



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: EPTINEZUMABUM

INDICAȚIE: profilaxia migrenei la adulți care au cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună

Data depunerii dosarului

07.06.2023

Numărul dosarului

17774

Puncte: 57





1. DATE GENERALE

1.1. DCI: Eptinezumabum

1.2. DC: Vyepti 100 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

1.3. Cod ATC: N02CD05

1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 24 ianuarie 2022

1.5. Deținătorul de APP: H. Lundbeck A/S, Danemarca

1.6. Tip DCI: nouă

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

Forma farmaceutică	concentrat pentru soluție perfuzabilă
Concentrație	100 mg
Calea de administrare	intravenoasă
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 flac. care conține conc. pt. sol. perf.

1.8. Preț conform O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat la data de 22.09.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	5.307,72 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	5.307,72 lei

1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Vyepti

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
VYEPTI este indicat pentru profilaxia migrenei la adulți care au cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună.	Doza recomandată este de 100 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, la interval de 12 săptămâni. Unii pacienți pot beneficia de o doză de 300 mg administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de 12 săptămâni	Durata medie a tratamentului nu este menționată.

PRECIZĂRI DETM

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Eptinezumabum pentru indicația „ VYEPTI este indicat pentru profilaxia migrenei la adulți care au cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună „, a propus aplicarea criteriilor de evaluare din tabelul nr. 4 din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

DETM consideră că aplicarea acestor criterii este adecvată, fiind în acord cu prevederile legislative ale O.M.S. nr. 861/2014 actualizat.

2. EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ

Eptinezumabul este un anticorp de tip imunoglobulină G1 (IgG1) recombinant umanizat care se leagă de formele α și β ale peptidei aferente genei calcitoninei (CGRP) cu afinitate picomolară redusă (4 și respectiv 3 pM Kd).

Eptinezumabul previne activarea receptorilor CGRP și prin urmare, cascada în aval a evenimentelor fiziologice asociate inițierii crizelor de migrenă. Eptinezumabul inhibă inflamația și vasodilatația neurogene mediate de α și β -CGRP.

Eptinezumabul este foarte selectiv ($> 100\ 000$ ori comparativ cu neuropeptidele asociate amilină, calcitonină, adrenomedulină și intermedină).

VYEPTI (eptinezumab) a fost evaluat pentru tratamentul preventiv al migrenei în două studii pivot controlate cu placebo: studiul PROMISE 1, care a fost efectuat la pacienți cu migrenă episodică (n=888) și studiul PROMISE 2 care a înrolat pacienți cu migrenă cronică (n=1 072). Pacienții înrolați aveau antecedente de migrenă (cu sau fără aură) de cel puțin 12 luni, conform criteriilor de diagnostic ale Clasificării Internaționale a Tulburărilor Cefalalgice. Studiul PROMISE 1 a fost un studiu cu grupuri paralele, efectuat în regim dublu-orb, controlat cu placebo, de evaluare a eficacității și siguranței VYEPTI pentru tratamentul de prevenție al migrenei episodice la adulți.

665 pacienți au fost randomizați în studiul PROMISE 1 pentru a li se administra fie medicație placebo (N=222), fie eptinezumab 100 mg (N=221) fie eptinezumab 300 mg (N=222) la interval de 12 săptămâni, timp de 48 săptămâni (4 perfuzii).

Migrena episodică a fost definită prin ≥ 4 și ≤ 14 zile cu cefalee, din care cel puțin 4 zile cu migrenă, apărute în fiecare perioadă de 28 zile din cele 3 luni anterioare selectării și confirmate în timpul perioadei inițiale. Pacienților li s-a permis în timpul studiului administrarea concomitentă de medicamente pentru faza acută a migrenei sau cefaleei, incluzând medicamente specifice pentru migrenă (adică triptani, derivați de ergotamină). Nu a fost permisă utilizarea în mod regulat (mai mult de 7 zile pe lună) a altor tratamente pentru prevenirea migrenei.

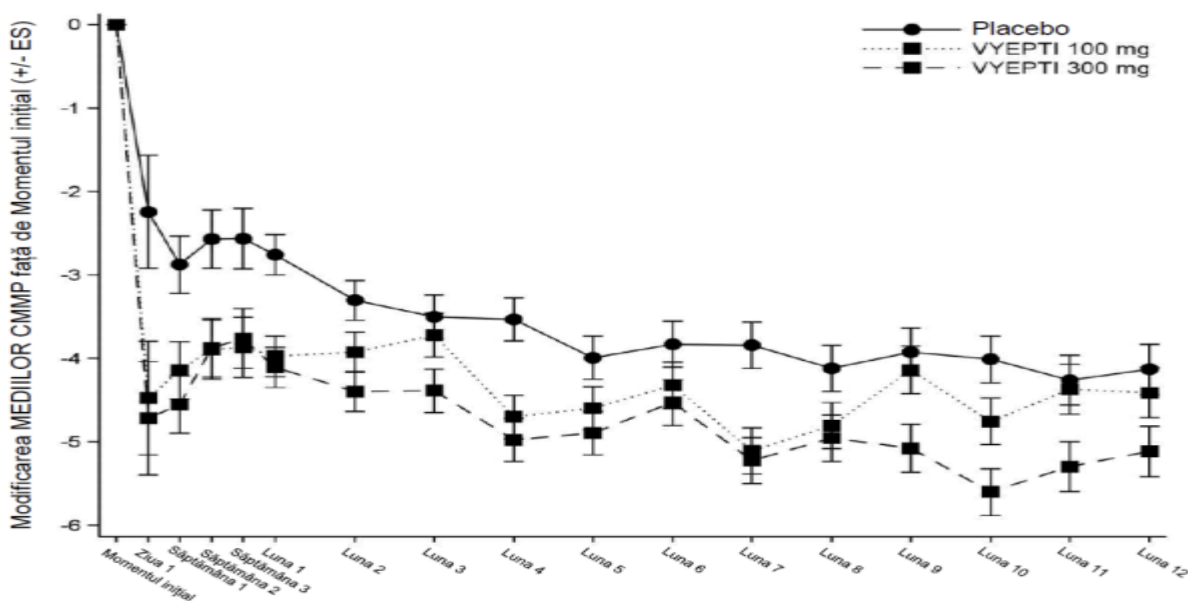
Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea față de momentul inițial a numărului mediu lunar de zile cu migrenă (MMD) în săptămânile 1-12.

Criteriile finale secundare importante au inclus rata de răspuns a migrenii $\geq 50\%$ și respectiv $\geq 75\%$, definite prin proporția de pacienți la care s-a obținut cel puțin reducerea procentuală specificată a numărului de zile de migrenă în săptămânile 1-12, o rată de răspuns al migrenii $\geq 75\%$ în săptămânile 1-4 și procentele de pacienți cu migrenă în ziua de după prima administrare (ziua 1).

Pacienții aveau o vârstă medie de 40 ani (interval: 18 până la 71 ani), 84% erau femei, iar 84% erau caucazieni. La momentul inițial, numărul mediu de zile de migrenă pe lună a fost de 8,6 și procentul pacienților cu migrenă într-o anumită zi a fost de 31%; ambele au fost similare în grupurile de tratament.

Reducerea numărului mediu lunar de zile cu migrenă față de placebo pentru ambele doze a fost observată începând cu prima zi după administrare

Figura 1 Modificările medii față de momentul inițial ale numărului lunar de zile cu migrenă în studiul PROMISE 1



CMMP = cele mai mici pătrate; VYEPTI = eptinezumab La fiecare moment specific, s-a utilizat o analiză ANCOVA, incluzând tratamentul și medicația profilactică drept factori și numărul de zile de migrenă la momentul inițial drept covariabilă continuă, pentru a estima modificarea medie față de momentul inițial.

Tabelul 1: Rezultatele privind criteriul principal final de evaluare a eficacității și criteriul secundar important în studiul PROMISE 1 (migrenă episodică)

	VYEPTI 100 mg N=221	VYEPTI 300 mg N=222	Placebo N=222
Monthly migraine days (MMD) – Weeks 1-12			
Baseline	8.7	8.6	8.4
Mean change	-3.9	-4.3	-3.2
Difference from placebo	-0.7	-1.1	
CI _{95%}	(-1.3, -0.1)	(-1.7, -0.5)	
<i>p</i> -value vs placebo	0.0182	0.0001	
≥75% MMD responders – Weeks 1-4			
Responders	30.8%	31.5%	20.3%
Difference from placebo	10.5%	11.3%	
<i>p</i> -value vs placebo	0.0112	0.0066	
≥75% MMD responders – Weeks 1-12			
Responders	22.2%	29.7%	16.2%
Difference from placebo	6.0%	13.5%	
<i>p</i> -value vs placebo	0.1126	0.0007	
≥50% MMD responders – Weeks 1-12			
Responders	49.8%	56.3%	37.4%
Difference from placebo	12.4%	18.9%	
<i>p</i> -value vs placebo	0.0085	0.0001	

Studiul PROMISE 2 a fost un studiu cu grupuri paralele, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, efectuat la nivel global, de evaluare a eficacității și siguranței VYEPTI pentru tratamentul de prevenție al migrenei cronice la adulți.

Au fost randomizați în total 1 072 pacienți, cărora li s-au administrat fie placebo (N=366), fie eptinezumab 100 mg (N=356) fie eptinezumab 300 mg (N=350) la interval de 12 săptămâni, timp de 24 săptămâni (2 perfuzii).

Migrena cronică a fost definită prin prezența a ≥ 15 până la ≤ 26 zile cu cefalee, dintre care ≥ 8 au fost evaluate drept zile cu migrenă în intervalul de 3 luni anterior selectării și confirmate în timpul perioadei de selectare de 28 zile. În timpul studiului, pacienților li s-a permis administrarea de medicamente cu rol terapeutic acut sau de prevenție pentru migrenă sau cefalee sau o schemă terapeutică stabilă consacrată.

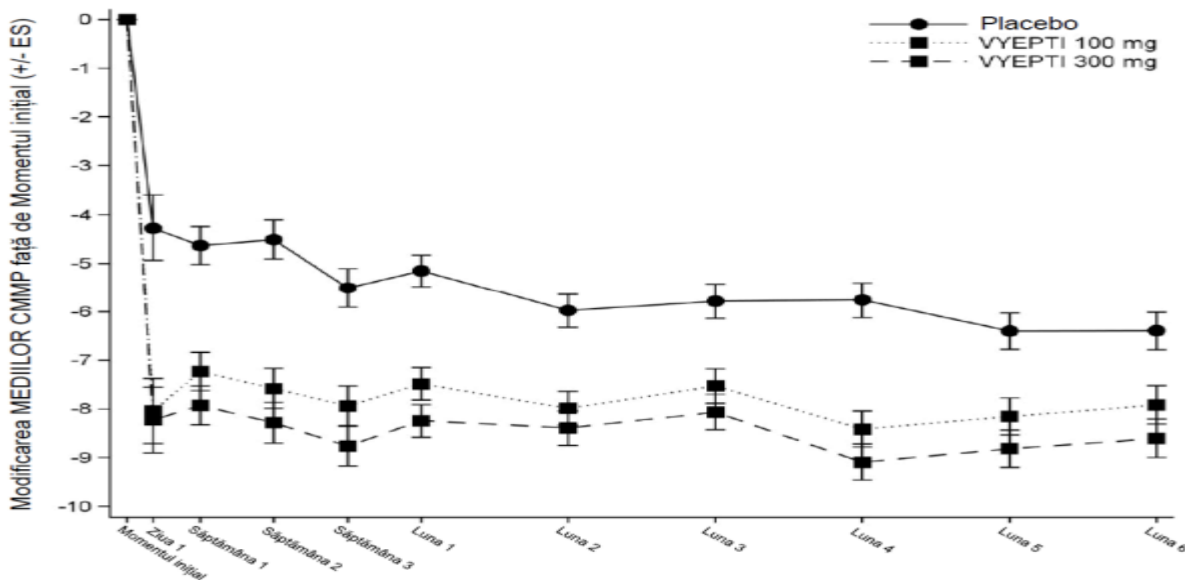
În populația de studiu a fost inclus un număr de 431 pacienți (40%) cu un diagnostic dublu de migrenă cronică și cefalee asociată suprautilizării de medicamente (asociată cu suprautilizarea de triptani, ergotamină sau asociere de analgezice > 10 zile/lună sau paracetamol, acid acetilsalicilic sau medicamente antiinflamatoare nesteroidiene ≥ 15 zile/lună), confirmat în timpul perioadei de selectare.

Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost reprezentat de modificarea față de momentul inițial a valorii medii a MMD în decursul săptămânilor 1-12.

Criteriile de evaluare secundare importante au inclus rata de răspuns a migrenei $\geq 50\%$ și rata de răspuns a migrenei $\geq 75\%$ definite drept proporția de pacienți la care s-a obținut reducerea procentuală specificată a numărului de zile de migrenă în săptămânile 1-12, rate de răspuns al migrenei $\geq 75\%$ în săptămânile 1-4, procentul de pacienți cu migrenă în ziua ulterioară administrării, reducerea prevalenței migrenei față de momentul inițial, până la săptămâna 4, modificarea față de momentul inițial a scorului total la Testul HIT-6 la săptămâna 12 (numai doza de 300 mg) și modificarea față de momentul inițial a numărului lunar de zile de utilizare de medicamente cu rol terapeutic acut, media în decursul săptămânilor 1-12 (numai pentru doza de 300 mg).

Media vârstei pacienților înrolați a fost de 41 de ani (interval: 18 până la 65 ani), 88% au fost femei, iar 91% au fost caucazieni. 41% dintre pacienți au utilizat concomitent medicamente cu rol de prevenție pentru migrenă. La momentul inițial, numărul mediu de zile de migrenă pe lună a fost de 16,1 și rata pacienților cu migrenă într-o anumită zi a fost de 57,6%. Aceste caracteristici au fost similare între grupurile de tratament.

Figura 2: Modificările medii față de momentul inițial ale numărului lunar de zile cu migrenă în studiul PROMISE 2



CMMP = cele mai mici pătrate; VYEPTI = eptinezumab La fiecare moment specific, s-a utilizat o analiză ANCOVA, incluzând tratamentul ca factor și numărul de zile de migrenă la momentul inițial drept covariabilă continuă, pentru a estima modificarea medie față de momentul inițial.

Tabulul 2: Rezultatele privind criteriul final principal de evaluare a eficacității

și criteriul secundar important în studiul PROMISE 2 (migrenă cronică)

	VYEPTI 100 mg N=356	VYEPTI 300 mg N=350	Placebo N=366
Monthly migraine days (MMD) – Weeks 1-12			
Baseline	16.1	16.1	16.2
Mean change	-7.7	-8.2	-5.6
Difference from placebo	-2.0	-2.6	
CI _{95%}	(-2.9, -1.2)	(-3.5, -1.7)	
<i>p</i> -value vs placebo	< 0.0001	< 0.0001	
≥75% MMD responders – Weeks 1-4			
Responders	30.9%	36.9%	15.6%
Difference from placebo	15.3%	21.3%	
<i>p</i> -value vs placebo	< 0.0001	< 0.0001	
≥75% MMD responders – Weeks 1-12			
Responders	26.7%	33.1%	15.0%
Difference from placebo	11.7%	18.1%	
<i>p</i> -value vs placebo	0.0001	< 0.0001	
≥50% MMD responders – Weeks 1-12			
Responders	57.6%	61.4%	39.3%
Difference from placebo	18.2%	22.1%	
<i>p</i> -value vs placebo	< 0.0001	< 0.0001	
HIT-6 score – Week 12^a			
Baseline	65.0	65.1	64.8
Mean change	-6.2	-7.3	-4.5
Difference from placebo	-1.7	-2.9	
CI _{95%}	(-2.8, -0.7)	(-3.9, -1.8)	
<i>p</i> -value vs placebo	0.0010	< 0.0001	
Days per month with acute medication use – Weeks 1-12^{a,b}			
Baseline	6.6	6.7	6.2
Mean change	-3.3	-3.5	-1.9
Difference from placebo	-1.2	-1.4	
CI _{95%}	(-1.7, -0.7)	(-1.9, -0.9)	
<i>p</i> -value vs placebo	< 0.0001	< 0.0001	

^a The endpoint for the 100 mg dose was not a pre-specified key secondary endpoint.

^b A baseline was the average over the 28-day screening period prior to receiving treatment

La 431 (40%) de pacienți diagnosticați cu cefalee din cauza suprautilizării de medicamente în studiul PROMISE-2, modificarea medie față de momentul inițial a MMD (săptămâni 1-12) a fost de:

- 8,4 zile pentru VYEPTI 100 mg,
- 8,6 zile pentru VYEPTI 300 mg
- 5,4 zile pentru placebo (diferența medie față de placebo de -3,0 zile și -3,2 zile pentru doza de 100 mg și respectiv, doza de 300 mg).



PREVAIL: studiu pe termen lung

Doza de VYEPTI 300 mg a fost administrată la interval de 12 săptămâni prin perfuzie i.v. timp de până la 96 săptămâni la 128 pacienți cu migrenă cronică.

Obiectivul principal a fost evaluarea siguranței pe termen lung după administrarea de doze repetate de VYEPTI.

Obiectivele secundare au inclus: caracterizarea profilurilor de farmacocinetică și imunogenitate pentru VYEPTI și evaluarea efectului terapeutic al VYEPTI asupra migrenei și evaluarea calității vieții raportată de pacienți, incluzând Testul impactului cefaleei (HIT-6).

Media vârstei pacienților înrolați în acest studiu a fost de 41,5 ani (interval: 18 până la 65 ani), 85% au fost femei, 95% au fost caucazieni și 36% dintre pacienți au primit medicație concomitentă de prevenție pentru migrenă. Numărul mediu de zile cu migrenă într-o perioadă de 28 zile în cele 3 luni precedente selectării a fost de 14,1 zile.

În total, 100 pacienți (78,1%) au finalizat studiul (săptămâna 104). Pacienții erau afectați sever la momentul inițial, cu o valoare medie totală a HIT-6 de 65. Modificarea medie față de momentul inițial până la săptămâna 104 a fost de -9,7 ($p < 0,0001$).

Profilul de siguranță a fost în concordanță cu profilurile de siguranță observate în studiile randomizate, controlate cu placebo și s-a observat un efect susținut asupra rezultatelor relevante pentru pacienți, timp de până la 96 săptămâni.

Peste 2 000 pacienți au fost tratați cu VYEPTI în studiile clinice. Dintre aceștia, aproximativ 1 000 pacienți au fost expuși la această terapie timp de 48 săptămâni (patru doze). Cele mai frecvente reacții adverse au fost rinofaringita și hipersensibilitatea. Cele mai multe reacții de hipersensibilitate au apărut în timpul perfuziei și nu au fost grave. Evenimentele adverse la nivelul locului de administrare a perfuziei au apărut rar și în proporții similare la pacienții cărora li s-a administrat VYEPTI și la cei cărora li s-a administrat placebo ($< 2\%$), fără nicio relație aparentă cu doza de VYEPTI. Evenimentul advers la nivelul locului de administrare a perfuziei care a apărut cel mai frecvent a fost extravazarea la locul de administrare a perfuziei, care a apărut la $< 1\%$ dintre pacienții cărora li s-au administrat VYEPTI și placebo.

Rinofaringita s-a manifestat la aproximativ 8% dintre pacienții în cazul administrării dozei de 300 mg, la 6% dintre pacienții în cazul administrării dozei de 100 mg și la 6% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în studiile PROMISE 1 și PROMISE 2. Rinofaringita a fost mai frecventă după administrarea primei doze de VYEPTI, pentru orice valoare a dozei. Incidența a scăzut în mod notabil la administrarea dozele următoare și a rămas destul de stabilă ulterior.



S-au raportat reacții de hipersensibilitate grave, incluzând reacții anafilactice, acestea putând apărea în decurs de câteva minute după administrarea perfuziei. Reacțiile anafilactice raportate au inclus simptome de hipotensiune arterială și dificultăți respiratorii și au dus la oprirea administrării VYEPTI.

S-au raportat și alte reacții de hipersensibilitate, incluzând angioedem, urticarie, hiperemie facială tranzitorie, erupție cutanată tranzitorie la aproximativ 4% dintre pacienții în cazul administrării dozei de 300 mg, la 3% dintre pacienții în cazul administrării dozei de 100 mg și la 1% dintre pacienții la care s-a administrat placebo în studiile PROMISE 1 și PROMISE 2.

Alte simptome raportate în asociere cu perfuzia de eptinezumab includ simptome respiratorii (congestie nazală, rinoree, iritație faringiană, tuse, strănut, dispnee) și fatigabilitate.

Cele mai multe dintre aceste evenimente nu au fost grave și au fost de natură tranzitorie.

Aproximativ 3% dintre pacienții cărora li s-a administrat eptinezumab și 2% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo în studiile clinice au manifestat fatigabilitate. Fatigabilitatea a fost cea mai frecventă în ziua primei perfuzii. După prima săptămână și la perfuziile următoare, fatigabilitate a fost raportată la incidente mai scăzute, iar incidentele au fost comparabile cu cele obținute la pacienții care au fost tratați cu placebo.

În studiile clinice PROMISE 1 (până la 56 săptămâni) și PROMISE 2 (până la 32 săptămâni), incidența anticorpilor anti-eptinezumab în cadrul ambelor studii a fost de 18% (105/579) și de 20% (115/574) la pacienții cărora li s-au administrat doza de 100 mg și respectiv, doza de 300 mg la interval de 12 săptămâni.

În ambele studii, incidența anticorpilor anti-eptinezumab a atins nivelul maxim în săptămâna 24, iar ulterior a demonstrat o scădere stabilă, chiar și după administrarea ulterioară a dozelor la interval de 12 săptămâni.

Incidența anticorpilor neutralizanți în ambele studii a fost de 8,3% (48/579) și de 6,1 (35/574) pentru grupurile de tratament cu doza de 100 mg și respectiv, doza de 300 mg.

În cadrul studiului PREVAIL efectuat în regim deschis (până la 96 săptămâni de tratament cu doza de VYEPTI 300 mg la interval de 12 săptămâni), la 18% (23/128) dintre pacienți au apărut anticorpi anti-eptinezumab, cu o incidență generală a anticorpilor neutralizanți de 7% (9/128).

5,3% dintre pacienți au prezentat rezultate pozitive pentru AAM la săptămâna 48, 4% prezentau rezultate pozitive pentru AAM la săptămâna 72 și toți pacienții, cu excepția unui pacient pierdut din urmărire, au prezentat rezultate negative pentru AAM la săptămâna 104 (ultima evaluare din cadrul studiului).

În studiile clinice, concentrațiile plasmatiche minime de eptinezumab au fost mai reduse la pacienții la care au apărut anticorpi anti-eptinezumab. Nu au existat dovezi de impact privind apariția anticorpilor anti-eptinezumab asupra eficacității sau siguranței în studiile clinice.

3. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

3.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic

Haute Autorité de Santé (HAS)

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța, a fost publicat la data de 09 noiembrie 2022 raportul de evaluare a medicamentului Vyepti pentru indicația amintită la punctul 1.9. Conform raportului de evaluare a medicamentului cu DCI Eptinezumabum, Comisia pentru Transparență a decis acordarea unui **beneficiu terapeutic important** pentru tratamentul preventiv al migrenei la **pacienții cu migrenă severă cu cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care au eșuat la cel puțin două tratamente profilactice și care nu prezintă boli cardiovasculare (pacienți care au avut infarct miocardic, accident vascular cerebral, accident ischemic tranzitor, angină instabilă sau coronariană, greșa bypass arterial)** conform avizului datat 5 octombrie 2022.

Rezultatele studiilor clinice evaluate de către Comisia pentru Transparență, care au stat la baza avizului favorabil rambursării tehnologiei Vyepti au fost: studiul cu protocol DELIVER, PROMISE-1 (migrenă episodică), PROMISE-2 (migrenă cronică) și PREVAIL (migrenă cronică).

Detalii privind studiile clinice PROMISE-1, PROMISE-2 și PREVAIL sunt prezentate la secțiunea 2 intitulată EFICACITATE ȘI SIGURANȚĂ., din cadrul acestui raport.

Referitor la studiul clinic DELIVER precizăm că acesta a fost un studiu de fază IIIb, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat, cu braț de control placebo. Codul alocat acestui studiu pe site-ul clinicaltrials.gov este NCT04418765. Obiectivul principal al studiului a fost demonstrarea superiorității terapiei cu eptinezumab comparativ cu placebo la pacienți adulți cu migrene (episodice și cronice) care prezentau eșec la 2-4 tratamente profilactice anterioare. Randomizarea pacienților a fost stratificată în funcție de țara de proveniență și de numărul de zile cu cefalee, respectiv ≤ 14 zile sau > 14 zile.

Principalele criterii de includere în studiu au fost:

- pacient cu vârsta cuprinsă între 18 și 75 de ani inclusiv
- diagnosticul migrenei în acord cu criteriile Clasificării Internaționale a Cefaleei, Ediția a III-a a Societății Internaționale de Cefalee
- pacient cu diagnostic de migrenă stabilit la o vârstă ≤ 50 de ani
- pacient cu antecedente de migrenă episodică sau cronică de cel puțin 12 luni
- pacient cu ≥ 4 zile cu migrenă pe lună în fiecare lună în ultimele 3 luni
- caracteristicile migrenei în timpul fazei de selecție de 28 de zile:
 - > 14 zile de cefalee, inclusiv ≥ 8 zile de migrenă pentru pacienții cu migrenă cronică
 - ≤ 14 zile de cefalee, inclusiv ≥ 4 zile de migrenă pentru pacienții cu migrenă episodică



– Eșecul documentat al tratamentului în ultimii 10 ani, cu 2 până la 4 dintre următoarele tratamente profilactice pentru migrenă:

- propranolol/metoprolol,
 - topiramat,
 - amitriptilină,
 - flunarizină,
 - candesartan,
 - valproat/divalproex,
 - toxină botulină A/B (în caz de migrenă cronică)
- și eșecul a 2 dintre următoarele tratamente, inclusiv cel puțin un eșec legat de eficacitatea insuficientă:
- topiramat, amitriptilină,
 - flunarizină, candesartan
 - propranolol/metoprolol.

Principalele criterii de non-includere în studiu au fost:

- eșecul tratamentului anti-CGRP
- eșecul tratamentului cu valproat/divalproex sau toxină botulină A/B și care nu este ultimul tratament profilactic primit înainte de includere
- diagnosticul unor afecțiuni temporo-mandibulare acute sau active
- antecedente sau diagnostic de: cefalee tensională cronică, cefalee hipnică, cefalee în cluster, hemicrania continuă, cefalee zilnică de novo persistentă sau subtipuri de migrenă, cum ar fi migrenă hemiplegică (sporadică și familială), migrenă oftalmoplegică și migrenă cu tulburări neurologice care nu sunt tipice unei migrene cu aură (diplopie, conștiență alterată sau de lungă durată)
- antecedente de boli cardiovasculare, ischemie vasculară sau evenimente tromboembolice semnificative clinic (accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă sau embolie pulmonară).

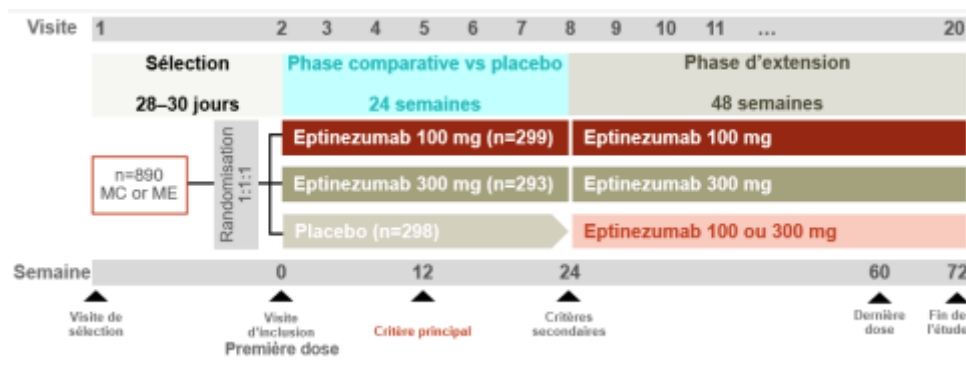
Studiul a inclus 3 faze:

- o fază de selecție de 28 de zile,
- o fază de tratament dublu-orb, controlată cu placebo, cu durata de 24 de săptămâni,
- o fază de extensie de 48 de săptămâni (în desfășurare).

Schema studiului este ilustrată în figura următoare.



Figura nr. 3. Studiul clinic DELIVER



În timpul fazei de tratament, pacienții au fost randomizați (raport de alocare 1:1:1) pentru a primi:

- eptinezumab 100 mg: eptinezumab în doză de 100 mg, administrat intravenos (iv) timp de 30 de minute, la fiecare 12 săptămâni timp de 24 de săptămâni,
- eptinezumab 300 mg: eptinezumab în doză de 300 mg, administrat intravenos (iv) timp de 30 de minute, la fiecare 12 săptămâni timp de 24 de săptămâni
- placebo (NaCl 0,9%) administrat iv, la fiecare 12 săptămâni timp de 24 de săptămâni.

În timpul fazei de extensie, pacienții au fost randomizați (raport de alocare 1:1) pentru a primi eptinezumab 100 mg sau 300 mg.

Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de variația medie a numărului de zile cu migrenă pe lună între momentul inițial de la includere și perioada de 12 săptămâni (săptămânile 1-12).

Criteriile secundare de evaluare au fost:

- Rata de răspuns $\geq 50\%$ (săptămânile 1-12), definită de proporția de pacienți care prezintă o reducere cu cel puțin 50% a numărului de zile de migrenă între includere și perioada de 12 săptămâni (săptămânile 1-12),
- Rata de răspuns $\geq 75\%$ (săptămânile 1-12), definită de proporția de pacienți care prezintă o reducere cu cel puțin 75% a numărului de zile de migrenă pe lună între includere și perioada de 12 săptămâni (săptămânile 1-12),
- variația medie a numărului de zile de migrenă pe lună între includere și perioada de 12 săptămâni, după a 2-a administrare (săptămânile 13-24),
- variația scorului mediu de impact al migrenei HIT-6 (impactul cefaleei -test) între includere și săptămâna

12.

892 de pacienți au fost randomizați, dintre care 299 de pacienți au fost alocați în grupul placebo, 299 de pacienți au fost alocați în grupul de eptinezumab 100 mg și 294 de pacienți au fost alocați în grupul de eptinezumab 300 mg.

891 pacienții au primit cel puțin o doză de tratament, corespunzătoare populației analizate care prezentau set complet de analiză, dintre care 298 de pacienți erau alocați în grupul placebo, 299 de pacienți în grupul de eptinezumab 100 mg și 294 de pacienți în grupul de eptinezumab 300 mg.

Caracteristicile pacienților sunt prezentate în tabelul următor.

Tabel nr. 3 Caracteristicile pacienților din studiul DELIVER

	Eptinezumab 300 mg (N=293)	Eptinezumab 100 mg (N=299)	Placebo (N=298)	Total (N=890)
Caracteristicile bolii				
Numărul mediu de zile cu migrenă pe lună, n (%)				
< 14 zile	169 (57,7)	176 (58,9)	172 (57,7)	517 (58,1)
≥ 14 zile	124 (42,3)	123 (41,1)	126 (42,3)	373 (41,9)
Tipuri de migrenă, n (%)				
Migrenă episodică	186 (63,5)	176 (58,9)	173 (58,1)	535 (60,1)
Migrenă cronică	107 (36,5)	123 (41,1)	125 (41,9)	355 (39,9)
Numărul de zile pe lună cu cefalee				
Media	14,4 (5,4)	14,5 (5,6)	14,5 (5,8)	14,5 (5,6)
Numărul de zile pe lună cu migrenă				
Media	13,7 (5,4)	13,8 (5,6)	13,9 (5,7)	13,8 (5,6)
Numărul de zile pe lună cu tratament pentru crize migrenoase				
Media	11,0 (5,3)	11,2 (5,5)	11,2 (5,9)	11,1 (5,6)
Scor HIT-6				
Media	66,5 (4,4)	66,6 (4,7)	66,2 (4,4)	-
Eșec la terapii profilactice anterioare				
Principalele terapii anterioare administrate, n (%)				
Amitriptyline	173 (59,0)	159 (53,2)	174 (58,4)	506 (56,9)
Toxine botulinique A	11 (3,8)	8 (2,7)	12 (4,0)	31 (3,5)
Candésartan	18 (6,1)	20 (6,7)	19 (6,4)	57 (6,4)
Flunarizine	101 (34,5)	122 (40,8)	109 (36,6)	332 (37,3)
Métoprolol	70 (23,9)	90 (30,1)	80 (26,8)	240 (27,0)
Propranolol	95 (32,4)	95 (31,8)	112 (37,6)	302 (33,9)
Topiramate	217 (74,1)	207 (69,2)	209 (70,1)	633 (71,1)
Valproate	27 (9,2)	29 (9,7)	26 (8,7)	82 (9,2)

Motivul eșecului. n (%)

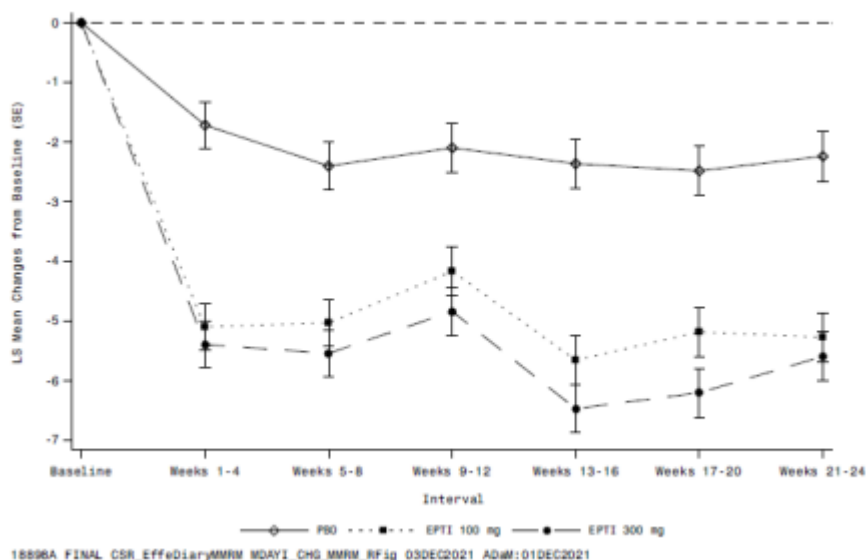
Contraindicație	7 (2,4)	12 (4,0)	9 (3,0)	28 (3,1)
Lipsa eficacității	293 (100)	298 (99,7)	298 (100)	889 (99,9)
Toleranța	162 (55,3)	171 (57,2)	161 (54,0)	494 (55,5)
Numărul de linii de tratament la care s-a înregistrat eșec, n (%)				
0	0	1 (0,3)	0	1 (0,1)
1	1 (0,3)	0	1 (0,3)	2 (0,2)
2	180 (60,4)	187 (62,5)	183 (62,5)	550 (61,8)
3	90 (30,2)	92 (30,8)	95 (32,4)	277 (31,1)
4	27 (9,1)	19 (6,4)	14 (4,8)	60 (6,7)

Superioritatea eptinezumab 100 mg și 300 mg a fost demonstrată față de placebo în ceea ce privește variația medie a numărului de zile cu migrenă pe lună între includere și perioada de 12 săptămâni (săptămânile 1-12):

– eptinezumab 100 mg față de placebo: variația medie (SD) de -4,8 (0,4) zile față de -2,1 (0,4) zile, rezultând o diferență medie de -2,7 zile; 95% CI [-3,4; -2,0], $p < 0,0001$,

– eptinezumab 300 mg față de placebo: variația medie (SD) de -5,3 (0,4) zile față de -2,1 (0,4) zile; rezultând o diferență medie de -3,2 zile; 95% CI [-3,9; -2,5], $p < 0,0001$.

Figura nr. 4. Variația numărului de zile de migrenă pe lună între includere și perioada de 12 săptămâni (săptămânile 1-12) (populația FAS– studiu DELIVER)



Superioritatea eptinezumabului la doze de 100 mg și 300 mg a fost demonstrată în comparație cu placebo la toate obiectivele secundare ajustate și anume:

– Rata de răspuns $\geq 50\%$ (săptămânile 1-12):

- Eptinezumab 100 mg față de placebo: 42,1% față de 13,1% OR: 4,91; 95% CI [3,29; 7,47], $p < 0,0001$
- Eptinezumab 300 mg față de placebo: 49,5% față de 13,1%, OR: 6,58; 95% CI [4,41; 10,01], $p < 0,0001$

– Rata de răspuns $\geq 75\%$ (săptămânile 1-12):

- Eptinezumab 100 mg față de placebo: 15,7% față de 2,0%, OR: 9,19; 95% CI [4,16; 24,35], $p < 0,0001$
- Eptinezumab 300 mg versus placebo: 18,8% versus 2,0%, OR: 11,43; 95% CI [5,22; 30,15], $p < 0,0001$

– Variația medie a numărului de zile de migrenă pe lună între includere și perioada de 12 săptămâni după a doua administrare (săptămânile 13-24):

- Eptinezumab 100 mg versus placebo: -5,4 (0,4) față de -2,4 (0,4) zile, diferență medie: -3,0 zile; 95% CI [-3,8; -2,2], $p < 0,0001$
- Eptinezumab 300 mg versus placebo: -6,1 (0,4) față de -2,4 (0,4) zile, diferență medie: -3,7 zile; 95% CI [-4,5; -3,0], $p < 0,0001$

– Variația medie a scorului de impact al migrenei HIT-6 între momentul inițial și săptămâna 12:

- Eptinezumab 100 mg versus placebo: -6,9 (0,6) versus -3,1 (0,6), diferența medie: - 3,8; 95% CI [-5,0; -2,5], $p < 0,0001$
- Eptinezumab 300 mg versus placebo: -8,5 (0,6) versus -3,1 (0,6), diferența medie: - 5,4; 95% CI [-6,7; -4,2], $p < 0,0001$.

Tabel nr.4. Rezultatele privind criteriile secundare de evaluare ajustate - studiul DELIVER

	Eptinezumab 300 mg (N=293)	Eptinezumab 100 mg (N=299)	Placebo (N=298)
Rata de răspuns $\geq 50\%$ (saptamani 1-12)			
%	49,5	42,1	13,1
OR	6,58	4,91	-
IC95%	[4,41 ; 10,01]	[3,29 ; 7,47]	-
p	<0,0001	<0,0001	-
Rata de răspuns $\geq 75\%$ (saptamani 1-12)			
%	18,8	15,7	2,0
OR	11,43	9,19	-
IC95%	[5,22 ; 30,15]	[4,16 ; 24,35]	-
p	<0,0001	<0,0001	-

Variația medie a numărului de zile de migrenă între includere și perioada de 12 săptămâni după a doua administrare (săptămânile 13-24)

	Eptinezumab 300 mg (N=293)	Eptinezumab 100 mg (N=299)	Placebo (N=298)
Media	-6,1 (0,39)	-5,4 (0,39)	-2,4 (0,39)
Diferența medie versus placebo	-3,7	-3,0	-
IC95%	[-4,5 ; -3,0]	[-3,8 ; -2,2]	-
p	<0,0001	<0,0001	-

Variația medie a scorului de impact al migrenei HIT-6 de la momentul inițial la săptămâna 12

	Eptinezumab 300 mg (N=293)	Eptinezumab 100 mg (N=299)	Placebo (N=298)
Media	-8,5 (0,60)	-6,9 (0,61)	-3,1 (0,61)
Diferența medie versus placebo	-5,4	-3,8	-
IC95%	[-6,7 ; -4,2]	[-5,0 ; -2,5]	-
P	<0,0001	<0,0001	-

Medicamentele comparator pentru tehnologia Vyepti validate de către experții francezi au fost:

1. pizotifen
2. oxetoronă fumarat
3. flunarizină
4. amitriptylină
5. rimegepant
6. galcanezumab
7. erenumab
8. fremanezumab
9. toxină botulinică de tip A.

Având în vedere următoarele aspecte:

- gravitatea afecțiunii și prevalența migrenei
- necesitatea medicală parțial acoperită în situațiile de migrenă severă (≥ 8 zile de migrenă pe lună) după eșecul a cel puțin două tratamente profilactice, respectiv necesitatea de opțiuni terapeutice care să poată fi utilizate ca terapie de fond și care să fie mult mai eficiente și cu mai puține efecte adverse,
- date de siguranță aferente eptinezumabului obținute pe termen scurt, inclusiv reacții anafilactice raportate
- incertitudini cu privire la siguranța pe termen lung a terapiei cu eptinezumab, în special în ceea ce privește riscurile cardiovasculare într-un context în care pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din studii,
- absența unui răspuns suplimentar la nevoia identificată:
 - superioritatea eptinezumabului demonstrată numai față de placebo în migrena episodică și cronică, în principal la pacienți adulți cu eșec la cel puțin 2 tratamente profilactice, demonstrând un efect moderat;

- absența unui impact suplimentar în ceea ce privește calitatea vieții, având în vedere datele obținute doar comparativ cu placebo, la pacienții care au eșuat la 2 până la 4 tratamente profilactice;
- absența demonstrării unui impact asupra managementului migrenei;

Comisia pentru Transparență a concluzionat că raportul eficacitate/efecte adverse aferent medicamentului VYEPTI (eptinezumab) este semnificativ în cazul pacienților adulți fără boli cardiovasculare cu cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care au eșuat la cel puțin două tratamente profilactice administrate pentru prevenția migrenei.

Nivelul de rambursare propus pentru Vyepti a fost de 65%.

3.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

National Institute of Health and Care Excellence (NICE)

Tehnologia VYEPTI a fost evaluată de către experții NICE ca terapie pentru prevenția migrenei la adulți, conform raportului ta 871, publicat la data de 1 martie 2023 pe site-ul institutului. Avizul favorabil rambursării a fost condiționat de îndeplinirea a 2 cerințe privind caracteristicile pacienților eligibili și a unei cerințe privind aspectul comercial. Acestea au fost următoarele:

- pacienți care prezintă ≥ 4 zile cu migrenă pe lună;
- pacienți care au prezentat eșec la cel puțin 3 tratamente profilactice pentru migrenă;
- compania furnizează acest medicament, respectând acordul comercial prestabilit.

Conform raportului de evaluare, după 12 săptămâni de tratament, administrarea de eptinezumab poate fi întreruptă, în următoarele situații:

1. în migrena episodică (mai puțin de 15 zile cu cefalee pe lună), în care frecvența episoadelor migrenoase nu a fost redusă cu cel puțin 50%;
2. în migrena cronică (15 zile cu cefalee pe lună sau mai multe, cu cel puțin 8 episoade dintre acestea, având caracteristici de migrenă) în care frecvența episoadelor migrenoase nu a fost redusă cu cel puțin 30%.

Dintre tratamentele aprobate în Regatul Unit pentru prevenția migrenelor cronice sau episodice fac parte erenumab, fremanezumab și galcanezumab care sunt recomandate pentru pacienții care nu au răspuns la cel puțin 3 tratamente medicamentoase preventive cu administrare orală. Toate aceste medicamente sunt administrate sub formă de injecții subcutanate.

Eptinezumab, inhibitor CGRP reprezintă o altă opțiune de tratament care acționează într-un mod similar cu medicamentele amintite, dar este administrat în spital sub formă de perfuzie intravenoasă, la interval de 12 săptămâni.

Cele 3 medicamente enumerate reprezintă în opinia Comitetului de evaluare comparatori pentru eptinezumab.



Nu există studii clinice care să compare direct eptinezumab cu erenumab, fremanezumab sau galcanezumab. Însă, există indicii că eptinezumab ar acționa la fel de bine ca tratamentele amintite, conform unei comparații indirecte efectuate.

Dpdv al costurilor, experții britanici concuzionează că eptinezumab are costuri și beneficii generale pentru sănătate similare cu erenumab, fremanezumab și galcanezumab. Prin urmare eptinezumab este recomandat pentru prevenția migrenei pentru aceeași categorie de pacienți pentru care sunt recomandate tratamentele amintite.

În opinia clinicienilor din Regatul Unit, eptinezumab este rezervat pacienților cu episoade de migrenă severă sau care nu pot utiliza alți inhibitori CGRP care au administrare subcutanată. În această categorie de pacienți sunt incluși pacienți care nu își pot administra singuri injecțiile subcutanate.

Evaluarea tehnologiei VYEPTI s-a efectuat pe baza rezultatelor obținute în studiile clinice DELIVER, PROMISE-1 și PROMISE-2 și PREVAIL.

[Scottish Medicines Consortium \(SMC\)](#)

Medicamentul Vyepti cu indicația menționată la punctul 1.9 a primit aviz favorabil rambursării în Scoția, dar în regim restricționat. Rambursarea acestei tehnologii este limitată la pacienții cu migrene episodice sau cronice care au prezentat eșec la 3 sau mai multe terapii profilactice pentru migrenă. Documentul publicat pe site-ul scoțian nu reprezintă un raport de evaluare.

[Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen \(IQWiG\)](#)

Pe site-ul institutului german IQWiG este publicat raportul de evaluare a medicamentului Vyepti ca profilaxie pentru migrenă. Raportul are nr. A22-95 și este datat 23 noiembrie 2022. Conform raportului, experții germani au identificat 2 populații de pacienți acoeprite de indicația menționată în RCP Vyepti. Acestea sunt:

1. pacienți adulți care nu au fost tratați anterior, precum și pacienți tratați care prezentau cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună și care sunt candidați pentru profilaxia convențională a migrenei
2. pacienți adulți cu cel puțin 4 zile de migrenă per lună care nu răspund la, sau nu sunt candidați pentru, sau nu tolerează niciunul dintre următoarele tratamente sau clase de medicamente: metoprolol, propranolol, flunarizină, topiramă, amitriptilină, Clostridium toxină botulinică de tip A.

Pentru aceste categorii de pacienți au fost identificate următoarele terapii comparator:

1. metoprolol sau propranolol sau flunarizina sau topiramă sau amitriptilina sau toxina Clostridium botulinum de tip A, ținând cont de aprobarea și terapia anterioară (pentru prima categorie de pacienți menționată anterior);
2. erenumab sau fremanezumab sau galcanezumab (pentru cea de-a doua categorie de pacienți amintită).



Rezultatele următoarelor studii clinice au fost luate în considerare pentru evaluarea tehnologiei Vyepti: DELIVER (Eptinezumab vs. placebo) și FOCUS (Fremanezumab vs. placebo).

Conform analizei efectuate de către IQWIG, eptinezumab nu prezintă niciun beneficiu adițional față de medicamentele comparator care au fost validate de către G-BA și care sunt menționate anterior.

În raportul IQWIG se menționează că G-BA decide existența unui beneficiu adițional adus de tehnologia Vyepti.

der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)

Pe site-ul Comitetului Federal german este publicată rezoluția privind rambursarea tehnologiei Vyepti ca profilaxie pentru migrenă, datată 16 februarie 2023.

Conform acestui document, terapia cu Vyepti nu aduce niciun beneficiu adițional comparativ cu medicamentele validate ca fiind comparatori pentru cele 2 categorii de pacienți.

4. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI EPTINEZUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Eptinezumabum este rambursat în Marea Britanie și 7 state membre ale UE pentru indicația supusă prezentei evaluări. Acestea sunt reprezentate de: Austria, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Spania, Suedia.

5. COSTUL TERAPIEI

Comparatorul propus de către solicitant are DCI Galcanezumabum și DC Emgality 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut.

Acest medicament este inclus în Listă, fiind poziționat în cadrul Sublistei A,, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință,,.

DCI Galcanezumabum are adnotat simbolul „**”, aferent terapiilor care se efectuează pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății, precum și simbolul „„”, aferent terapiilor care se efectuează în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul pentru medicamentul Galcanezumabum este redat în O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 31.05.2023. Acesta este prezentat în cele ce urmează.



„ Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM*)

**) Introdus prin O. nr. 3.723/1.004/2022 de la data de 20 decembrie 2022.*

I. Definiția afecțiunii

Migrena este una dintre cele mai debilitante boli neurologice la nivel mondial. Migrena se manifestă clinic ca atacuri recurente de cefalee cu o localizare hemicranică, asociată cu semne vegetative ce afectează calitatea vieții pacienților.

La aproximativ o treime dintre persoanele cu migrenă, cefaleea este uneori sau întotdeauna precedată sau însoțită de tulburări neurologice tranzitorii, denumite aură migrenoasă. Mai mult, o minoritate dintre cei afectați dezvoltă migrenă cronică, în care atacurile devin foarte frecvente.

Criteriile de diagnostic ale migrenei sunt definite de către ICHD-3 "The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalgia 2018, 38 (1); 1- 211").

Migrena episodică (ME) se caracterizează prin dureri de cap care apar în mai puțin de 15 zile pe lună.

Migrena cronică (MC) este definită ca "dureri de cap pe cel puțin 15 zile pe lună timp de cel puțin 3 luni, cu caracteristicile migrenei pe cel puțin 8 zile pe lună".

II. Indicația (face obiectul unui contract cost volum):

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

III. Doze și mod de administrare

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.

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.

IV. Criterii de includere a pacienților în tratament

Pacienți adulți care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună

Conform recomandărilor European Headache Federation Guidelines 2022: la pacienții cu migrenă episodică sau cronică, care au indicație de medicație de prevenție se recomandă utilizarea anticorpilor monoclonali (mab) care vizează calcitonin gene related peptid (CGRP) anti-CGPR ca medicație de primă intenție, clasă terapeutică din care face parte galcanezumab.

V. Criterii de excludere a pacienților din tratament

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții

Lipsa răspunsului la tratament

VI. Evaluarea tratamentului

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.

VII. Monitorizarea menținerii țintei terapeutice

Dacă medicul curant consideră necesar tratamentul trebuie continuat atât timp cât este nevoie, fără întrerupere.

• *În cazul pacienților cu migrenă care întrerup tratamentul, se poate reîncepe tratamentul cu galcanezumab dacă migrena se agravează după oprirea medicației cu galcanezumab*

• *În cazul pacienților cu migrenă și utilizarea excesivă a medicamentelor - Medication overuse (MO), recomandările EHF 2022 sugerează oferirea galcanezumab*

VIII. Prescriptori: *tratamentul se inițiază și se continuă de medici din specialitatea neurologie.,,*



Având în vedere prevederile O.M.S. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare:

➤ *Anexa nr.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;

➤ *Anexa nr.2, capitolul I, litera A, pct.23, NOTĂ:*

1. Costul terapiei - prețul total al DCI calculat la nivel de preț cu amănuntul maximal cu TVA, prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării sau aprobat de către Ministerul Sănătății, conform avizului intern de preț cu valoarea aprobată, eliberat de către Ministerul Sănătății la data evaluării, în funcție de dozele și durata administrării prevăzute în RCP, pentru un an calendaristic, per pacient. Costul terapiei se face pe doza recomandată a comparatorului care are aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional ca medicamentul evaluat, iar, în cazul în care există pe piață atât medicamentul inovator, cât și genericele pentru comparatorul ales, respectiv atât medicamentul biologic, cât și biosimilarul acestuia, costul terapiei se face raportat la medicamentul generic/biosimilar cu cel mai mic preț cu amănuntul maximal cu TVA prezent în Catalogul național al prețurilor medicamentelor de uz uman, aprobat la data evaluării. Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, este specificată administrarea într-o schemă terapeutică în asociere cu alte medicamente aferente unor DCI compensate, costul terapiei va fi calculat pentru întreaga schemă terapeutică. **Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de trei ani calendaristici.** Dacă în RCP, pentru DCI supusă evaluării sau pentru comparator, doza recomandată pentru unul dintre acestea presupune o perioadă de administrare limitată, de câteva luni sau de câțiva ani, iar pentru celălalt o perioadă de administrare cronică, nelimitată, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de cinci ani calendaristici.

Prin urmare, DETM consideră că în cazul medicamentului propus de către companie a fi comparator pentru Vyepti sunt respectate prevederile O.M.S. nr. 861/2014 actualizat. Întrucât în RCP Galcanezumabum se specifică că doza recomandată presupune o perioadă de inducție a tratamentului și o perioadă de consolidare a acestuia, costul terapiei per pacient se va calcula pentru o perioadă de **trei ani calendaristici.**

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA prezent în CANAMED la data evaluării

DCI	DC	Ambalaj	PAM/ambalaj (lei)	PAM/UT (lei)
EPTINEZUMABUM	VYEPTI 100 mg	Cutie cu 1 flac. care conține conc. pt. sol. perf.	5 307,72	5 307,72
GALCANEZUMABUM	EMGALITY 120 mg	Cutie cu 3 seringi preumplute (sticlă) x 1ml	6 186,10	2 062,03

➤ **Calculul costului terapiei cu DCI EPTINEZUMABUM (DC VYEPTI)**

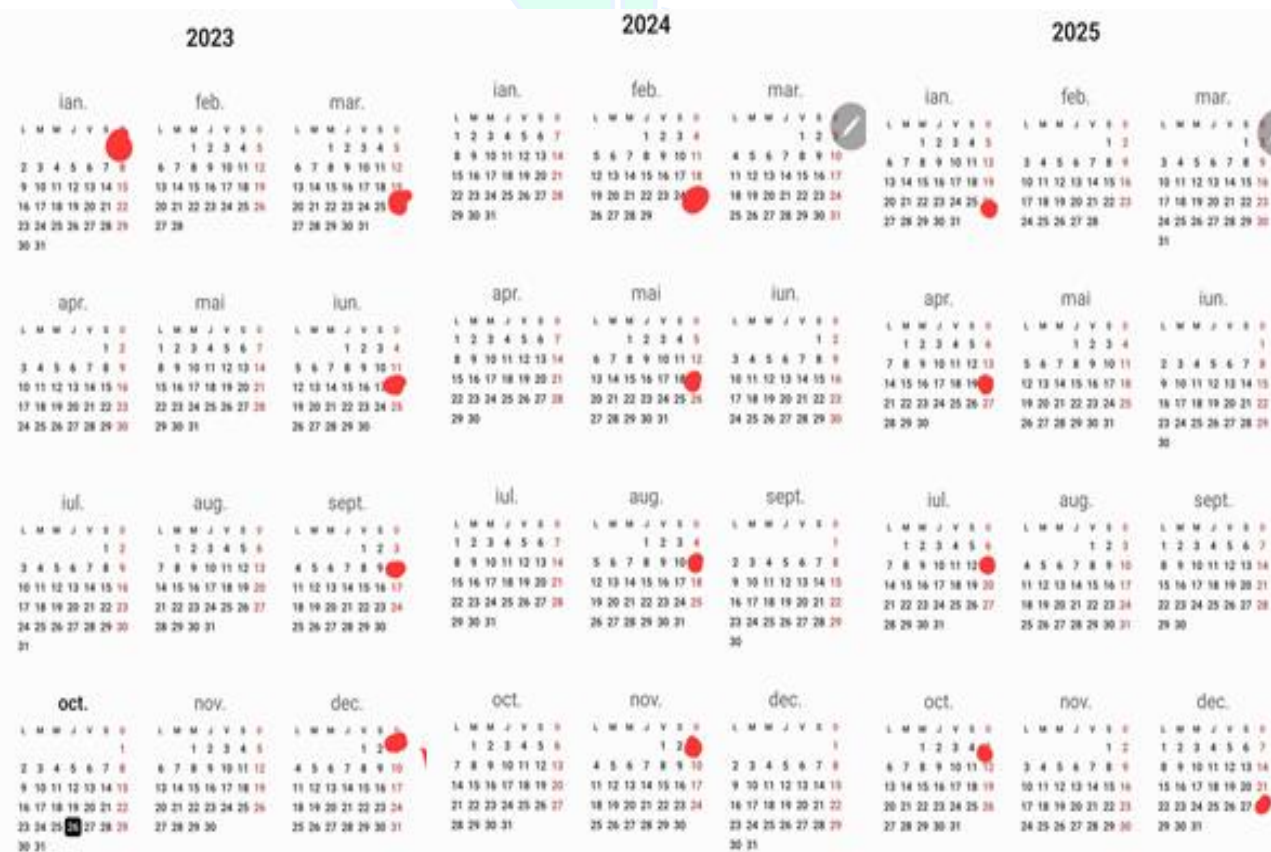
Conform RCP: Doza recomandată este de 100 mg, administrată prin perfuzie intravenoasă, la interval de 12 săptămâni. Unii pacienți pot beneficia de o doză de 300 mg administrată prin perfuzie intravenoasă la interval de 12 săptămâni. Necesitatea creșterii dozei trebuie evaluată în decurs de 12 săptămâni după inițierea tratamentului. La schimbarea dozei, prima doză a noii scheme trebuie administrată la următoarea dată programată pentru administrarea dozei.

Costul terapiei pentru anul 1: 5307,72 lei x 5 doze = 26 538,60 lei

Costul terapiei pentru anul 2: 5307,72 lei x 4 doze = 21 230,88 lei

Costul terapiei pentru anul 3: 5307,72 lei x 5 doze = 26 538,60 lei

Costul total al terapiei cu Eptinezumabum pentru 3 ani calendaristici: 74.308,08 lei





➤ **Calculul costului terapiei cu DCI GALCANEZUMABUM (DC EMGALITY)**

Conform RCP: 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 terapiei pentru anul 1: 2062,03 lei x 13 doze = 26 806,39 lei

Costul terapiei pentru anul 2: 2062,03 lei x 12 doze = 24 744,36 lei

Costul terapiei pentru anul 3: 2062,03 lei x 12 doze = 24 744,36 lei

Costul total al terapiei cu Galcanezumabum pentru 3 ani calendaristici: 76.295,11 lei

DCI	DC	Cost terapie/3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
EPTINEZUMABUM	VYEPTI 100 mg	74.308,08	- 2,60 %
GALCANEZUMABUM	EMGALITY 120 mg	76.295,11	

Din compararea costurilor terapiei evaluate, față de comparator, se constată o economie de -2,60 %, respectiv un impact bugetar neutru.

6. PUNCTAJ

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
Haute Autorité de Santé (HAS)	15
National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	7
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)/ der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA)	0
Statutul de compensare a DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie	20
Costul terapiei: impact bugetar neutru	15
TOTAL: 57 puncte	



7. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014 actualizat, medicamentul cu DCI Eptinezumabum cu indicația: „**VYEPTI este indicat pentru profilaxia migrenei la adulți care au cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună**”, **nu întrunește punctajul de includere 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.

Raport finalizat la data de 06.10.2023

Referințe bibliografice:

1. O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare
2. H.G. nr. 720/2008 cu modificările și completările ulterioare
3. O.M.S./C.N.A.S. nr. 564/499/2021 cu modificările și completările ulterioare
4. O.M.S. nr. 2408/2023 actualizat
5. HAS, COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, Avis 5 Octobre 2022
6. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349>
7. SMC, <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7403/eptinezumab-vyepti-abb-final-jan-2023-for-website.pdf>
8. IQWiG, https://www.iqwig.de/download/a22-95_eptinezumab_extract-of-dossier-assessment_v1-0.pdf
9. G-BA, https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5877/2023-02-16_AM-RL-XII_Eptinezumab_D-861_BAnz.pdf
10. Rezumatul caracteristicilor produsului Vyepti

Coordonator DETM
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU