice care au stat la baza autorizării medicamentului Emgality, nu va fi acordat punctajul de 10 puncte aferent criteriului de evaluare 4.3.

6. PUNCTAJUL OBTINUT

Tabelul nr.7 Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, care au primit avizul pozitiv, cu restricții comparativ cu RCP , din partea autorității de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	7
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWIG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de către IQWIG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (ANMDMR)	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL	62

7. CONCLUZIE

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările din anul 2020, anexa 1, art. 1, lit. k: "[...] stabilirea nivelului de compensare pentru medicamentele a căror indicații nu se circumscriu categoriilor de boli cronice sau PNS-urilor descrise în sublista C secțiunile C1 și C2 din Listă se realizează după cum urmează: se calculează costul tratamentului/an, se stabilește costul minim lunar, se stabilește nivelul contribuției personale lunare a pacientului pe "procent" de compensare aferente sublistelor A, B și D din costul minim lunar; se stabilește cuantumul maxim de îndatorare aplicând 20% la venitul minim brut în vigoare la data evaluării; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mare sau egală cu 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 20% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista D; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, se analizează nivelul următor de compensare; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 50% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista B; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mare sau egală ca 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus la nivel de compensare 100% într-o secțiune a sublistei C; dacă contribuția personală pe nivelul de compensare 90% este mai mică decât 50% din cuantumul maxim de îndatorare, produsul va fi inclus pe sublista A;"

Conform RCP Emgality 120 mg soluție injectabilă: "Doza recomandată este de 120 mg galcanezumab, administrată injectabil, subcutanat, o dată pe lună, cu o doză de încărcare de 240 mg ca doză inițială."

Costul anual pentru cele 13 administrări este de 13 x 2 062,03 lei = 26 806,39 lei, iar costul mediu lunar este de 2 233,87 lei..

DC	Cost tratament lunar	Coplața pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Coplața pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplața pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut Octombrie 2023	Grad de îndatorare maxim (20% din salariul minim brut)	50% din gradul maxim de îndatorare
Emgality 120 mg	2 233,87 lei	1 787,10 lei	1 116,94 lei	223,39 lei	3 300 lei	660 lei	330 lei

Coplața pentru un nivel de compensare 90% (sublista A) reprezintă 223,39 lei, sumă ce se încadrează în 50% din gradul maxim de îndatorare.

Conform O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Galcanezumabum și DC Emgality 120 mg soluție injectabilă, pentru indicația de la punctul 1.9, întrunește punctajul de **incluere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări



sociale de sănătate, SUBLISTA A, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință.

8. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul DCI Galcanezumabum și DC Emgality 120 mg soluție injectabilă pentru indicația: "profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună."

Referințe bibliografice :

1. RCP EMGALITY (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230901160179/anx_160179_ro.pdf)
2. AVIZ HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191463/fr/emgality-galcanezumab)
3. AVIZ NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/ta659>)
4. AVIZ SMC (<https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/galcanezumab-emgality-full-smc2313/>)
5. Raport IQWiG (<https://www.iqwig.de/projekte/a19-28.html>)
6. AVIZ G-BA (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/>)
7. EPAR EMGALITY (https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/emgality-epar-public-assessment-report_en.pdf)
8. Ghidul ICHD-3 2022 (<https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2019/09/ICHD-3-Romanian-Translation.pdf>)
9. ORPHANET (<https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease.php?lng=EN>)
10. O.M.S. Nr. 861/2014, actualizat.
11. H.G. Nr. 720/2008 republicată
12. O.M.S. 2408/2023.

Raport finalizat la data de 16.10.2023

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu