



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: FREMANEZUMABUM

INDICAȚIE: pentru profilaxia migrenei la adulțiicare prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună

Data depunerii dosarului

08.12.2022

Numărul dosarului

17976

INCLUDERE CONDIȚIONATĂ ÎN LISTĂ





1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Fremanezumabum
- 1.2. DC: Ajoyv 225 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
- 1.3. Cod ATC: N02CD03
- 1.4. Data primei autorizări (pentru indicația supusă evaluării): 28 martie 2019
- 1.5. Deținătorul de APP: Teva GmbH, Germania
- 1.6. Tip DCI: nouă
- 1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută
Concentrație	225 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 1 seringă preumplută x 1,5 ml sol. inj.

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 443/2022, actualizat, cu ultima completare din data de 19.05.2023

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	1894,66 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	1894,66 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP AJOVY

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
AJOVY este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună.	Sunt disponibile două opțiuni de administrare: <ul style="list-style-type: none">• 225 mg o dată pe lună (administrare lunară) sau• 675 mg o dată la trei luni (administrare trimestrială). Administrare subcutanată. Când se efectuează conversia de la o schemă de administrare la alta, prima doză din noua schemă trebuie administrată la următoarea dată de administrare programată din schema anterioară.	Durata medie a tratamentului nu este menționată. Beneficiul tratamentului trebuie evaluat în decurs de 3 luni de la inițierea tratamentului. Decizia ulterioară de continuare a tratamentului trebuie luată de la pacient la pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea regulată a necesității de continuare a tratamentului.

Alte informații din RCP AJOVY

Grupe speciale de pacienți





Vârstnici: Sunt disponibile date limitate privind utilizarea fremanezumabului la pacienți cu vârsta peste 65 ani. Pe baza rezultatelor unei analize de farmacocinetică populațională, nu este necesară ajustarea dozei.

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

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea AJOVY la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

PRECIZĂRI DETM

Compania care a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Fremanezumabum pentru indicația „AJOVY este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care prezintă 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.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Pe site-ul autorității de reglementare în domeniul evaluării tehnologiilor medicale din Franța, a fost publicat la data de 4 octombrie 2022 raportul de evaluare a medicamentului cu DC Ajoyv 225 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (CT 19746). Conform acestui document a fost acordat avizul pozitiv rambursării de către Comisia pentru Transparență, procentul de rambursare propus fiind de 65%. **Beneficiul terapeutic aferent fremanezumab** în managementul migrenei a fost considerat **important** de către experții francezi **pentru categoria de pacienți adulți cu migrenă severă care prezintă cel puțin 8 zile de migrenă pe lună**, care prezintă eșec la cel puțin două tratamente profilactice și fără implicare cardiovasculară (pacienți cu antecedente personale patologice de boală cardiovasculară clinic semnificativă sau de ischemie vasculară sau de eveniment tromboembolic).

Conform ghidurilor terapeutice privind managementul migrenei, medicamentele recomandate în tratamentul crizelor de migrenă sunt reprezentate de tratamente nespecifice (analgezice și antiinflamatoare nesteroidiene) și de tratamente specifice (în principal triptani și derivați de ergot). Tratamentul profilactic de fond este recomandat pentru a reduce frecvența crizelor de migrenă. Alegerea între un tratament profilactic sau altul este dictată de profilul de siguranță, contraindicații, interacțiuni și comorbiditățile prezentate de pacient.

Medicamentele cu Autorizație de punere pe piață în tratamentul profilactic al migrenei, utilizate de primă intenție sunt: beta-blocantele (metoprolol și propranolol) și topiramatul. Amitriptilina (cu DC LAROXYL comprimate filmate și LAROXYL soluție orală) este de asemenea indicat în tratamentul profilactic al migrenei la adulți. Această indicație a amitriptilinei nu a fost evaluată de către Comisia pentru Transparență până la data avizului favorabil rambursării pentru Fremanezumab.



Recomandările recente din 2021 ale Societății Franceze pentru Studiul Migrenelor și Cefaleelor poziționează amitriptilina ca un tratament de primă linie pentru migrene episodice în situația în care terapia cu beta-blocante este considerată inadecvată.

