



## RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

**DCI: RIMEGEPANT**

***INDICAȚIE: Tratamentul preventiv al migrenei episodice la adulții care prezintă cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună***

**Data depunerii dosarului**

**30.04.2024**

**Numărul dosarului**

**14445**

**PUNCTAJ: 62**



## 1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: RIMEGEPANT  
1.2. DC: VYDURA 75 mg liofilizat oral  
1.3. Cod ATC: N02CD06  
1.4. Data eliberării APP: 25 aprilie 2022  
1.5. Deținătorul de APP: Pfizer Europe MA EEIG, Belgia  
1.6. Tip DCI: nou  
1.7. Forma farmaceutică: *emulsia* / *ambalajul*

<b>Forma farmaceutică</b>	<b>liofilizat oral</b>
<b>Concentrație</b>	<b>75 mg</b>
<b>Calea de administrare</b>	<b>orală</b>

- 1.8. Preț conform OMS nr. 2408/2023 actualizat, publicat în M.Of. Nr. 698/18.07.2024

<b>Mărimea ambalajului</b>	<b>Cutie cu blist.x 2 x 1 (doză unitară) liofil. orale</b>	<b>Cutie cu blist.x 8 x 1 (doză unitară) liofil. orale</b>
<b>Concentrație</b>	<b>75 mg</b>	
<b>Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)</b>	<b>294,79</b>	<b>1027,96</b>
<b>Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)</b>	<b>147,40</b>	<b>128,50</b>

- 1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicație terapeutică : *Tratamentul preventiv al migrenei episodice la adulții care prezintă cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună.*

Doze și mod de administrare

Doze

*Profilaxia migrenei*

Doza recomandată este de rimegepant 75 mg o dată la două zile. Doza maximă pe zi este de rimegepant 75 mg. VYDURA poate fi administrat cu sau fără alimente.

*Medicamente concomitente*

Trebuie evitată o altă doză de rimegepant în decurs de 48 de ore atunci când este administrate concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 sau cu inhibitori puternici ai gp-P.



### Mod de administrare

VYDURA este pentru administrare orală. Liofilizatul oral trebuie pus pe limbă sau sub limbă. Acesta se va dezintegra în gură și poate fi luat fără lichide.

Pacienții trebuie sfătuiți să folosească mâinile uscate atunci când deschid blisterul și să consulte prospectul pentru instrucțiuni complete.

### Grupe speciale de pacienți

#### *Vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și mai mult)*

*Există o experiență limitată în ceea ce privește administrarea de rimegepant la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau mai mult. Nu este necesară nicio ajustare a dozei, deoarece farmacocinetica Rimegepant nu este afectată de vârstă.*

#### *Insuficiență renală*

*Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Insuficiența renală severă a condus la o creștere >2 ori a ASC în stare nelegată, dar la o creștere mai mică de 50% a ASC totale. Se recomandă prudență în cursul utilizării frecvente la pacienții cu insuficiență renală severă. Rimegepant nu a fost studiat la pacienții cu boală renală în stadiu terminal și nici la pacienții care efectuează dializă. Trebuie evitată utilizarea rimegepant la pacienții cu boală renală în stadiu terminal (CLcr <15 ml/minut).*

#### *Insuficiență hepatică*

*Nu este necesară nicio ajustare a dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (clasa A conform clasificării Child-Pugh) sau moderată (clasa B conform clasificării Child-Pugh). Concentrațiile plasmatice (ASC în stare nelegată) ale rimegepant au fost semnificativ mai mari la subiecții cu insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării Child-Pugh). Trebuie evitată utilizarea rimegepant la pacienții cu insuficiență hepatică severă.*

#### *Copii și adolescenți*

*Siguranța și eficacitatea VYDURA la copii și adolescenți (cu vârsta < 18 ani) nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.*

### Precizare DETM

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Pfizer România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI RIMEGEPANT și DC VYDURA 75 mg liofilizat oral pentru indicația terapeutică „Tratamentul preventiv al migrenei episodice la adulții care prezintă cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună”, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”.

### Migrena: Generalități, epidemiologie, management și tratament

Migrena este o boală neurologică gravă, cronică, invalidantă, caracterizată prin atacuri de durere de cap moderată până la severă, asociată cu alte simptome precum greață, vărsături, fotofobie și fonofobie. Atacurile de migrenă durează de obicei între 4 și 72 de ore dacă sunt netratate sau tratate fără succes. Persoanele cu migrenă pot prezenta o aură înainte de apariția durerii de cap.



În prezent se crede că migrena are o etiologie neurologică. Creierul pacienților cu migrenă se caracterizează printr-o hiperexcitabilitate neuronală generalizată, evidențiată printr-un răspuns crescut la stimuli vizuali, senzoriali, auditivi și nociceptivi, iar atacurile de migrenă implică eliberarea de neurotransmițători și activarea căilor durerii, inclusiv nervul trigemen. Durerea din migrenă pare să implice neuronii nociceptivi din dura mater, care sunt stimulați și eliberează neuropeptide vasoactive, cum ar fi peptida legată de gena calcitoninei (CGRP). Calea nervului trigemen transmite nociceptia de la meninge prin căi intermediare către cortex. CGRP este o neuropeptidă care modulează semnalizarea nociceptivă și provoacă vasodilatație, asociată cu patofiziologia migrenei.

Criteriile standard de diagnostic se bazează pe Clasificarea Internațională a Cefaleei (ICHD-3 versiunea beta). Acestea au fost dezvoltate de Comitetul de clasificare a durerilor de cap al Societății Internaționale de Cefalee (IHS).

Conform criteriilor de includere în studiile de fază 2/3, populația țintă căreia i se adresează tratamentul cu rimegpanant (RGP), a fost definită pe baza numărului de atacuri de migrenă manifestate, respectiv zile cu migrenă (MD). În timp ce studiul de prevenire 305 se afla în desfășurare, au fost implementate amendamente la protocol, lărgind criteriile de includere, astfel încât să includă și subiecții cu până la 18 zile de cefalee pe lună.

Prin urmare, subiecții cu migrenă cronică (CM) ar putea fi eligibili pentru participarea la studiu. Codurile definite conform ICHD-3, cum ar fi de ex. *1.1 Migrenă fără aură*, *1.2.1 Migrenă cu aură tipică*, *1.3 Migrenă cronică sau 8.2 Cefaleea cauzată de utilizarea excesivă a medicamentelor (MoH)* nu au fost furnizate la intrarea în studiul pivot cu rimegpanant (RGP).

Conform categoriilor de diagnostic, migrena fără aură (1.1) este descrisă ca o cefalee recurentă care se manifestă prin atacuri cu durată de 4-72 de ore. Caracteristicile tipice ale cefaleei acute sunt localizarea unilaterală, calitatea pulsatorie, intensitatea moderată sau severă, agravarea prin activitatea fizică de rutină și asocierea cu greață și/sau fotofobie și fonofobie.

Pentru stabilirea unui diagnostic ferm, pacientul trebuie să prezinte cel puțin cinci crize, care îndeplinesc o listă de criterii respective. Spre deosebire de migrena episodică (EM), CM (Cod 1.3) necesită ca durerea de cap să apară în 15 sau mai multe zile pe lună timp de mai mult de 3 luni și să prezinte caracteristicile cefaleei asociate migrenei în cel puțin 8 zile pe lună.

#### *Epidemiologie*

Migrena este o boală foarte răspândită, care apare la 11% până la 12% dintre persoanele din Europa, cu rate mai mari în rândul femeilor (16% până la 18%) decât în rândul bărbaților (6% până la 7%). Boala este deosebit de comună în rândul persoanelor cu vârste cuprinse între 25 și 55 de ani. Migrena a fost raportată a fi a doua cea mai mare cauză a anilor de viață trăiți cu dizabilități, interferând semnificativ cu responsabilitățile profesionale, educaționale, casnice, familiale și sociale. Din cauza durerii intense și a altor simptome împovărătoare, inclusiv fotofobie, fonofobie, greață și vărsături, pacienții cu migrenă raportează limitări extinse în activitățile cotidiene.



Persoanele cu migrenă prezintă rate mai mari de depresie comorbidă, anxietate, tulburări de panică, tulburări de somn, sindroame de durere cronică și tentative de sinucidere. De asemenea, aceștia prezintă un risc mai mare de accident vascular cerebral ischemic și alte boli cardiovasculare (CV).

#### *Management și tratament*

Conform ghidurilor actuale de tratament, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene nespecifice (AINS) cum ar fi acidul acetilsalicilic, ibuprofenul, paracetamolul etc. se numără printre terapiile de primă linie, totuși, sunt utilizate de obicei pentru atacurile de migrenă mai puțin severe. Procentul de pacienți care nu suferă de durere la 2 ore după administrarea dozei a fost stabilit ca fiind cea mai semnificativă măsură pentru eficacitatea terapiilor actuale pentru migrenă. Ratele de pacienți fără durere la 2 ore care pot fi obținute cu AINS nespecifice în meta-analize sunt în intervalul 20-25%.

Progrese majore în tratamentul mai specific al simptomelor migrenei acute au fost realizate odată cu apariția triptanilor în anii nouăzeci. Triptanii vizează receptorii 5-HT<sub>1B</sub> și 5-HT<sub>1D</sub> și se crede că mecanismul lor implică constricția vaselor craniene și inhibarea eliberării neuropeptidelor proinflamatorii (RCP Rizatriptan). Ca standard de aur pentru tratamentul acut al migrenei, triptanii reprezintă 28% până la 36% din medicamentele prescrise pentru migrena acută. Cu toate acestea, triptanii nu sunt eficienți pentru toți pacienții: ratele de eliberare a durerii la 2 ore după administrarea triptanilor, conform unei meta-analize au fost în intervalul 20% până la 40%. În plus, eficacitatea și tolerabilitatea variază, atât între agenți (7 triptani aprobați până în prezent), cât și de la pacient la pacient, iar aproximativ 30-40% dintre pacienți nu răspund adecvat la terapia cu triptani.

De asemenea, nu toți pacienții cu migrenă tolerează triptanii. La 29 % dintre pacienții care au întrerupt terapia cu triptani, au fost raportate ca motiv efectele secundare. De asemenea, triptanii sunt contraindicați la pacienții cu boală coronariană (CAD), boală vasculară periferică, boală cerebrovasculară sau hipertensiune arterială necontrolată (RCP RELPAX). O mare parte dintre pacienții cu migrenă au factori de risc CV, antecedente de evenimente, afecțiuni sau proceduri CV sau un risc ridicat de boală CV.

Tratamentul acut al atacurilor de migrenă trebuie să fie diferențiat de tratamentul profilactic al migrenei, pentru care cel mai recent au fost aprobați câțiva anticorpi umani/umanizați, care se leagă selectiv la ligandul CGRP sau la receptorul acestuia (erenumab [Aimovig], fremanezumab [Ajovy], galcanezumab [Emgality], epitinezumab [Vypti, SUA]).

Deși triptanii reprezintă pilonul terapiei actuale a migrenei acute, s-a ajuns la concluzia că aproximativ 30% dintre pacienți nu reușesc să răspundă la terapia cu un anumit triptan. Ca urmare, motivele nu sunt pe deplin înțelese. Pe lângă variabilitatea considerabilă a atacurilor inter și intra-individuale, au fost identificați un număr mare de alți factori care modifică receptivitatea, cum ar fi de exemplu utilizarea concomitentă a medicației preventive, utilizarea excesivă a medicației antialgice, dozarea inadecvată, momentul aportului de medicamente în raport cu debutul atacului, absorbția incompletă din cauza stazei sau vărsăturilor gastrice concomitente, prezența respectiv

absența simptomelor aurei etc. În plus, utilizarea triptanilor este limitată în ceea ce privește profilul lor de risc CV. După cum s-a dovedit pentru substanța principală (sumatriptan), triptanii sunt contraindicați la pacienții cu un accident cerebrovascular anterior (ACV), atac ischemic tranzitoriu (AIT), hipertensiune moderată severă sau severă sau hipertensiune ușoară netratată, boală vasculară periferică, CAD stabilită, inclusiv boală cardiacă ischemică (angină pectorală, antecedente de infarct miocardic sau ischemie silențioasă documentată) sau angina Prinzmetal.

În general, având în vedere răspunsul incomplet la medicamentele disponibile în prezent pentru tratamentul migrenei acute, pe de o parte și limitările utilizării acestora din cauza preocupărilor legate de siguranța CV, pe de altă parte, există o nevoie generală de noi abordări terapeutice în terapia migrenei acute. Pe baza profilului său farmacologic ca antagonist al receptorului CGRP cu administrare orală și a profilului de risc CV favorabil presupus, RGP poate constitui o contribuție valoroasă la terapiile disponibile în prezent.

#### **Eficacitate clinică: Studiul 305**

Eficacitatea rimegepant a fost evaluată ca tratament profilactic al migrenei într-un studiu randomizat, în regim dublu-orb, de fază II/III, care a comparat rimegepant cu placebo pentru tratamentul preventiv al migrenei și a cuprins o perioadă de observație de 4 săptămâni, un tratament dublu-orb de 12 săptămâni și o fază de extensie deschisă (OLE) de 52 de săptămâni.

Studiul 305 a inclus pacienți adulți de sex masculin și feminin cu un istoric de migrenă de cel puțin 1 an, cu sau fără aură, conform criteriilor ICHD III. Pacienții au avut un istoric de 4 până la 18 atacuri de migrenă de intensitate moderată până la severă a durerii pe o perioadă de 4 săptămâni în cele 12 săptămâni dinaintea vizitei de screening. Pacienții au avut o medie de 10,9 zile cu dureri de cap în timpul perioadei de observație de 28 de zile, care a inclus o medie de 10,2 zile cu migrenă înainte de randomizarea în studiu. Studiul a randomizat pacienții pentru a primi rimegepant 75 mg (N=373) sau placebo (N=374) timp de până la 12 săptămâni. **Pacienții au fost instruiți să ia tratamentul randomizat o dată la două zile (EOD) pentru perioada de tratament de 12 săptămâni.** Pacienților li s-a permis să utilizeze alte tratamente pentru faza acută a migrenei (de exemplu, triptani, antiinflamatoare nesteroidiene, paracetamol, antiemetice) după cum a fost necesar. Aproximativ 22% dintre pacienți luau medicamente pentru prevenirea migrenei la momentul inițial. Pacienților li s-a permis să continue un studiu de extensie în regim deschis pentru încă 12 luni.

Pacienților nu li s-a permis să folosească rimegepant ca tratament de salvare. Triptanii nu au fost permisi ca terapie de salvare în timpul OLE. Studiul a exclus pacienții care nu au avut niciun răspuns terapeutic la mai mult de două categorii de medicamente preventive pentru migrenă.

*Criteriul primar de evaluare a eficacității* pentru Studiul 305 a fost modificarea față de valoarea inițială a numărului mediu de zile lunare cu migrenă (MMD) în săptămânile 9 până la 12 ale fazei de tratament în regim dublu-

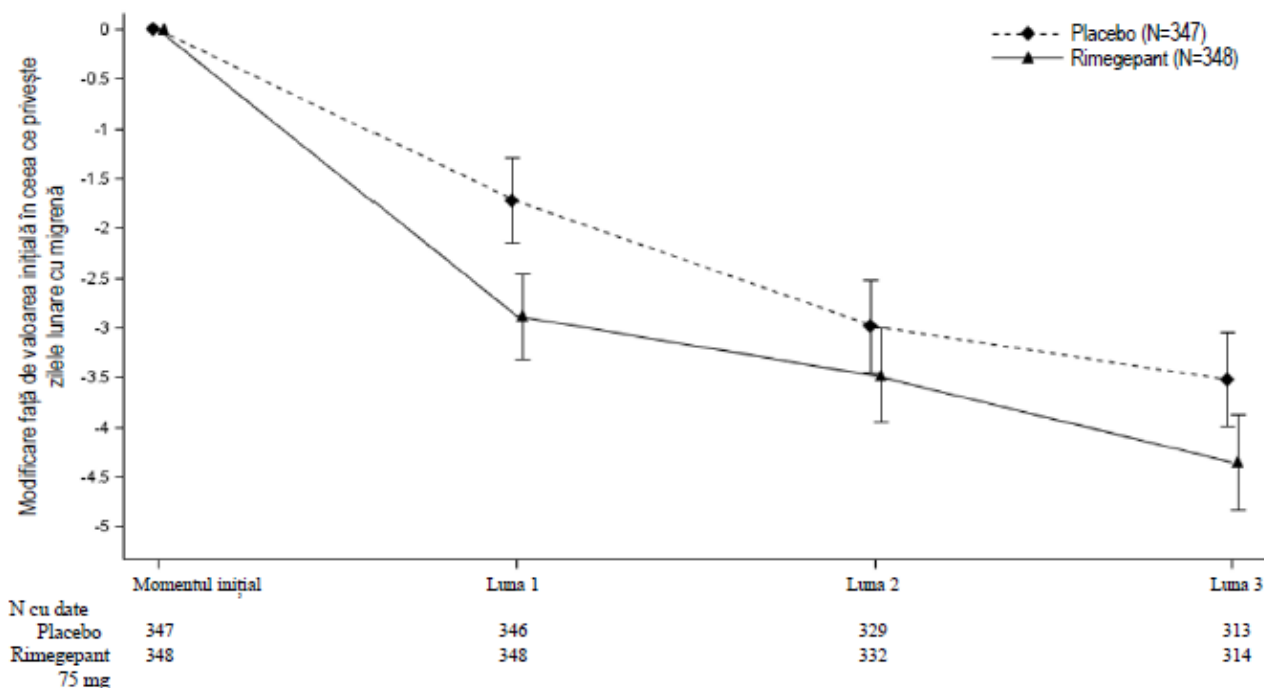
orb. Criteriile secundare de evaluare a eficacității au inclus obținerea unei reduceri de  $\geq 50\%$  față de valoarea inițială în ceea ce privește zilele lunare cu migrenă moderată sau severă.

Rimegepant 75 mg administrat EOD a demonstrat îmbunătățiri semnificative din punct de vedere statistic pentru criteriile finale cheie de eficacitate comparativ cu placebo, așa cum este rezumat în Tabelul 1 și prezentat grafic în Figura 1. Deoarece diferența dintre rimegepant și placebo în ceea ce privește numărul mediu de zile de medicație de salvare pe lună nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic, nu au fost efectuate teste statistice oficiale suplimentare, iar rezultatele respective sunt considerate doar descriptive.

**Tabel nr.1: Rezultatele pentru criteriile primare și secundare selectate pentru populația MITT din studiul 305**

	Rimegepant (n = 348)	Placebo (n = 347)
Numărul mediu de zile cu migrenă pe lună în perioada de observație	10,3	9,9
<b>Rezultatele criteriului primar de eficacitate</b>		
Modificarea LSM de la OP în zilele de migrenă pe lună în săptămânile 9 până la 12 (zile)	- 4,3	- 3,5
Diferență față de placebo (IC 95%), valoarea p	- 0,8 (- 1,5 ÷ - 0,2) p = 0,010	
<b>Rezultatele criteriilor secundare de eficacitate (în ordine ierarhică)</b>		
Reducere $\geq 50\%$ de la OP a numărului mediu de zile cu migrenă moderată sau severă pe lună în săptămânile 9 până la 12 (% , [n/N])	49%	41%
Diferență față de placebo (IC 95%), valoarea p	7,6% (0,2% ÷ 15%) p = 0,044	
Modificarea LSM de la OP în zilele cu migrenă pe lună în săptămânile 1 până la 12 (zile)	- 3,6	- 2,7
Diferență față de placebo (IC 95%), valoarea p	- 0,2 (- 0,8 ÷ 0,3) p = 0,39	
Modificarea LSM de la OP în zilele cu migrenă pe lună în săptămânile 1 până la 4 (zile)	- 2,9	- 1,7
Diferență față de placebo (IC 95%), valoarea p	- 1,2 (- 1,7 ÷ - 0,6)	
Modificarea LSM față de valoarea inițială a scorului domeniului restrictiv al funcției de rol MSQ în săptămâna 12 <sup>a</sup>	18	14,6
Diferență față de placebo (IC 95%), valoarea p	3,5 (0,2 ÷ 6,7)	
Modificarea LSM față de valoarea inițială a scorului total MIDAS în săptămâna 12 <sup>a</sup>	- 11, 8	- 11,7
Diferență față de placebo (IC 95%), valoarea p	- 0,1 (- 4,7 ÷ 4,5)	

<sup>a</sup>n=269 pentru rimegepant și n=266 pentru placebo; MITT= populația cu intenție de tratare modificată; LSM=media celor mai mici pătrate; OP=perioada de observare; CI=interval de încredere; MSQ=Chestionar privind calitatea vieții specifice migrenei; MIDAS=Evaluare Dizabilități în Migrenă.



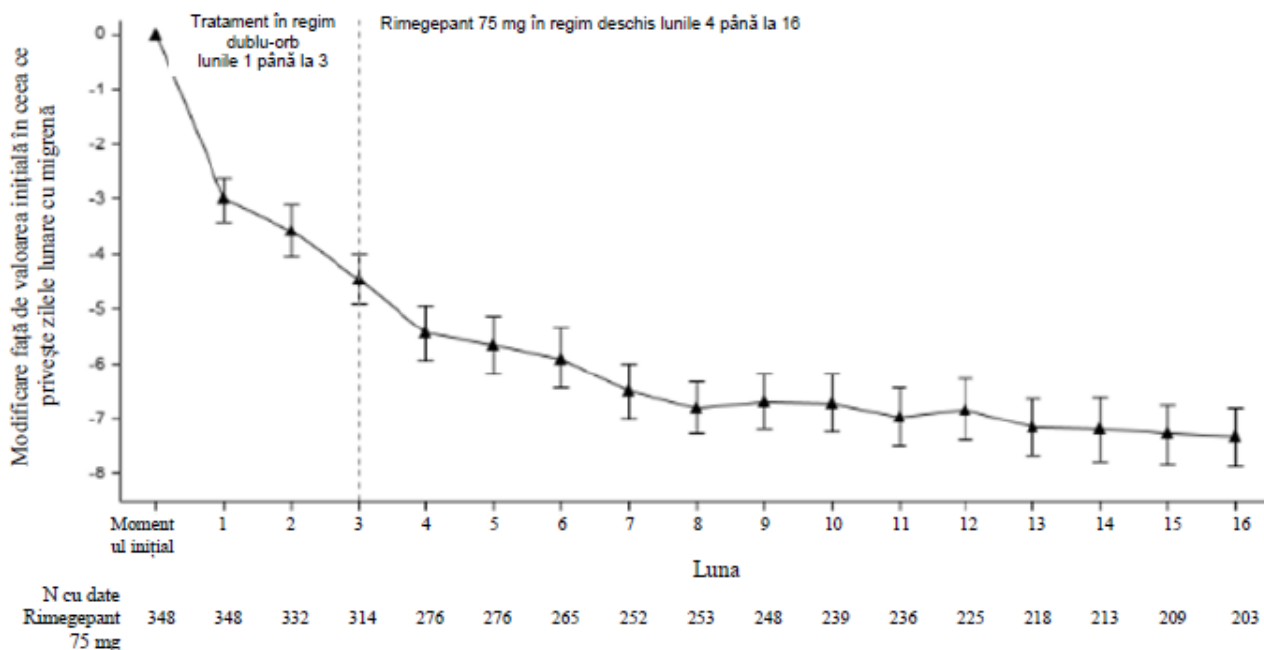
**Figura 1: Modificarea față de valoarea inițială în ceea ce privește zilele lunare cu migrenă din Studiul 305**

#### *Eficacitate pe termen lung*

Pacienții care au finalizat faza de tratament dublu-orb din studiul 305 au avut posibilitatea de a continua în cadrul unui studiu extins deschis de 52 de săptămâni, în care li s-a administrat rimegepant 75 mg la două zile în săptămânile 13 până la 64. Din cei 741 de pacienți tratați în perioada de tratament dublu-orb, 603 pacienți au primit rimegepant în timpul studiului de extensie (301 care au continuat rimegepant și 302 care au trecut de la placebo).

Pacienților li s-a permis să utilizeze rimegepant pentru a trata atacurile acute de migrenă în zilele de administrare neprogramată, cu condiția menținerii dozei maxime de rimegepant de 75 mg pe zi. Spre deosebire de perioada de tratament dublu-orb, pacienților nu li s-a permis administrarea de triptani ca medicament de salvare în perioada de prelungire. Pacienții au administrat o medie de 14,6 (abatere standard 2,45) doze de rimegepant pe lună. Pe parcursul prelungirii de 52 de săptămâni s-a menținut reducerea numărului mediu de zile de migrenă pe lună. Un număr de 203 pacienți repartizați la rimegepant au finalizat perioada de tratament cu durata totală de 16 luni. La acești pacienți, reducerea medie globală față de valoarea inițială a numărului de MMD calculată ca medie pe parcursul perioadei de tratament cu durata de 16 luni a fost de 6,2 zile.





**Figura 2: Graficul longitudinal al modificării numărului mediu de zile lunare cu migrenă (MMD) din perioada de observație în timp pe parcursul tratamentului cu rimegepant în regim dublu-orb (lunile 1 până la 3) și pe parcursul tratamentului cu rimegepant în regim deschis (lunile 4 până la 16)**

### Toleranță

În timpul fazei de tratament dublu-orb de 12 săptămâni a studiului 305, un eveniment advers (EA) apărut în urma tratamentului a fost raportat de 36% dintre pacienți, atât din grupul rimegepant (133/370) cât și din grupul placebo (133/371) și acestea au fost considerate legate de tratament în 11% din cazuri și, respectiv, 8,6%. În grupurile cu rimegepant și, respectiv, placebo, pacienții cu un EA grav raportat au fost de 0,8% și 1,1%, iar pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza unui EA au fost de 1,9% și 1,1%.

Cele mai frecvente EA raportate, apărute în urma tratamentului în grupul cu rimegepant versus grupul placebo au fost: rinofaringită (3,5% față de 2,4%), greață (2,7% față de 0,8%), infecții ale tractului urinar (2,4% față de 2,2%), infecții ale tractului respirator superior (2,2% față de 2,7%) și sinuzită (1,1% față de 3,0%).

### Concluzii

- În studiul 305, a existat o reducere semnificativ mai mare a numărului mediu de zile cu migrenă pe lună din perioada de observație până în ultimele 4 săptămâni ale perioadei de tratament dublu-orb în grupul cu rimegepant comparativ cu grupul placebo.
- Aceste rezultate au fost susținute de rezultatele secundare, care au fost testate ierarhic. Criteriile secundare de reducere cu  $\geq 50\%$  a numărului mediu de zile cu migrenă moderată sau severă pe lună în săptămânile 9 până la 12 și

modificarea numărului mediu de zile totale de migrenă pe lună în săptămânile 1 până la 12, au favorizat semnificativ rimegepantul față de placebo.

- Rimegepant este primul antagonist oral al CGRP și este primul din această clasă terapeutică care a fost autorizat pentru tratamentul acut al migrenei, precum și tratamentul preventiv al migrenei episodice. Toți ceilalți antagoniști CGRP disponibili (erenumab, galcanezumab, fremanezumab și eptinezumab) sunt administrați parenteral și sunt autorizați numai pentru profilaxia migrenei. Spre deosebire de rimegepant, aceștia sunt autorizați pentru profilaxia migrenei cronice în plus față de migrena episodică.

- Cu toate acestea, efectul tratamentului cu rimegepant a fost modest, cu o reducere de 0,8 zile cu migrenă pe lună în comparație cu placebo și o creștere cu 7,6% a procentului de pacienți cu o reducere  $\geq 50\%$  a numărului mediu de zile cu migrenă moderată sau severă pe lună. Nu a existat o diferență semnificativă între rimegepant și placebo în ceea ce privește rezultatul secundar al numărului mediu de zile cu medicamente de salvare pe lună și nu s-au efectuat teste statistice oficiale suplimentare.

- Populația inclusă în studiul 305 a fost mai largă decât indicația autorizată pentru tratamentul preventiv al migrenei episodice și a inclus pacienți cu antecedente confirmate de migrenă cronică (23%); 44% dintre pacienți nu au avut antecedente confirmate de migrenă cronică, iar antecedentele nu au fost raportate la 34%.

## 2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

### HAS

Pe site-ul oficial al autorității franceze de reglementare în domeniul medicamentului Haute Autorité de Santé **nu există publicat un raport de evaluare** pentru medicamentul cu DCI RIMEGEPANT pentru indicația de la punctul 1.9.

### NICE

Ghidul de evaluare NICE publicat la data de 5 iulie 2023 face următoarele recomandări:

- Rimegepant este recomandat ca o opțiune pentru prevenirea migrenei episodice la pacienții adulți care au cel puțin 4 și mai puțin de 15 crize de migrenă pe lună, numai dacă cel puțin 3 tratamente de prevenție nu au fost eficiente.

- Rimegepant trebuie oprit după 12 săptămâni de tratament dacă frecvența atacurilor de migrenă nu scade cu cel puțin 50%.

- În cazul în care pacienții cu această afecțiune și clinicienii lor consideră rimegepant ca fiind o terapie dintr-o gamă de tratamente adecvate, după ce s-au luat în considerare avantajele și dezavantajele tuturor opțiunilor, se



recomandă utilizarea în terapie a tratamentului cel mai puțin costisitor. Se vor lua în considerare costurile de administrare, doza, prețul pe doză și acordurile comerciale.

Comitetul a făcut aceste recomandări pe baza următoarelor considerente:

- Compania a propus evaluarea rimegepant pentru prevenirea migrenei episodice în situația în care administrarea a 3 sau mai multor tratamente nu a fost eficientă, ceea ce reprezintă o **indicație mai restrânsă** decât cea pentru care s-a acordat autorizația de introducere pe piață. Tratamentele obișnuite în acest moment includ erenumab, fremanezumab sau galcanezumab, care se administrează injectabil. Rimegepant reprezintă un tratament oral, care poate fi preferat de unii pacienți.
- Dovezile din studiile clinice arată că rimegepant reduce zilele lunare cu migrenă mai mult decât placebo. Nu a fost comparat direct într-un studiu cu erenumab, fremanezumab sau galcanezumab, însă comparațiile indirecte sugerează că este probabil să fie similar sau mai puțin eficient decât acestea.
- Tratamentul cu rimegepant este mai rentabil în comparație cu 2 din cele 3 tratamente obișnuite. Prin urmare, rimegepant este recomandat pentru prevenirea migrenei după administrarea a 3 sau mai multor tratamente preventive care nu au fost eficiente.

### SMC

Conform avizului SMC nr. 2603/04.08.2023, rimegepant este acceptat pentru **utilizare restricționată** în cadrul NHS Scotland, pentru tratamentul preventiv al migrenei episodice la adulții care prezintă cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună.

**Restricție SMC:** pentru pacienții cu migrenă episodică care au cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună, dar mai puțin de 15 zile de cefalee pe lună și care au prezentat anterior eșec la trei sau mai multe tratamente de prevenție pentru migrenă.

### IQWIG/G-BA

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare în domeniul medicamentului din Germania nu există publicat un raport de evaluare pentru medicamentul cu DCI Rimegepant pentru indicația de la punctul 1.9.

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

Pfizer România SRL a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI RIMEGEPANT, pentru indicația de la punctul 1.9, este rambursat în total în **14** state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie, după cum



urmează: Austria, Cipru, Croația, Republica Cehă, Danemarca, Finlanda, Grecia, Lituania, Luxemburg, Malta, Polonia, Slovenia și Spania.

#### 4. COSTURILE TERAPIEI

Definiția comparatorului, conform OMS 861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c) este următoarea:

„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**”.

Comparatorul ales de Pfizer pentru calculul costurilor terapiei este medicamentul cu DCI EMGALITY 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (DCI Galcanezumabum), rambursat în Listă, inclus în Sublista A, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință, având adnotarea „\*\*Ω” , respectiv tratamentul cu acesta se efectuează în baza contractului cost-volum încheiat cu CNAS și pe baza protocolului terapeutic elaborat de Comisia de neurologie a Ministerului Sănătății.

Emgality corespunde definiției comparatorului de mai sus, având următoarea indicație terapeutică rambursată, conform Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM aprobat în baza OMS/CNAS nr.564/499/2021 actualizat:

**„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 335 cod (N02CD02): DCI GALCANEZUMABUM<sup>\*)</sup>**

<sup>\*)</sup> 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 dizabilante 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."

Conform prevederilor pct.23, Nota 1, Cap.I, Anexa nr.2 din OMS nr. 861/2014 actualizat:

„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.**”

**Tabel nr. 2: Calculul costurilor terapiei**

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	PAM/UT (lei)	Cost terapie 3 ani (lei)	Costuri față de comparator (%)
Rimegepant	Vydura 75 mg liofolizat oral	Cutie x 8 x 1 doză unit.	1027,96	128,50	70.418	- 6,77
Galcanezumabum	Emgality 120 mg/ml sol inj în stilou inj preump	Cutie x 3 seringi preump x 1 ml	6124,06	2041,35	75.529,95	-

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; UT – unitate terapeutică

Terapia cu Vydura generează mai mult de **5% economii** față de comparator, per pacient, pe durata de timp de 3 ani utilizată pentru efectuarea calculului.

## 5. PUNCTAJUL OBȚINUT

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

<b>Criterii de evaluare</b>	<b>Punctaj</b>
<b>1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)</b>	
DCI Rimegepant nu a fost evaluat de HAS	-
<b>2. ETM bazată pe cost-eficacitate</b>	
2.2. 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
2.6. 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) nu demonstrează beneficiu terapeutic adițional față de comparator sau beneficiul este mai mic față de comparator sau pentru care <b>nu s-a emis raport de evaluare</b>	0
<b>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</b>	
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
<b>4. Costurile terapiei</b>	
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
<b>TOTAL</b>	<b>62</b>

**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 conform prevederilor Art.1, pct.k), Anexa nr.1 din OMS nr. 861/2014 actualizat. Ca urmare a aplicării acestor prevederi, Vydura va fi inclus în Sublista A (vezi tabelul nr.3).

**Tabel nr.3 : Stabilirea nivelului de compensare pentru Vydura**

DC	Cost tratament lunar	Coplața pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Coplața pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Coplața pentru un nivel de compensare 20% (sublista D)	Salariul minim brut Ian.2024	Grad de îndatorare maxim 20% din salariul minim brut)	50% din grad maxim de îndatorare
<b>Vydura 75 mg</b>	1959,63 lei	979,815 lei	195,963 lei	1567,704 lei	3700 lei*	740 lei	370 lei

\*Salariul de bază minim brut conform HG nr.598/2024

## 6. CONCLUZII

Migrena reprezintă o tulburare cerebrală complexă care are un impact semnificativ asupra vieții cotidiene a persoanelor care trăiesc cu această afecțiune. Această afecțiune le afectează capacitatea de a lucra sau de a progresa în carieră și educație, de a planifica activități și de a-și ridica potențialul și are un impact negativ semnificativ asupra sănătății mintale și bunăstării acestora. Pacienții sunt de obicei afectați în cei mai productivi ani ai lor, ceea ce face ca lipsa tratamentului să fie foarte costisitoare.

Tratamentele preventive orale curente (cum ar fi antidepressivele triciclice, beta-blocantele și medicamentele antiepileptice) nu au fost concepute pentru terapia migrenei. Deși sunt utile pentru unii pacienți, au contraindicații, efecte secundare sau lipsă de eficacitate. Tratamentele injectabile pentru prevenirea migrenei, cum ar fi mAbs CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide monoclonal antibodies) și toxina botulină A, au ajutat mulți pacienți și au fost preferabile medicamentelor reutilizate pe baza eficacității și efectelor secundare raportate, dar au acces limitat și, în practică, sunt prioritare pentru pacienții cu migrenă cronică din clinicile de specialitate.

Rimegepant este probabil să prezinte o eficacitate similară sau mai mică comparativ cu erenumab, fremanezumab sau galcanezumab.

Există beneficii potențiale ale rimegepant în ceea ce privește administrarea cu ușurință pe cale orală, cu mai puține efecte secundare și nu este asociată cu cefaleea datorată utilizării excesive a medicamentelor, care poate fi o problemă semnificativă pentru multe persoane afectate de migrenă.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Rimegepant și DC VYDURA 75 mg liofilizat oral, pentru indicația „Tratamentul preventiv al migrenei episodice la adulții care prezintă cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună”, întrunește punctajul de **inclusiune 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, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, SUBLISTA A DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință.

## 7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI RIMEGEPANT și DC VYDURA 75 mg liofilizat oral, pentru indicația „*Tratamentul preventiv al migrenei episodice la adulții care prezintă cel puțin 4 atacuri de migrenă pe lună*”.

### Referințe bibliografice:

1. RCP VYDURA ([Vydura, INN-rimegepant sulfate \(europa.eu\)](#))
2. EPAR VYDURA ([Vydura, INN-rimegepant sulfate \(europa.eu\)](#))
3. NICE GUIDANCE ([Rimegepant for preventing migraine \(nice.org.uk\)](#))
4. SMC ADVICE ([rimegepant-vydura-resub-final-august-2023-for-website.pdf \(scottishmedicines.org.uk\)](#))
5. RCP EMGALITY ([Emgality, INN-galcanezumab \(europa.eu\)](#))

Raport finalizat în data de: 21.08.2024

**Coordonator DETM**

**Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu**