



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: GALCANEZUMABUM

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

Data depunerii dosarului

08.03.2021

Numărul dosarului

5012

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

- 1.1. DCI: Galcanezumabum
1.2. DC: Emgality 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
1.3. Cod ATC: N02CD02
1.4. Data primei autorizări: 14 noiembrie 2018
1.5. Deținătorul de APP: Eli Lilly Nederland B.V. Olanda
1.6. Tip DCI: nouă
1.7. Forma farmaceutică, concentrația, calea de administrare, mărimea ambalajului

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut
Concentrații	120 mg
Calea de administrare	subcutanată
Mărimea ambalajului	cutie cu 3 seringi preumplute (sticlă) x 1 ml soluție, în 3 stilouri injectoare (penuri) preumplute

- 1.8. Preț conform O.M.S. nr. 1165/24 iunie 2020, actualizat, cu ultima completare din data de 07.09.2021

Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe ambalaj	6.006,71 lei
Prețul cu amănuntul maximal cu TVA pe unitatea terapeutică	2.002,23 lei

- 1.9. Indicația terapeutică și dozele de administrare conform RCP Emgality 120 mg soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut

Indicație terapeutică	Doza recomandată	Durata medie a tratamentului
Emgality este indicat pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună.	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.	Durata medie a tratamentului nu este specificată.

Alte informații din RCP Emgality

Pacienții trebuie instruiți să administreze injectabil o doză omisă cât mai curând posibil și apoi să reia administrarea lunară a dozei. Beneficiul terapeutic trebuie evaluat la 3 luni de la inițierea tratamentului.

Orice decizie de a continua tratamentul ar trebui luată individual, în funcție de starea fiecărui pacient. Ulterior, se recomandă evaluarea necesității de a continua tratamentul cu regularitate.

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

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

Copii și adolescenți: Siguranța și eficacitatea galcanezumab la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu există date disponibile. Nu există o utilizare relevantă a galcanezumab la copiii cu vârsta sub 6 ani pentru prevenirea migrenei.

2. EVALUĂRI INTERNAȚIONALE

2.1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)

Raportul de evaluare a medicamentului galcanezumab cu indicația menționată la punctul 1.9, datat 24 iunie 2020 a fost publicat pe site-ul autorității de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța la data de 29 iunie 2020. În raport sunt menționate cele două denumiri comerciale aferente medicamentului galcanezumab, EMGALITY 120 mg, soluție injectabilă în stilou preumplut și EMGALITY 120 mg soluție injectabilă în seringă preumplută.

Dovezile clinice analizate de către experții francezi au provenit din următoarele 4 studii clinice de fază III, prin care au fost evaluate eficacitatea și siguranța terapiei cu galcanezumab versus placebo :

1. CONQUER - studiu nepublicat, care a vizat pacienții cu migrena episodică și cronică, tratați în prealabil preventiv cu 2-4 clase de medicamente fără a fi obținut un răspuns adecvat; studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 3 luni;
2. REGAIN - studiu care a vizat pacienții cu migrena cronică; studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 3 luni;
3. EVOLVE-1 - studiu care a vizat pacienții cu migrena cronică; studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni;
4. EVOLVE-2 studiu care a vizat pacienții cu migrena episodică; studiu s-a desfășurat pe o perioadă de 6 luni.

Conform raportului publicat, Comisia pentru Transparență a decis, în urma evaluării dovezilor prezentate de către solicitant că beneficiul terapiei cu EMGALITY (galcanezumab) este:

- **substanțial**, pentru pacienții cu migrenă severă care au cel puțin 8 zile de migrenă pe lună, care prezintă cel puțin două eșecuri terapeutice în profilaxia migrenei și fără boală cardiovasculară (infarct miocardic, angină pectorală instabilă, bypass al arterei coronare, intervenție coronariană percutanată, accident vascular cerebral, tromboză venoasă profundă sau alt risc cardiovascular crescut),
- **insuficient** pentru a justifica rambursarea prin sistemul național francez de asigurări de sănătate pentru alte categorii de pacienți incluse în indicația aprobată.

Nivelul de rambursare propus de către Comitetul pentru Transparență pentru galcanezumab a fost 65%.

2.2. ETM bazată pe cost-eficacitate

2.2.1. NICE- National Institute for Health and Care Excellence

Raportul de evaluare a medicamentului galcanezumab cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat pe site-ul NICE. În raportul datat 18 noiembrie 2020, sunt menționate următoarele recomandări:

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

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

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

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

Recomandarea de rambursare a terapiei cu Emgality nu afectează pacienții care anterior publicării acestui ghid au primit tratament cu galcanezumab. Acești pacienți pot continua tratamentul fără nicio modificare a planului de finanțare stabilit pentru aceștia înainte de publicarea ghidului, atât timp cât consideră adecvat medicul și pacientul.

Dovezile clinice care au stat la baza rambursării terapiei cu Emgality au provenit din 4 studii clinice: CONQUER, REGAIN, EVOLVE-1 și EVOLVE-2.

Motivele emiterii recomandărilor de compensare de către Comitet au fost:

1. opțiunile de tratament pentru prevenirea migrenei episodice (mai puțin de 15 zile de cefalee pe lună) sau cronice (15 sau mai multe zile de cefalee pe lună) includ medicamente precum beta-blocante, antidepresive și anticonvulsivante.

Dacă pacienții cu migrenă episodică nu răspund la cel puțin 3 tratamente profilactice cu administrare orală, se instituie tratamentul de susținere optim (tratamentul simptomelor de migrenă).

Dacă pacienții cu migrenă cronică nu răspund la minimum 3 tratamente profilactice cu administrare orală, se instituie tratamentul cu toxină botulinică tip A sau tratamentul de susținere optim.

2. în cazul pacienților cu migrenă care nu au prezentat răspuns la cel puțin 3 tratamente profilactice, dovezile clinice indică faptul că galcanezumab este mai eficient decât tratamentul de susținere optim, atât în migrena de tip episodic, cât și în cea cronică. Se estimează că terapia cu galcanezumab este mai eficientă decât toxina botulinică tip A.

3. estimările cele mai probabile ale cost-eficacității terapiei pentru prevenția migrenei cronice și episodice se încadrează în limitele de utilizare a resurselor NHS pe care NICE le consideră în mod normal acceptabile. În acest context, galcanezumab în opinia experților institutului britanic reprezintă o opțiune terapeutică recomandată pentru migrena episodică și cronică.

2.2.2. SMC

Dat 5 martie 2021, raportul de evaluare a medicamentului galcanezumab cu indicația menționată la punctul 1.9 a fost publicat la data de 12 aprilie 2021 pe site-ul autorității de reglementare a tehnologiilor medicale din Scoția. În raportul publicat este menționată denumirea comercială Emgality 120 mg soluție injectabilă în stilou

injector (pen) preumplut. Dovezile clinice care au stat la baza rambursării terapiei cu Emgality au provenit din 4 studii clinice: CONQUER, REGAIN, EVOLVE-1 și EVOLVE-2.

Concluzia raportului tehnic a fost de rambursare restricționată a medicamentului evaluat, respectiv pentru pacienții cu migrene cronice și episodice care prezintă eșec la cel puțin 3 terapii preventive administrate în prealabil. Rezultatele studiilor analizate de către experții evaluatori scoțieni au arătat că terapia cu galcanezumabum reduce semnificativ într-o lună numărul zilelor de migrenă, comparativ cu placebo.

Avizul pozitiv de rambursare se aplică în contextul utilizării schemei de acces a pacientului.

2.2.3. IQWiG

Pe site-ul autorității germane Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG) este publicat raportul de evaluare a medicamentului Emgality, având numărul A19-28, datat 27 iunie 2019.

Conform raportului publicat, din categoria de pacienți care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună fac parte următoarele segmente populaționale:

1. pacienți netratați anterior și pacienți care prezintă un răspuns inadecvat sau au intoleranță la cel puțin o terapie profilactică sau care nu sunt eligibili pentru această terapie;
2. pacienții pentru care nu a fost înregistrat niciun răspuns la următoarele terapii sau nu sunt considerați eligibili pentru acestea sau pe care nu le tolerează: metoprolol, propranolol, flunarizină, topiramat, amitriptilină;
3. pacienții pentru care nu a fost înregistrat niciun răspuns la oricare din următoarele terapii sau nu sunt considerați eligibili pentru acestea sau pe care nu le tolerează: metoprolol, propranolol, flunarizină, topiramat, amitriptilină, acid valproic, toxina botulinică de clostridium tipul A.

Comparatorii propuși de către Comitetul Federal German pentru fiecare situație în parte sunt:

1. metoprolol, propranolol, flunarizină, topiramat sau amitriptilină, fiecare dintre aceste medicamente fiind luate în considerare în funcție de terapia anterior administrată;
2. acid valproic sau toxina botulinică de clostridium tipul A;
3. cel mai bun tratament suportiv.

Evaluarea a fost efectuată pe baza rezultatelor studiilor clinice EVOLVE-1, EVOLVE-2 și REGAIN.

Concluzia prezentată la finalul raportului a fost că, în opinia experților germani din cadrul IQWiG, pentru primele 2 situații, terapia cu galcanezumab nu aduce niciun beneficiu suplimentar, însă în cazul celei de-a treia situații, dovezile prezentate de compania solicitantă, au evidențiat existența unui indiciu de beneficiu adițional major.

Însă, decizia finală de rambursare va fi luată de către Comitetul Federal Comun.

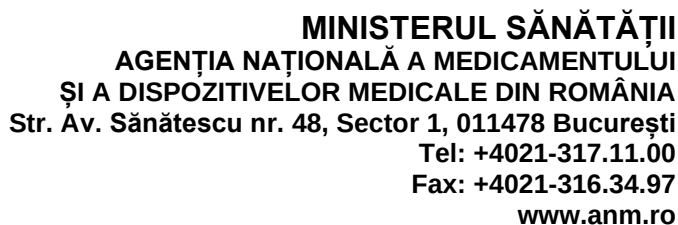
Al doilea raport publicat pe site-ul german IQWiG care privește medicamentul Emgality are numărul A19-63 și este datat 21 august 2019. Acest raport reprezintă o completare la raportul inițial publicat. În documentul adițional este specificat că solicitarea de efectuare a unor analize suplimentare a fost inițiată de IQWiG la cererea Comitetului Federal din Germania. Au fost vizate următoarele aspecte:

- ❖ reducerea numărului de zile de migrenă/lună cu $\geq 75\%$ raportat la numărul de zile de migrenă înregistrat la înrolarea în studiu;
- ❖ reducerea numărului de zile de migrenă/lună cu 100% raportat la numărul de zile de migrenă înregistrat la înrolarea în studiu;
- ❖ reducerea zilelor de cefalee/lună (nr. total de zile de cefalee și dacă este posibil clasificarea în funcție de tipul de migrenă).

Rezultatele obținute sunt prezentate în următoarele tabele:

Tabel nr. 1

Outcome category Outcome Study	Galcanezumab + BSC		Placebo + BSC		Galcanezumab + BSC vs. placebo + BSC RR [95% CI]; p-value ^a
	N	Mean proportion ^a of patients with improvement % [95% CI]	N	Mean proportion ^a of patients with improvement % [95% CI]	
Morbidity					
Migraine days/month ^b , reduction by $\geq 75\%$ from the baseline phase, averaged over the treatment period ^c					
EVOLVE-1	7	26.19 [14.38; 42.85]	10	6.67 [2.32; 17.71]	3.93 [1.22; 12.64]; 0.025
EVOLVE-2	27	41.36 [33.87; 49.27]	28	2.98 [1.22; 7.09]	13.90 [5.63; 34.29]; < 0.001
EVOLVE-1/-2 ^d	34	38.16 [31.63; 45.16]	38	3.90 [2.02; 7.42]	9.78 [4.97; 19.24]; < 0.001
REGAIN	36	9.26 [6.03; 13.96]	110	2.42 [1.48; 3.94]	3.82 [2.00; 7.28]; < 0.001
Total ^e					Heterogeneity: Q = 3.88; df = 1; p = 0.049; I ² = 74.2%
Migraine days/month ^b , reduction by 100% from the baseline phase, averaged over the treatment period ^c					
EVOLVE-1	7	9.52 [3.32; 24.40]	10	6.67 [2.32; 17.71]	1.43 [0.34; 6.06]; 0.606
EVOLVE-2	27	19.75 [14.21; 26.78]	28	0.00 [ND] ^f	ND ^g
EVOLVE-1/-2 ^d	34	17.64 [12.93; 23.61]	38	1.75 [0.65; 4.65]	10.06 [3.58; 28.29]; < 0.001
REGAIN	36	0.00 [ND] ^f	110	0.30 [0.07; 1.26]	ND ^{f, h}
Total					-
Headache days/month ⁱ , reduction by $\geq 50\%$ from the baseline phase, averaged over the treatment period ^c					
EVOLVE-1	7	38.10 [23.82; 54.78]	10	16.67 [8.72; 29.50]	2.29 [1.09; 4.81]; 0.032
EVOLVE-2	27	46.30 [38.59; 54.18]	28	13.10 [8.70; 19.25]	3.54 [2.29; 5.45]; < 0.001
EVOLVE-1/-2 ^d	34	44.61 [37.81; 51.61]	38	14.03 [10.04; 19.27]	3.18 [2.21; 4.57]; < 0.001
REGAIN	36	35.19 [29.06; 41.84]	110	8.79 [6.84; 11.22]	4.00 [2.94; 5.45]; < 0.001
Total ^e					3.63 [2.87; 4.60]; < 0.001
Headache days/month ⁱ , reduction by $\geq 75\%$ from the baseline phase, averaged over the treatment period					
No data					
Headache days/month ⁱ , reduction by 100% from the baseline phase, averaged over the treatment period					
No data					

**Tabel nr. 2**

a: Number of patients considered in the analysis for the calculation of the effect estimation; the values at baseline may be based on other patient numbers.

b: Averaged over months 1–6 (EVOLVE-1/-2) or months 1–3 (REGAIN).

c: MMRM with terms for treatment, geographical region, value at the start of treatment and time point (month) as well as for the interactions treatment x time point and value at the start of treatment x time point. In EVOLVE-1 and EVOLVE-2 additionally with a term for number of migraine days/month ($< 8/\geq 8$); in REGAIN additionally with terms for medication overuse and prophylaxis of migraine during the study.

d: Defined as calendar days on which a patient documented any type of headache (migraine headache, probable migraine headache, non-migraine headache).

e: IPD meta-analysis; MMRM with terms for treatment, number of migraine days/month ($< 8/\geq 8$), geographical region, baseline value, time point (month) and study as well as for the interactions treatment x time point and value at start of treatment x time point.

f: Institute's calculation; meta-analysis with fixed effect.

BSC: best supportive care; CI: confidence interval; IPD: individual patient data; MD: mean difference; MMRM: mixed-effects model repeated measures; N: number of analysed patients; RCT: randomized controlled trial; SD: standard deviation; SE: standard error; vs.: versus



Rezultatele obținute nu au schimbat concluzia raportului inițial, iar existența beneficiului adițional aferent terapiei cu Emgality va fi decisă de către Comitetul Federal Comun.

2.2.4. G-BA

Pe site-ul Comitetului Federal German este publicată rezoluția privind rambursarea medicamentului galcanezumab pentru indicația menționată la punctul 1.9. Documentul datat 19 septembrie 2019 prezintă aceleași concluzii privind beneficiul adițional aferent terapiei cu Emgality raportat la terapiile considerate comparator pentru cele 3 categorii de pacienți menționate în raportul cu numărul A19-28, datat 27 iunie 2019, publicat pe site-ul IQWiG.

3. STATUTUL DE COMPENSARE A DCI GALCANEZUMABUM ÎN STATELE MEMBRE ALE UNIUNII EUROPENE ȘI MAREA BRITANIE

Conform declarației pe propria răspundere a solicitantului, medicamentul cu DCI Galcanezumabum este rambursat în 15 state membre ale UE și Marea Britanie, conform tabelului de mai jos.

Tabel nr. 3 : Rambursarea medicamentului Emgality în statele membre UE și Marea Britanie

Nr. crt.	Țara:	Compensare (da/nu):	Nivel compensat:	Condiții de prescriere (inclusiv restricții) (da/nu):	Protocol de prescriere:
1.	Austria	Da	100%	Indicatia din RCP	-
2.	Belgia				-
3.	Bulgaria				-
4.	Cipru	Da	100%	Indicatia din RCP	-
5.	Croatia	Da	100%	Indicatia din RCP	-
6.	Republica Cehă	Da	100%	Indicatia din RCP	-
7.	Danemarca	Da	100%	Indicatia din RCP	-
8.	Estonia				-
9.	Finlanda	Da	100%	Indicatia din RCP	-
10.	Franta	Da	65%	Indicatia din RCP	-
11.	Grecia				-
12.	Germania	Da	100%	Indicatia din RCP	-
13.	Italia	Da	100%	Indicatia din RCP	-
14.	Ireland				-
15.	Marea Britanie	Da	100%	Indicatia din RCP	-
16.	Luxemburg	Da	100%	Indicatia din RCP	-
17.	Letonia				-
18.	Lituania				-
19.	Malta				-
20.	Olanda				-
21.	Polonia				-
22.	Portugalia				-
23.	Slovakia				-
24.	Slovenia	Da	100%	Indicatia din RCP	-
25.	Spania	Da	100%	Indicatia din RCP	-

26.	Suedia	Da	100%	Indicatia din RCP	-
27.	Ungaria	Da	individual , 100%	Indicatia din RCP	-

4. STADIUL EVOLUTIV AL PATOLOGIEI

Conform prevederilor H.G. nr. 720/2008 actualizat la data de 29.07.2021 și O.M.S/C.N.A.S. nr. 564/499/2021 actualizat, cu ultima completare din data de 02.09.2021, există 4 clase de medicamente recomandate pentru tratarea migrenei. Acestea sunt: betablocante, antiepileptice, antidepressive și triptanii.

Aparținând claselor de medicamente amintite, următoarele DCI sunt menționate în Hotărârea de Guvern nr. 720/2008 actualizată:

1. Sumatriptanum
2. Amitriptylinum
3. Metoprololum
4. Propranololum
5. Topiramatum.

În acest context, amintim indicațiile aprobate pentru medicamentele cu DCI incluse în Listă.

Sumatriptanum, conform RCP Imigran DR comprimate dispersabile este indicat în ameliorarea simptomelor episodului acut de migrenă cu sau fără aură, inclusiv episoadele de migrenă asociate ciclului menstrual. Imigran DR trebuie utilizat numai în cazurile cu diagnostic cert de migrenă.

Amitriptylinum, conform RCP Amitriptilină Arena 25 mg comprimate filmate este indicat în tratamentul migrenei. Conform informațiilor furnizate pe site-ul electronic medicines compendium, medicamentul amitriptilină este indicat doar pentru profilaxia migrenei (<https://www.medicines.org.uk/emc/files/pil.2581.pdf>; <https://www.medicines.org.uk/emc/product/10849/smpc>).

Metoprololum, conform RCP MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg comprimate cu eliberare modificată, este indicat în profilaxia migrenei.

Propranololum, conform RCP Propranolol Arena 10 mg comprimate, este indicat în tratarea migrenelor. Conform informațiilor furnizate pe site-ul electronic medicines compendium, medicamentul propranolol este indicat doar pentru profilaxia migrenei (<https://www.medicines.org.uk/emc/product/12858/smpc>).

Topiramatum, conform RCP Eritel, este indicat la adulți pentru prevenția cefaleei migrenoase după o evaluare atentă a posibilelor opțiuni de tratament alternativ. Nu este destinat tratamentului în faza acută.

Prin urmare, pentru prevenția migrenei sunt compensate, conform rezumatelor caracteristicilor produselor aprobate, doar 4 DCI: Metoprololum, Propranololum, Amitriptylinum și Topiramatum.

Contraindicațiile listate în RCP Eritel sunt:

1. Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
2. Prevenția migrenei în sarcină și la femeile cu potențial fertil, dacă nu utilizează metode eficiente de contracepție.

6.1 Lista excipienților din RCP Epitel include: Nucleul comprimatului: Lactoză monohidrat, Amidon pregelatinizat din cartof, Celuloză microcristalină, Croscarmeloză sodică, Stearat de magneziu

Contraindicațiile listate în RCP MetoSuccinat Sandoz 47,5 mg comprimate cu eliberare modificată sunt:

- Hipersensibilitate la metoprolol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipersensibilitate la alte beta-blocante (poate apărea hipersensibilitate încrucișată între beta-blocante)
- Bloc atrio-ventricular de gradul II sau III
- Insuficiență cardiacă decompensată
- Bradicardie sinusală manifestă clinic (puls < 45-50 bătăi/min)
- Sindrom de sinus bolnav
- Arteriopatii periferice severe
- Șoc cardiogen
- Feocromocitom netratat
- Hipotensiune arterială
- Astm bronșic sever sau bronhospasm sever în antecedente
- Pacienții la care se suspectează un infarct miocardic acut și care prezintă frecvența cardiacă < 45-50 bătăi/min, un interval PR > 0,24 secunde, o tensiune arterială sistolică < 100 mmHg și/sau insuficiență cardiacă severă.

6.1 Lista excipienților din RCP MetoSuccinat Sandoz include: Zahăr, Amidon de porumb, Glucoză lichidă, Poliacrilat dispersie 30%, Talc, Stearat de magneziu, Celuloză microcristalină, Crospovidonă, Dioxid de siliciu coloidal anhidru, Lactoză monohidrat, Hipromeloză, Dioxid de titan (E 171), Macrogol 4000.

Contraindicațiile listate în RCP Propranolol Arena 10 mg comprimate sunt:

- Hipersensibilitate la propranolol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Reacții de tip anafilactic în antecedente
- Astm bronșic și bronhopneumopatii cronice obstructive
- Insuficiență cardiacă necontrolată terapeutic
- Șoc cardiogen, hipotensiune arterială marcată
- Bradicardie sinusală (< 50 bătăi/min); boala nodului sinusal (inclusiv bloc sino-atrial);
- Bloc atrioventricular de grad II și III
- Fenomene de tip Raynaud și alte tulburări vasculospastice periferice.

6.1 Lista excipienților din RCP Propranolol Arena 10 mg comprimate este: Amidon de porumb, Lactoză monohidrat, Talc, Stearat de magneziu, Gelatină

Contraindicațiile listate în RCP Amitriptilină Arena 25 mg comprimate filmate sunt:

- Hipersensibilitate la amitriptilină sau la oricare dintre excipienții medicamentului
- Infarct miocardic recent
- Aritmii, îndeosebi bloc cardiac (indiferent de grad)
- Manie
- Afecțiuni hepatice grave

- Glaucom cu unghi închis
- Retenție urinară, hiperplazie benignă de prostată
- Copii sub 6 ani
- Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament, datorită conținutului în lactoză.

6.1 Lista excipienților din RCP Amitriptilină Arena 25 mg comprimate filmate este: nucleu - lactoză monohidrat, povidonă K 30, amidon de porumb, talc, stearat de magneziu, film – AquaPolish D Pink 041.31 MS care conține: hipromeloză, hidroxipropilceluloză, talc, lactoză monohidrat, acid stearic, dioxid de titan (E 171), carmoizină lac de aluminiu 20-26% (E 122), galben de quinolină lac de aluminiu 20-24% (E 104).

În acest context amintim contraindicațiile precizate în RCP Emgality:

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

6.1 Lista excipienților din RCP Emgality:

L-histidină

Clorhidrat monohidrat de L-histidină

Polisorbat 80

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Așadar,

- pentru pacienții care prezintă contraindicații la betablocante și la amitriptilină, singura opțiune rambursată pentru prevenția migrenei este topiramatul
- pentru pacienții care prezintă contraindicații la topiramat și la amitriptilină, singura opțiune rambursată pentru prevenția migrenei este metoprololul
- pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru niciuna dintre terapiile rambursate utilizate în scop profilactic și pentru care singura opțiune de tratament este reprezentată de cel mai bun tratament suportiv, galcanezumabum este singura alternativă terapeutică.
- niciuna dintre cele 4 DCI nu reprezintă un comparator pentru galcanezumabum, conform OMS 861/2014.

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

Migrena este o cefalee primară care, datorită frecvenței și severității crizelor, determină o deteriorare severă a calității vieții.

Multe studii epidemiologice au documentat prevalența sa crescută, precum și importantul său impact socio-economic și personal. În "Global Burden of Disease Survey 2010" (GBD2010), a fost ierarhizată ca cea de a 3-a cea mai prevalentă afecțiune din lume. În GBD2010 a fost ierarhizată ca a 3-a cauză de dizabilitate din lume, atât la bărbați cât și la femei sub vârsta de 50 ani. Este cel mai frecvent raportată la adulții tineri cu vârsta cuprinsă între 30 și 40 de ani. Migrena poate afecta, de asemenea, copiii cu o prevalență estimată între 3 și 10%.

Diagnosticul migrenei, conform clasificării Societății Internaționale a Cefaleei (IHS), actualizată în 2018 se bazează pe următoarea triadă simptomatică:

- o evoluție prin crize recurente, separate prin intervale libere de orice durere;
- caracteristici semiologice specifice;
- un examen clinic normal.

Migrena are două tipuri majore: migrena fără aură și migrena cu aură.

Migrena fără aura este o afecțiune cefalgică recurentă care se manifestă prin atacuri cu durată de 4-72 ore. Caracteristicile tipice ale cefaleei sunt:

- ✓ localizarea unilaterală,
- ✓ calitatea pulsatilă,
- ✓ intensitatea moderată sau severă,
- ✓ agravarea de către exercițiul fizic de rutină și
- ✓ asocierea cu greață și/sau fotofobia și fonofobia.

Criteriile de diagnostic sunt:

- A. Cel puțin 5 atacuri, 1 care să îndeplinească criteriile B-D
- B. Atacuri cefalee care durează 4-72 ore (fără tratament sau după tratament fără succes)
- C. Cefaleea are cel puțin 2 dintre următoarele 4 caracteristici:
 - 1. localizare unilaterală
 - 2. calitatea pulsatilă
 - 3. intensitate moderată sau severă a durerii
 - 4. agravare de către activitatea fizică de rutină sau provocând evitarea acestei activități (ex. mersul sau urcatul scărilor)
- D. În timpul cefaleei apare cel puțin una dintre următoarele:
 - 1. greață și/sau vomă
 - 2. fotofobie și fonofobie
- E. Nu corespunde mai bine altui diagnostic ICHD-3.

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

Criterii de diagnostic sunt:

- A. Cel puțin 2 atacuri care să îndeplinească criteriile B-D
- B. Una sau mai multe simptome de aură complet reversibile:
 - 1. vizual
 - 2. senzitiv
 - 3. tulburare de vorbire și/sau de limbaj
 - 4. motor
 - 5. trunchi cerebral
 - 6. retinian
- C. Cel puțin 3 dintre următoarele 6 caracteristici:
 - 1. cel puțin un simptom de aură se dezvoltă gradual în peste 5 minute

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

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

În prezent, nu există dovezi clinice care să ateste că migrena reduce speranța medie de supraviețuire a pacienților care prezintă acest diagnostic.

Standardul de îngrijire în profilaxia migrenei este diferit în țările europene, dovadă fiind varietate mare de recomandări din ghidurile naționale de tratament.

În prevenirea declanșării crizelor se va lua în considerare, în primul rând, identificarea și evitarea factorilor declanșatori. Ulterior, inițierea tratamentului pe termen lung va depinde, în special, de frecvența și intensitatea crizelor și de dizabilitatea ulterioară în ceea ce privește calitatea vieții, precum și de prevenirea oricărui risc de abuz de medicamente pentru tratarea crizelor.

Managementul migrenei se bazează atât pe tratamentul crizelor cât și pe tratament profilactic pe termen lung pentru a reduce frecvența acestora.

Dintre tratamentele aprobate pentru prevenția migrenei în țările europene fac parte: antihipertensive, anti-epileptice, antidepresive. Unele țări europene, printre care și Franța (conform raportului HAS de evaluare a medicamentului Emgality) au aprobat și alte terapii pentru tratamentul profilactic al migrenei cum ar fi flunarizina, pizotifenul, oxetoron, care însă datorită profilului de siguranță sunt indicate doar ca terapii de salvare.

Multe dintre tratamentele existente, inclusiv terapiile aprobate, nu au fost inițial dezvoltate pentru profilaxia migrenei și nu vizează fiziopatologia de bază a tulburării migrenei. Puține produse aprobate sau recomandate pentru profilaxia migrenei au demonstrat eficacitate în întregul spectru al migrenei. Tolerabilitatea slabă și evenimentele adverse (AE) care necesită întreruperea tratamentului limitează opțiunile terapeutice pentru pacienții cu migrene. Spre exemplu, topiramatul este asociat cu parestezie și disfuncție cognitivă, în timp ce depresia, amețeli și creșterea ponderală apar în urma terapiei cu metoprolol (Bussone și colab. 2005; Adelman și colab. al 2008; Vecsei et al 2015).

4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul:

a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau

b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni

Conform rezultatelor studiilor clinice analizate de către autoritățile de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Franța, Germania și Marea Britanie (NICE, SMC) medicamentului galcanezumab nu **crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni și nici nu determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni.**

Prin urmare, pentru acest criteriu de evaluare nu pot fi acordate 10 puncte.

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

Conform informațiilor publicate pe site-ul OrphaNet, migrena hemiplegică familială și migrena hemiplegică sporadică sunt afecțiuni rare, având atribuit codul ORPHA: 569.

Migrena hemiplegică este descrisă, conform ghidului Societății Internaționale a Cefaleei (IHS), actualizat în anul 2018 ca migrenă cu aură care include deficit motor.

Criterii de diagnostic sunt reprezentate de:

- A. Atacuri care îndeplinesc criteriul pentru migrenă cu aură și criteriul B de mai jos.
- B. Aura constă din ambele de mai jos:

1. deficit motor complet reversibil
2. simptome vizuale, senzitive și/sau tulburare de vorbire/limbaj complet reversibile

Semnele motorii în general durează mai puțin de 72 ore dar, la unii pacienți, deficitul motor (paretic) poate persista săptămâni.

Criteriile de diagnostic ale migrenei cu aură sunt prezentate la punctul 4.1.

Migrena hemiplegică familială (FHM)

Migrenă hemiplegică familială este descrisă ca o migrenă cu aură care include deficit motor și pacientul are cel puțin o rudă de gradul întâi sau doi cu aură migrenoasă care include deficit motor.

Criterii de diagnostic sunt reprezentate de:

- A. Atacuri care îndeplinesc criteriile pentru migrenă hemiplegică
- B. Cel puțin o rudă de primul sau al doilea grad are atacuri migrenoase care îndeplinesc criteriile pentru migrenă hemiplegică.

S-a demonstrat că migrena hemiplegică familială (FHM) prezintă foarte des simptome de trunchi cerebral, în plus față de simptomele tipice de aură și că cefaleea apare aproape întotdeauna. Rareori, în timpul atacurilor de FHM, pot apărea alterări ale stării de conștiință (uneori inclusiv comă), confuzie, febră și pleiocitoză a LCR.

Migrena hemiplegică familială (FHM) poate fi confundată cu epilepsia și tratată (fără succes) ca atare. Atacurile FHM pot fi declanșate de o traumă cerebrală minoră. În aproximativ 50 % dintre cazurile de familii cu FHM, ataxia cerebeloasă cronică progresivă apare independent de atacurile migrenoase.

Noile teste genetice au permis o definiție mai bine conturată a migrenei hemiplegice familiale (FHM). Subtipuri genetice specifice care au fost identificate:

- în FHM1 există mutații ale genei CACNA1A (care codifică un canal de calciu) pe cromozomul 19;
- în FHM2 sunt mutații ale genei ATP1A2 (care codifică ATP-aza K/Na) pe cromozomul 1 și
- în FHM3 există mutații ale genei SCN1A (care codifică un canal de sodiu) pe cromozomul 2.

Pot fi și alte locusuri neidentificate încă.

Migrena hemiplegică sporadică (SHM) este descrisă conform ghidului Societății Internaționale a Cefaleei (IHS), actualizat în 2018 ca migrenă cu aură care include deficit motor și nici o rudă de gradul întâi sau doi ale pacientului nu are migrenă a cărei aură să includă deficit motor.

Criterii de diagnostic sunt:

- A. Atacurile îndeplinesc criteriile pentru migrenă hemiplegică
- B. Nu există nici o rudă de gradul întâi sau doi care să îndeplinească criteriile pentru migrenă hemiplegică.

Studiile epidemiologice au demonstrat că aceste cazuri sporadice survin cu aproximativ aceeași prevalență ca și cazurile familiale.

Atacurile în migrenă hemiplegică sporadică au aceleași caracteristici clinice ca cele din migrenă hemiplegică familială. Unele cazuri aparent sporadice au mutații cunoscute de FHM și la unele rude de gradul întâi sau doi apare mai târziu migrenă hemiplegică, completând astfel criteriile pentru migrenă hemiplegică familială și necesitând schimbarea diagnosticului.

Cazurile sporadice necesită de obicei investigație neuroimagică și alte teste pentru a exclude alte cauze.

Având în vedere criteriile de includere și excludere din studiile clinice care au stat la baza autorizării medicamentului Emgality precum și evaluarea rezultatelor acestor studii de către autoritățile internaționale în vederea rambursării (HAS, NICE, SMC, IQWiG, G-BA), precizăm că deși există forme de migrene încadrate ca afecțiuni rare, nu va fi acordat punctajul de 10 puncte aferent criteriului de evaluare 4.3., întrucât eficacitatea și siguranța medicamentului Emgality au fost evaluate doar pentru anumite tipuri de migrenă, respectiv migrenă episodică și migrenă cronică.

Conform cererii depuse în dosarul Emgality, compania a solicitat evaluarea medicamentului cu DCI Galcanezumabum ca ultimă alternativă terapeutică la pacienții cu cel puțin 4 zile de migrenă pe lună și cu 3 tratamente în antecedente care au eșuat în diminuarea sau eliminarea simptomatologiei.

În plus, a fost solicitată includerea medicamentului DCI Galcanezumabum în sublista C1 prin crearea punctului G31.H Migrenă în Listă.

5. RECOMANDĂRILE GHIDURILOR CLINICE PRIVIND PROFILAXIA MIGRENEI

Ghidul de practică clinică intitulat „*Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology*”, publicat în anul 2019 în revista „*Clinical and Translational Neuroscience*”, accesibil prin accesarea următorului link:

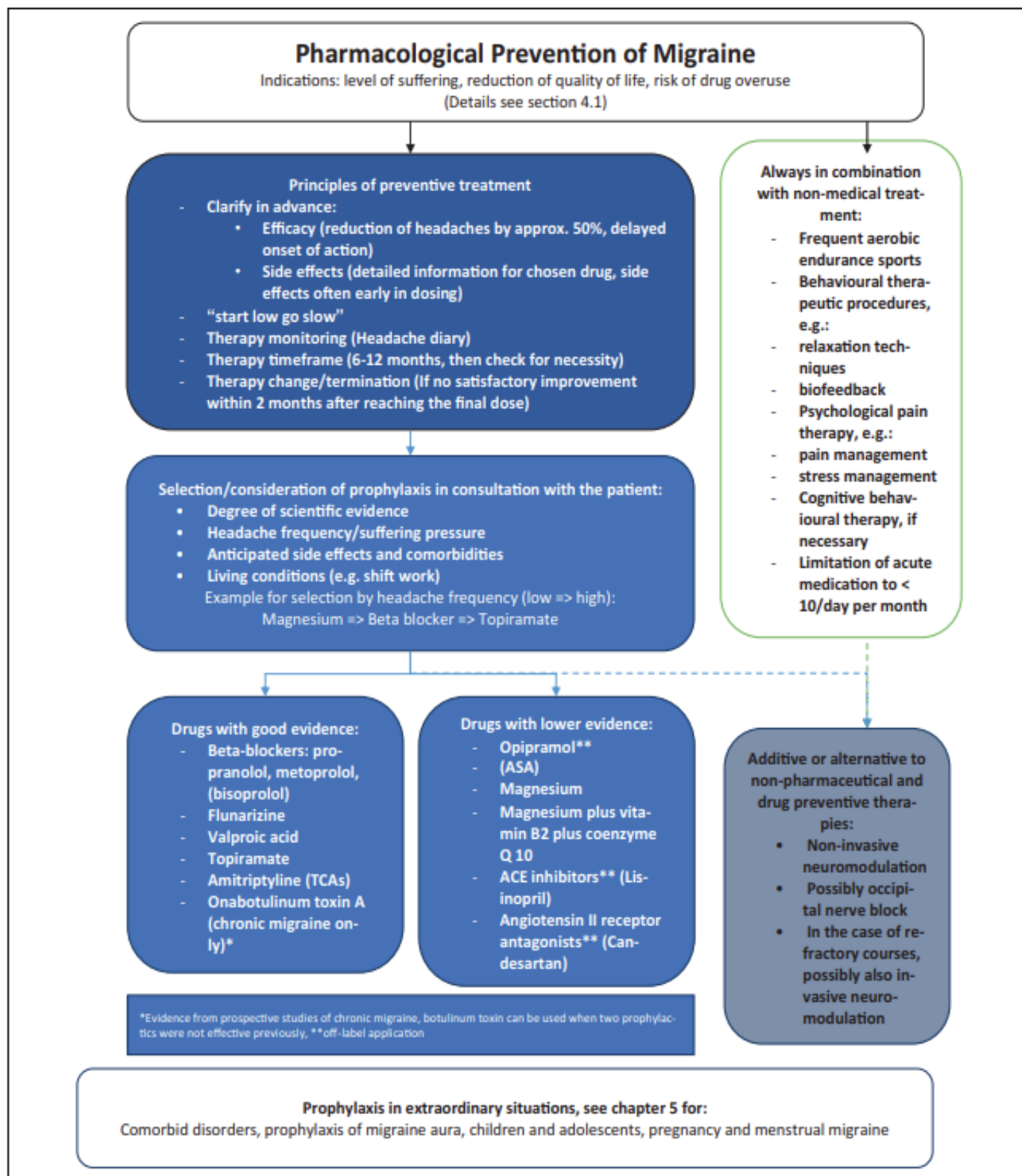
<https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/2514183X18823377> prezintă în tabelul și figura următoare terapiile destinate prevenției migrenei.

Table 4. Substances for migraine prevention with high/good scientific evidence

Active substance	Dosage	Side effects (selected)	Contraindications (selected)
Propranolol	40–240 mg	F: fatigue, arterial hypotension	A: AV-Block, bradycardia, heart failure, Sick-Sinus-Syndrome, Asthma bronchiale
Bisoprolol	5–10 mg	S: insomnia, dizziness	
Metoprolol	50–200 mg	S: hypoglycemia, bronchospasm, bradycardia, gastro-intestinal complaints, erectile dysfunction	R: Diabetes mellitus, orthostatic dysregulation, depression
Flunarizine	5–10 mg	F: fatigue, weight gain S: gastro-intestinal complaints, depression R: Hyperkinesias, tremor, Parkinsonoid	A: focal dystonia, pregnancy, lactation, depression R: M. Parkinson in the family
Topiramate	25–100 mg	F: fatigue, cognitive impairment, weight loss, paresthesias S: impaired taste, psychosis, kidney stones, depression R: narrow-angle glaucoma	A: renal insufficiency, kidney stones, narrow-angle glaucoma R: depression, anxiety disorder, low body weight, anorexia
Valproic acid	500–1000 mg	F: fatigue, dizziness, tremor S: skin rash, alopecia, weight gain R: Impaired liver function	A: Impaired liver function, pregnancy (neural tube defects), women of childbearing potential, alcohol abuse
OnabotulinumtoxinA in chronic migraine	155–195 U i.m.	S: muscle diseases, undesired cosmetic effects, weakness of neck muscles	A: Myasthenia gravis R: Anticoagulation
Amitriptyline	50–75 mg	F: fatigue, dry mouth, dizziness, weight gain	A: Heart failure, glaucoma, prostate hypertrophy, -prostate adenoma

Side effects arranged by: F: frequent; S: sometimes; R: rare; Contraindications arranged by: A: absolute, R: relative

Figura 1. Terapii destinate profilaxiei migreinei



ghid aflat în vigoare la data întocmirii acestui raport

Profilaxia antimigrenoasă este considerată de succes atunci când frecvența atacurilor în decurs de o lună scade cu cel puțin 50% pe parcursul a trei luni.

Medicația recomandată ca fiind de alegere secundară sau terțiară, va fi folosită atunci când medicația de primă intenție nu este eficientă, sau este contraindicată, sau comorbiditățile pacientului indică tratamentul cu medicație de alegere secundară sau terțiară.

Substanțele recomandate în profilaxia migrenei sunt prezentate în tabelele următoare :

Tabel nr. 5 Substanțe recomandate pentru tratamentul profilactic la migrenei

Substanța	Doza zilnică (mg)	Nivel
Betablocante		
Metoprolol	50–200	A
Propranolol	40–240	A
Bocante de canale de calciu		
Flunarizine	5–10	A
Medicație antiepileptică		
Acid valproic	500–1800	A
Topiramate	25–100	A

Tabelul nr. 6 Tratamentul profilactic de alegere secundară (dovezi de eficacitate, dar mai puțin eficiente și cu reacții adverse mai multe decât medicația din tabelul 6)

Substanța	Doza zilnică (mg)	Nivel
Amitriptilina	50–150	B
Venlafaxina	75–150	B
Naproxen	2 x 250–500	B
Petasites (extract de radacina de brusture)	2 x 75	B
Bisoprolol	5–10	B

Tabelul nr. 7 Tratamentul profilactic de alegere terțiară (eficiența probabilă)

Substanța	Doza zilnică	Nivel
Acid acetilsalicilic	300 mg	C
Gabapentin	1200–1600 mg	C
Magnesium	24 mmol	C
Tanacetum parthenium	3 x 6.25 mg	C
Riboflavina	400 mg	C
Coenzima Q10	300 mg	C
Candesartan	16 mg	C
Lisinopril	20 mg	C
Methysergida	4–12 mg	C



7. PUNCTAJ

Punctaj pentru categoria de pacienți cu migrenă care nu sunt eligibili pentru terapiile rambursate indicate în scop profilactic, sau nu le tolerează sau nu a fost înregistrat niciun beneficiu clinic

CRITERII DE EVALUARE	PUNCTAJ
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.1. HAS – Beneficiu terapeutic important	15
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. NICE/SMC – Recomandă utilizarea DCI Galcanezumabum cu restricții față de RCP	7
2.2. IQWIG/G-BA – indiciu de beneficiu terapeutic suplimentar major pentru pacienții pentru care nu a fost înregistrat niciun răspuns la oricare din următoarele terapii sau nu sunt considerați eligibili pentru acestea sau pe care nu le tolerează: metoprolol, propranolol, flunarizină, topiramat, amitriptilină, acid valproic, toxina botulinică de clostridium tipul A	15
3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de ANMDMR	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică compensată în 15 state membre ale UE și Marea Britanie	25
3.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care solicitantul prezintă unul dintre următoarele documente: (i) autorizația de studii clinice și raportul intermediar/final care dovedesc derularea pe teritoriul României a unui studiu clinic al medicamentului evaluat pe indicația depusă; (ii) evaluarea EUnetHTA pe indicația depusă; (iii) dovada notificării la ANMDMR a derulării unui studiu nonintervențional pentru colectarea de date reale pentru indicația depusă	0
4. Stadiul evolutiv al patologiei	
4.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică la pacienții cu o speranță medie de supraviețuire sub 24 de luni/pacienții pediatrici cu vârsta cuprinsă între 0 și 12 luni	0
4.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care DCI este singura alternativă terapeutică, pentru care tratamentul: a) crește supraviețuirea medie cu minimum 3 luni; sau b) determină menținerea remisiunii sau oprirea/încetinirea evoluției bolii către stadiile avansate de severitate, pe o durată mai mare de 3 luni	0
4.3. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru tratamentul bolilor rare care nu afectează mai mult de 5 din 10.000 de persoane din UE sau care pun în pericol viața, sunt cronic debilitante sau reprezintă afecțiuni grave și cronice ale organismului, conform informațiilor prevăzute pe site-ul OrphaNet sau statisticilor din țările europene/statistici locale	0
TOTAL PUNCTAJ	62 de puncte

8. CONCLUZII

Conform OMS 861/2014 cu modificările și completările din anul 2020, anexa 1, art. 1, lit. k [...] „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”

DC	Cost tratament lunar	Copla pentru un nivel de compensare 50% (sublista B)	Copla pentru un nivel de compensare 90% (sublista A)	Salariul minim brut Octombrie 2021	Grad de îndatorare maxim (20% din salariul minim brut)	50% din gradul maxim de îndatorare
Emgality	<i>Pentru prima lună</i>					
	4.004,46 lei	2.002,23 lei	400,44 lei	2.300 lei	460 lei	230 lei
	<i>Pentru lunile următoare</i>					
	2.002,23 lei	1.001,115 lei	200,22 lei			

Costul mediu lunar conform celor 13 administrări este de 2.169,08 lei. Coplata pentru un nivel de compensare 90% (sublista A) reprezintă 216,9 lei, încadrându-se în 50% din gradul maxim de îndatorare.

Conform O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu **DCI Galcanezumabum** indicat, “pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile 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, sublista A, DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 90% din prețul de referință.

9. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului pentru medicamentul cu DCI **Galcanezumabum** și indicația „, pentru profilaxia migrenei la adulții care au cel puțin 4 zile de migrenă pe lună,,

Raport finalizat: 25.10.2021

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