Pentru situația în care la terapiile amintite se înregistrează eșec, opțiunile alternative de profilaxie a migrenei recomandate sunt următoarele:

- medicamente cu Autorizație de punere pe piață ca tratament de fond pentru migrenă, utilizate ca terapii de salvare datorită profilului lor de siguranță (pizotifen, oxetoron, flunarizină),
- anticorpi anti-CGRP (erenumab [AIMOVIG], galcanezumab [EMGALITY] și fremanezumab [AJOVY]) recomandate pentru pacienții cu migrenă severă cu cel puțin 8 zile migrenoase pe lună, cu eșec la cel puțin două tratamente profilactice și care nu prezintă afectare cardiovasculară,
- medicamentul BOTOX (toxină botulină A) cu indicație pentru migrena cronică (prezența cefaleei cel puțin 15 zile pe lună, inclusiv cel puțin 8 zile cu migrenă pe lună), evaluat recent de către Comisia pentru Transparență (avizul CT din 17 noiembrie 2021 favorabil rambursării ca urmare a stabilirii unui beneficiu terapeutic moderat) și recomandat în tratamentul profilactic al migrenei cronice la pacienții adulți care nu au răspuns sau care prezintă intoleranță la alte tratamente profilactice pentru migrenă.

Dintre opțiunile utilizate în regim off-label pentru profilaxia migrenei, care asociază un nivel scăzut de dovezi al eficacității fac parte:

- antiepileptice (valproat și divalproat de sodiu),
- beta-blocante (atenolol, nebivolol, timolol) și
- candesartan.

În ceea ce privește terapia cu fremanezumab, eficacitatea acestui medicament a fost evaluată comparativ cu placebo, în **studiul FOCUS** la care au participat pacienți cu migrenă episodică sau cronică cu cel puțin 4 zile de migrenă pe lună și eșec la 2 până la 4 clase de tratament profilactic. Acest studiu a fost de fază IIIb, multicentric, randomizat, controlat, dublu-orb, desfășurat timp de 12 săptămâni, continuat cu o fază în care terapia a fost administrată în regim deschis timp de 12 săptămâni, în timpul căreia toți pacienții au primit o doză lunară de 225 mg de fremanezumab.

Obiectivul principal a fost demonstrarea superiorității fremanezumabului (administrat prin injecții subcutanate lunare sau trimestriale) față de placebo în ceea ce privește reducerea numărului lunar de zile cu migrenă, la pacienții adulți cu migrenă (fără diferențiere între formele episodice și cele cronice), care prezentau eșec la 2 până la 4 clase de tratamente profilactice.

În studiu au fost înrolați 838 de pacienți cu migrenă cronică (61%) sau episodică (39%).

Pacienții înrolați au fost randomizați în următoarele trei grupuri de tratament în raport (1:1:1), astfel:



A. Grupul cu administrare lunară de fremanezumab:

- o administrare de 225 mg fremanezumab în prima lună, urmată de administrarea lunară a unei doze de 225 mg fremanezumab timp de 2 luni - pentru pacienții care prezintau migrene episodice;

- o administrare de 675 mg de fremanezumab pentru prima lună, urmată de o injecție subcutanată de 225 mg de fremanezumab pentru următoarele 2 luni - pentru pacienții care prezintau migrene cornice; această schemă nu corespunde cu cea validată în prezent prin Autorizația de punere pe piață.

B. Grupul cu administrare trimestrială de fremanezumab (pentru pacienții care prezintau migrene episodice sau cronice):

- o injecție de 675 mg de fremanezumab în prima lună, urmată de o injecție cu placebo timp de 2 luni

C. Grupul placebo

- o administrare subcutanată de placebo timp de 3 luni.

Raportat la toți pacienții randomizați media numărului de zile cu migrenă la includerea în studiu a fost de 14 zile/ lună, media numărului de zile cu cefalee de intensitate cel puțin moderată a fost de 13 zile/lună, iar media numărului de zile cu tratament specific destinat crizelor de migrenă (triptani sau derivați de ergot) a fost de 9 zile/ lună.

Toți pacienții care au participat la studiu au prezentat eșec la 2 până la 4 clase de tratamente profilactice, dintre care 50% (n=415/838) au prezentat eșec la două tratamente, 32% (n=265/838) au prezentat eșec la trei tratamente și 18% (n=153/838) au prezentat eșec la patru tratamente.

Administrarea de medicamente în scop profilactic concomitant cu medicația de studiu nu a fost permisă pe parcursul studiului. Pacienții cu antecedente de boală cardiovasculară sau ischemie vasculară semnificativă clinic (ischemie cerebrală) sau cu evenimente tromboembolice (tromboză venoasă sau arterială sau eveniment embolic) au fost excluși din studiu.

Superioritatea fremanezumab în administrarea lunară sau trimestrială în comparație cu placebo a fost demonstrată prin modificarea medie a numărului de zile per lună de migrenă obținută între perioada cuprinsă între includerea în studiu și perioada de 12 săptămâni (obiectiv primar), iar diferența medie față de placebo a fost:

- de -3,5 (0,36) zile [-4,19; -2,78] (p <0,0001): administrare lunară (675/225/225 mg-schema neautorizată ulterior sau 225/225/225 mg)
- de -3,1 (0,36) zile [-3,84 ; -2,42] (p< 0,0001) : administrare trimestrială (675 mg o administrare per lună, timp de 3 luni).



Analiza ierarhică secvențială privind criteriile secundare de evaluare a evidențiat superioritatea fremanezumabului în comparație cu placebo pentru următoarele criterii de evaluare secundare evaluate între perioada de includere și perioada de 12 săptămâni:

– procentul mediu de pacienți care au prezentat o reducere de $\geq 50\%$ a numărului de zile/lună cu migrenă tratați cu fremanezumab față de placebo: 34% vs. 9% (OR: 5,82 [3,56; 9,51]; $p < 0,0001$) administrare lunară și 34% vs 9% (OR: 5,84 [3,57; 9,55]; $p < 0,0001$), administrare trimestrială.

– variația numărului de zile/lună cu cefalee de intensitate cel puțin moderată obținută la pacienții tratați cu fremanezumab comparativ cu placebo: -3,6 (0,36) zile [-4,30; -2,91] ($p < 0,0001$) și -3,2 (0,36) zile [-3,93; -2,52] ($p < 0,0001$).

– variația numărului de zile/lună în care pacientul a recurs la tratamente specifice destinate crizelor de migrenă, față de placebo : - 3,4 (0,34) [-4,03; -2,69] ($p < 0,0001$) și -3,1 (0,34) [-3,75; -2,41] ($p < 0,0001$).

Superioritatea fremanezumabului comparativ cu placebo a fost demonstrată pentru următoarele criterii de evaluare secundare prioritare evaluate între includere și perioada de 4 săptămâni:

– variația medie a numărului de zile/lună cu migrenă la pacienții tratați cu fremanezumab față de placebo a fost de: -3,5 (0,37) [-4,22; -2,76] pentru administrare lunară și -3,6 zile (0,37) [-4,30; -2,83] pentru administrare trimestrială;

– procentul mediu de pacienți cu o reducere $\geq 50\%$ a numărului de zile/lună cu migrenă la pacienții tratați cu fremanezumab față de placebo a fost de: 36% vs 10% (OR: 5,25 [3,29; 8,37]; $p < 0,0001$) și 38% vs. 10% (OR: 5,81 [3,64; 9,27]; $p < 0,0001$);

– variația numărului de zile/lună cu cefalee de intensitate cel puțin moderată la pacienții tratați cu fremanezumab față de placebo de: -3,9 zile [-4,64; -3,21] ($p < 0,0001$) și -3,7 zile [-4,42; -2,98] ($p < 0,0001$).

Rezultatele fazei deschise a studiului (12 săptămâni) au sugerat menținerea eficacității terapiei cu fremanezumab, față de placebo.

Eficacitatea fremanezumab la pacienții adulți cu migrenă cronică sau episodică a fost evaluată în alte 2 studii clinice PEARL și FINESSE.

Conform protocolului studiului PEARL, durata de desfășurare prestabilită a fost de 45 de luni. Studiul a fost proiectat să se desfășoare începând din trimestrul 3 al anului 2020 și până în trimestrul 1 al anului 2024. Conform design-ului studiului, 21 de luni au fost alocate perioadei de recrutare a pacienților, iar 24 de luni au fost alocate perioadei de monitorizare a pacienților.



Criteriul principal de evaluare a fost reprezentat de procentul de pacienți care au răspuns (care au prezentat o reducere a numărului de zile de migrenă/lună de cel puțin 50%) în decurs de 6 luni de la prima administrare de fremanezumab.

Criteriile secundare de evaluare au fost reprezentate de:

- variația medie față de valoarea de obținută la includerea în studiu a numărului de zile de migrenă/lună;
- procentul de pacienți cu o reducere de cel puțin 50% a numărului de zile de migrenă/lună;
- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a scorului MIDAS (Migraine Disability Assessment);
- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a scorului de impact al migrenei HIT-6 (testul de impact al cefaleei);
- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a numărului mediu de zile de tratament a episoadelor acute migrenoase
- toleranța.

Rezultatele obținute în urma analizei intermediare, în privința criteriului principal de evaluare au fost:

- procentul de pacienți care au prezentat răspuns la tratament (care au prezentat o reducere a numărului de zile de migrenă/lună cu cel puțin 50%) în cele 6 luni de la prima administrare de fremanezumab a fost de 25,4% (n=99/389) în populația analizată. Un procent de 19,1% dintre pacienții care au prezentat răspuns au fost din cadrul subpopulației cu diagnostic de migrenă episodică (n=17/89), iar 27,3% au provenit din subpopulația cu diagnostic de migrenă cronică (n=82/300).

Rezultatele obținute în urma analizei intermediare, în privința criteriilor secundare de evaluare privind eficacitatea au fost:

- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a numărului de zile de migrenă/lună în populația analizată (n=389): numărul mediu de zile de migrenă/lună a fost de 15,1 (\pm 6,4) zile la momentul includerii în studiu (n=389) față de 6,6 (\pm 6,9) zile la 6 luni (n=168) rezultând o reducere de -8,0 (\pm 7,2) zile.
- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a numărului de zile din lună de utilizare a tratamentului pentru episoadele acute de migrenă la populația analizată (n=389): numărul mediu de zile din lună a fost de 10,9 (\pm 5,7) zile la includere față de 3,8 (\pm 4,4) zile la 6 luni, rezultând o reducere de -6,5 (\pm 6,2) zile.



Studiul FINESSE a fost un studiu prospectiv, observațional, descriptiv, care a avut un protocol similar studiului PEARL și care s-a desfășurat în Germania și Austria, în 160 de centre de investigație. Obiectivul studiului, schema de administrare a medicației de studiu, criteriile de non-includere sau de includere în studiu și criteriile de evaluare au fost similare celor existente în studiul PEARL.

Rezultatele obținute în urma analizei intermediare, în privința criteriului principal de evaluare au fost:

- procentul de pacienți care au prezentat răspuns la tratament (care au prezentat o reducere a numărului de zile de migrenă/lună cu cel puțin 50%) în cele 6 luni de la prima administrare de fremanezumab a fost de 26,1 % (n=150/574) în populația analizată. Un procent de 27,5 % dintre pacienții care au prezentat răspuns au fost din cadrul subpopulației cu diagnostic de migrenă episodică (n=92/335), iar 24,3 % au provenit din subpopulația cu diagnostic de migrenă cronică (n=58/239).

Rezultatele obținute în urma analizei intermediare, în privința criteriilor secundare de evaluare privind eficacitatea au fost:

- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a numărului de zile de migrenă/lună în populația analizată (n=574): numărul mediu de zile de migrenă/lună a fost de 12,7 (\pm 5,9) zile la momentul includerii în studiu (n=574) față de 6,2 (\pm 6,0) zile la 6 luni (n=257) rezultând o reducere de -6,7(\pm 5,6) zile.
- variația medie comparativ cu valoarea obținută la includerea în studiu a numărului de zile din lună de utilizare a tratamentului pentru episoadele acute de migrenă la populația analizată (n=574): numărul mediu de zile din lună a fost de 9,6 (\pm 5,2) zile la includere față de 4,4 (\pm 4,4) zile la 6 luni, rezultând o reducere de -5,6 (\pm 5,3) zile.

Având în vedere următoarele aspecte precum:

- eficacitatea fremanezumab versus placebo, rezultată din studiul FOCUS, la care au participat pacienți care au prezentat eșec la 2 până la 4 tratamente profilactice, și care au prezentat cel puțin 8 zile de migrenă pe lună,
- necesitatea medicală pentru categoria de pacienți ale cărei caracteristici au fost amintite,
- noile date de eficacitate provenite din analizele intermediare ale studiilor observaționale și limitările acestora, în special în ceea ce privește transpozabilitatea (rata datelor lipsă, absența informațiilor despre tratamentele concomitente primite etc.),
- incertitudinea privind profilul de siguranță cardiac, respective manifestările cardiace care a apărut la pacienții din diferite studii, în timp ce pacienții cu boli cardiovasculare severe au fost excluși din protocoale, incertitudine care persistă în pofida noilor date de siguranță provenite din farmacovigilență,



Comitetul pentru Transparență a considerat că AJOVY (fremanezumab) reprezintă o opțiune de tratament pentru pacienții cu migrenă de intensitate severă cu cel puțin 8 zile de migrenă pe lună după eșecul a cel puțin două tratamente profilactice și care nu prezintă afectare cardiovasculară (pacienți care au avut boală cardiovasculară clinic semnificativă sau ischemie vasculară sau eveniment tromboembolic).

Este puțin probabil ca noile date să schimbe locul în strategia terapeutică a AJOVY (fremanezumab) stabilită anterior de Comitet în avizul favorabil rambursării datat 16 septembrie 2020.

Precizăm în plus că evaluarea inițială a medicamentului fremanezumab ca terapie pentru migrenă efectuată de către Comisia pentru Transparență, conform raportului cu aviz favorabil rambursării din data de 16 septembrie 2020, a condus la acordarea unui beneficiu terapeutic moderat pentru categoria de pacienți cu migrene severe, cu cel puțin 8 zile de migrenă per lună, cu eșec la cel puțin 2 tratamente profilactice și fără afectare cardiovasculară. În acest raport sunt amintite rezultatele obținute în alte 2 studii clinice care au evaluat eficacitatea și siguranța terapiei cu fremanezumab: HALO-EM și HALO-CM.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Conform raportului ta764 publicat în data de 2 februarie 2022, fremanezumab este recomandat ca opțiune terapeutică în prevenția episoadelor migrenoase, la aduși în următoarele condiții:

- pacienții prezintă 4 sau mai multe zile cu migrenă/lună
- pacienții au prezentat eșec la cel puțin 3 medicamente utilizate în prevenția migrenei
- compania furnizează acest medicament în acord cu aranjamentul comercial prestabilit.

Comitetul de evaluare recomandă ca terapia cu fremanezumab să fie întreruptă după 12 săptămâni de tratament în următoarele situații:

1. frecvența episoadelor de migrenă la pacienții cu migrena episodică, nu se reduce cu cel puțin 50%;
2. frecvența episoadelor de migrenă la pacienții cu migrena cronică, nu se reduce cu cel puțin 30%.

Tratamentele rambursate prin sistemul de sănătate al Regatului Unit și utilizate în scop preventiv la pacienții cu migrene episodice sau cronice sunt reprezentate de medicamente din următoarele clase terapeutice: beta-blocante, antidepresive și anticonvulsivante.

Dacă migrena cronică nu răspunde la cel puțin 3 tratamente medicamentoase preventive, atunci se recomandă utilizarea toxinei botulinice de tip A sau a celei mai bune îngrijiri de susținere (tratament pentru simptomele migrenei).



Daca migrena episodică nu răspunde la cel puțin 3 tratamente medicamentoase preventive, este recomandată utilizarea celei mai bune îngrijiri de susținere.

Pentru cazurile în care migrena nu s-a ameliorat după administrarea a cel puțin 3 tratamente preventive cu administrare orală, utilizarea fremanezumab poate fi luată în discuție, având în vedere dovezile din studiile clinice care au evidențiat că fremanezumab prezintă beneficii clinice, comparativ cu cea mai bună îngrijire de susținere atât în migrena episodică, cât și în cea cronică. Raportat la terapia pe bază de toxină botulinică de tip A, nu este cert dacă terapia cu fremanezumab prezintă eficacitate mai mare decât toxina botulinică de tip A, în tratamentul migrenei.

În opinia Comitetului de evaluare NICE rezultatele studiului clinic FOCUS, dublu-orb, randomizat și controlat au fost considerate a fi cele mai relevante pentru categoria de pacienți cu migrene care au răspuns inadecvat la 2 până la 4 clase de medicamente utilizate ca tratament preventiv al episoadelor migrenoase. Însă, în studiul FOCUS nu au participat pacienți care au prezentat cele mai severe tipuri de cefalee, comorbidități semnificative clinic sau afecțiuni psihiatrice semnificative. Prin urmare, pacienții care au fost înrolați în studiul FOCUS au prezentat în medie o stare generală mult mai bună comparativ cu pacienții care ar putea fi eligibili pentru tratamentul cu fremanezumab în practica clinică din Regatul Unit. În plus, Comitetul de evaluare a luat în considerare și următorul aspect: răspunsul inadecvat la tratament, așa cum este definit în studiul FOCUS, poate reflecta sau nu situația unui eșec la tratament în practica clinică. Conform protocolului studiului FOCUS un răspuns inadecvat la tratament a fost considerat fie ca reprezentând absența ameliorării semnificative clinic după cel puțin 3 luni de tratament, fie ca intoleranță la tratament fie ca contraindicație sau ca tratament nepotrivit. Specialiștii clinicieni consultați de către experții NICE au specificat că termenul „*contraindicație*”, nu reprezintă în mod cert „*eșecul la tratament*”. În acest context, Comitetul de evaluare a subliniat că unii pacienți pot prezenta un răspuns semnificativ clinic la un tratament preventiv cu administrare orală înainte de a fi întrerupt datorită apariției evenimentelor adverse. În plus, a fost amintit și faptul că acidul valproic nu a fost utilizat frecvent în Regatul Unit ca tratament pentru prevenția migrenei, deși aproximativ 1 din 3 persoane din studiul FOCUS au primit anterior înrolării în studiu acest medicament. Prin urmare, Comitetul de evaluare a concluzionat că populația de pacienți care a participat la studiul FOCUS s-ar putea să nu reflecte în totalitate populația eligibilă pentru terapia cu fremanezumab din practica clinică.

Alte studii clinice luate în considerare de către experții NICE au fost studiile HALO-EM (care a înrolat pacienți cu migrenă episodică, cu eșec la mai puțin de 2 clase de medicamente utilizate în scop preventiv) și HALO-CM (care a înrolat pacienți cu migrenă cronică, cu eșec la mai puțin de 2 clase de medicamente utilizate în scop preventiv), însă cel mai reprezentativ pentru populația de pacienți vizată a fost considerat a fi studiul FOCUS.



2.2.2. Scottish Medical Consortium - SMC

Conform raportului de evaluare publicat pe site-ul institutului scoțian implicat în evaluarea tehnologiilor medicale publicat la data de 13 ianuarie 2020, terapia cu fremanezumab este recomandată a fi rambursată cu restricție față de RCP Ajovy. Restricția a vizat o categorie de pacienți mult mai restrânsă comparativ cu cea aprobată de către Comisia Europeană. Aceasta a fost reprezentată de pacienți diagnosticați cu migrene episodice sau cronice, care au prezentat eșec la 3 sau mai multe medicamente utilizate în scop preventiv.

2.2.3. - Institut fur Qualitat und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – IQWiG

Conform raportului publicat pe site-ul IQWiG cu nr. A19-44, datat 13 August 2019, pentru nici una dintre categoriile populaționale identificate de către experții germani ca fiind incluse în indicația aprobată pentru medicamentul Ajovy, terapia cu Fremanezumab, comparativ cu medicamentele propuse drept comparatori, nu prezintă niciun beneficiu adițional dovedit. Însă, conform mențiunilor din raportul IQWiG, G-BA decide existența unui beneficiu adițional aferent terapiei cu fremanezumab.

2.2.4. der Gemeinsame Bundesausschuss - G-BA

Conform raportului datat 7 noiembrie 2019 și publicat pe site-ul G-BA, terapia cu fremanezumab prezintă un indiciu de avantaj suplimentar considerabil, comparativ cu cel mai bun tratament suportiv. Raportat la alți comparatori, fremanezumab nu prezintă niciun beneficiu adițional dovedit.

Conform prevederilor din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat „Prin sintagma "cu restricții față de rezumatul caracteristicilor produsului" la criteriul 2.5 se înțelege faptul că la cel puțin un subgrup populațional nu a fost alocat un beneficiu terapeutic adițional,, și având în vedere precizările din raportul G-BA pentru Fremanezumabum, DETM consideră că există restricții comparativ cu RCP Ajovy.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI FREMANEZUMABUM

ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Fremanezumabum este rambursat în Marea Britanie și 19 de state membre ale UE, conform tabelului următor.



Tabel nr. 1 : Rambursarea medicamentului cu DCI Fremanezumabum în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara	Compensare (Da/Nu)	Nivel de compensare	Condițiile de prescriere (inclusiv restricții) (Da/Nu)
1.	Cehia	Da	100%	Nu
2.	Finlanda	Da	100%	Nu
3.	Germania	Da	100%	Nu
4.	Marea Britanie	Da	100%	Nu
5.	Italia	Da	100%	Nu
6.	Polonia	Da	100%	Nu
7.	Suedia	Da	100%	Nu
8.	Austria	Da	100%	Nu
9.	Belgia	Da	100%	Nu
10.	Grecia	Da	100%	Nu
11.	Croația	Da	100%	Nu
12.	Danemarca	Da	100%	Nu
13.	Portugalia	Da	100%	Nu
14.	Irlanda	Da	100%	Nu
15.	Luxemburg	Da	100%	Nu
16.	Lituania	Da	100%	Nu
17.	Olanda	Da	100%	Nu
18.	Slovacia	Da	100%	Nu
19.	Slovenia	Da	100%	Nu
20.	Spania	Da	100%	Nu

Precizăm că Norvegia și Islanda nu sunt state membre UE.

Conform raportului francez CT 19746, 5 state membre UE, respectiv Germania, Țările de jos, Belgia, Spania, Italia, alături de Regatul Unit, rambursează terapia cu fremanezumab în regim restrictiv, conform tabelului următor.

Pays	Prise en charge	
	Oui / Non / En cours Si non : pourquoi	Population Celle de l'AMM ou restreinte
Royaume-Uni	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine chronique ou épisodique et en échec à ≥ 3 traitements prophylactiques
Allemagne	Oui	Restreinte : en dernière ligne chez des patients ayant une migraine chronique ou épisodique (au moins 4 échecs et avant l'acide valproïque qui a été rétrogradé au dernier recours)
Pays-Bas	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine chronique et en échec à ≥ 2 traitements prophylactiques (topiramate ou valproate, + toxine botulinique)
Belgique	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine épisodique de haute fréquence (≥8 jours de migraine par mois) et chez des patients ayant une migraine chronique et en échec à ≥ 3 traitements prophylactiques
Espagne		
Italie	Oui	Restreinte : chez des patients ayant une migraine épisodique de haute fréquence (≥8 jours de migraine par mois) et chez des patients ayant une migraine chronique avec un score MIDAS ≥ 11 et en échec à ≥ 3 traitements prophylactiques

(Sursa: AVIS SUR LES MEDICAMENTS, frémanezumab AJOVY 225 mg, solution injectable en seringue préremplie / solution injectable en stylo prérempli, Adopté par la Commission de la transparence le 14 septembre 2022, link: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19746_AJOVY_PIC_REEV_AvisDef_CT19746.pdf).

4. COSTURILE TERAPIEI

Comparatorul propus de către solicitant pentru medicamentul Fremanezumab are DCI Galcanezumabum. Acest medicament este listat în H.G. nr. 720/2008 actualizat, cu ultimele completări din data de 18.04.2023, fiind menționat la poziția 154 din cadrul SUBLISTEI A aferentă „DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință„. Acest medicament are adnotările următoare: „**, care semnifică efectuarea terapiei pe baza protocoalelor terapeutice elaborate de comisiile de specialitate ale Ministerului Sănătății și „Ω,, care semnifică efectuarea terapiei în baza contractelor cost-volum încheiate.

Protocolul terapeutic al DCI Galcanezumabum precizat în OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 16.03.2023, este următorul:

„ **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, Cephalalgia 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. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, privind comparatorul, respectiv „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,, DETM precizează că solicitantul a respectat prevederile legislative privind alegerea comparatorului.

Totodată DETM amintește următorul aspect din O.M.S. nr. 861/2014 actualizat: „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,,**

Amintim prevederile legislative privind costul terapiei din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare: „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.,,

Așadar, conform O.M.S. nr. 443/2022 cu ultima completare din data de 19.05.2023, medicamentul cu DCI Galcanezumabum și DC Emgality 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut este condiționat în cutie cu 3 seringi preumplute (sticlă) x 1 ml soluție, în 3 stilouri injectoare (penuri) preumplute, având un preț cu amănuntul maximal cu TVA de 6186,10 lei (2.062,03 lei/pen).

Conform RCP Emgality,

- 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.
- fiecare stilou injector (pen) preumplut conține galcanezumab 120 mg în 1 ml.

Prin urmare, **costul terapiei cu Emgality timp de 1 an de zile este de 26.806,39 lei (13 stilouri x 2.062,03 lei).**

Având în vedere aspectele menționate în RCP Ajoyv și CaNaMed, **costul terapiei cu Ajoyv timp de 1 an de zile este 22.735,92 lei (12 seringi x 1894,66 lei).**

În acest context, apreciem că Impactul bugetar este negativ iar valoarea acestuia este de **-15,18%**.

5. PUNCTAJ

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. . DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 1 - major/important din partea HAS	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, 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 ca beneficiază de compensare în Marea Britanie cu 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
2.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează că aduce beneficiu adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), cu restricții comparativ cu RCP, sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, cu restricții comparativ cu RCP	7
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	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care generează mai mult de 5% economii față de comparator, per pacient, pe durata de timp utilizată pentru efectuarea calculului	30
TOTAL	84

Având în vedere punctajul obținut, reiterăm prevederile legislative din O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare „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,”.

6. CONCLUZII

Conform O.M.S. nr. 861/2014, care cuprinde toate modificările aduse actului oficial publicate în M.Of., inclusiv cele prevăzute în O. Nr. 1.353/30.07.2020, publicat în M.Of. Nr. 687/31.07.2020, medicamentul cu DCI



Fremanezumabum având indicația „ **AJOVY este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună.**”, **întrunește punctajul de includere 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.

Precizăm că solicitantul a specificat în documentația depusă că dorește includerea în sublista A a medicamentului Fremanezumabum.

În acest context amintim prevederile OMS 861/2014 cu modificările și completările din anul 2023, anexa 1, art. 1 , lit. k [...] „statut de compensare - totalitatea informațiilor referitoare la încadrarea unui medicament în sublistele și secțiunile prevăzute în Listă, procentul de compensare, modul de prescriere; modificarea statutului de compensare a unei DCI compensate cuprinde: mutarea, adăugarea, excluderea sau eliminarea/adăugarea notării cu (*), (**), (**)¹ sau (**)²; 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,,

Prin urmare, prezentăm mai jos calculul pentru includerea medicamentului Ajoyv într-una din sublistele A, sau B ale H.G. nr. 720/2008 actualizat.



DC	Cost tratament lunar	Coplanda pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplanda pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut la data de 1 ianuarie 2023	Grad de îndatorare maxim (20% din salariul minim brut)	50% din gradul maxim de îndatorare
Ajovy	1894,66 lei	947,33 lei	189,46 lei	3.000 lei/lună	600 lei	300 lei

Având în vedere rezultatul obținut privind coplanda pentru nivelul de compensare de 90% (sublista A), DETM consideră că propunerea solicitantului de includere a medicamentului Fremanezumabum în sublista A este justificată.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru DCI **Fremanezumabum** având indicația „**AJOVY este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care prezintă cel puțin 4 zile cu migrenă pe lună**”.

Raport finalizat la data de : 26.05.2023

Coordonator DETM

Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU