

Liečivo rimegepant (Vydura) na akútnu liečbu migrény s aurou alebo bez nej u dospelých pacientov

projektový protokol

Typ projektu: Hodnotenie technológie pre účely kategorizácie
(Číslo žiadosti: 27138; ATC skupina: N02CD06; ŠÚKL kód: 0895E).

Zadávatel': Úloha na základe § 3, ods. 1, zákona č. 358 z roku 2021.

Predpokladaný termín dokončenia hodnotenia: do 16.04.2023*

Vedúci projektu pre klinickú časť: MUDr. Matej Palenčár

Autori: Dott. Diana Sziváková

* Poznámka: keďže NIHO má na hodnotenie technológie 130 dní od začatia plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia, ako predpokladaný termín dokončenia uvádzame deň, ktorý je 130 dní potom, ako držiteľ registrácie doplnil všetky náležitosti žiadosti. Predpokladaný termín je ovplyvnený výzvami zo strany MZ SR v súlade s § 75, ods. 9, zákona 363/2011 Z.z. a preto bude predpokladaný termín dokončenia hodnotenia v čase aktualizovaný. Skutočný termín zverejnenia hodnotenia môže z uvedených dôvodov byť skorší aj neskorší ako predpokladaný. Aktuálny rozhodný deň pre plynutie lehoty na vydanie odborného odporúčania NIHO pre liečivo rimegepant (VYDURA) v zmysle § 3, ods. 2, zákona 358/2021 Z.z. je deň doplnenia podania, t.j. 07.12.2022. V súlade s §77 zákona 363/2011 Z.z. je termín pre hodnotenie NIHO 130 dní od tohto dňa (prvý deň hodnotenia je 08.12.2022), t.j. termín 16.04.2023.

Upozornenie pre pacienta!

Liek Vydura aktuálne **nie je** na Slovensku štandardne preplácaný. Liek Vydura je práve **v procese schvaľovania**. **Hodnotenie** pre liek Vydura zverejní Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) najneskôr **do 16.04.2023** (ak nedôjde k prerušeniu konania) na webovom sídle inštitútu (www.niho.sk). **Rozhodnutie** o preplatení alebo nepreplatení lieku vydá Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR). Rozhodnutie bude zverejnené na: <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/27138>.

Zámerom tohto projektového protokolu je **transparentne informovať** odbornú aj laickú verejnosť **o prebiehajúcom hodnotení** lieku Vydura. Zdôrazňujeme, že informácie obsiahnuté v tomto protokole **nepredstavujú ani nenahrádzajú** konzultáciu s Vaším lekárom! V prípade otázok ohľadom Vašej liečby, kontaktujte svojho ošetrojúceho lekára.

NIHO je nezávislý poradný orgán MZ SR a zo zákona vykonáva vedecko-poradenskú činnosť na základe metód medicíny založenej na dôkazoch. NIHO vydáva odporúčania pre MZ SR, ale **nie je** rozhodovacím orgánom.

Problematika:

Migréna je časté chronické neurologické ochorenie, ktoré sa prejavuje ako závažná, vysoko zneschopňujúca primárna bolesť hlavy. Podľa odhadov ňou celosvetovo trpí viac ako 1,1 miliardy ľudí, pričom odhadovaná prevalencia počas jedného roka je na úrovni 15% všeobecnej populácie.

Diagnostika sa opiera o klinické kritériá tretej edície medzinárodnej klasifikácie bolesti hlavy z roku 2018, (The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (ICHD-3)). Podmienkou stanovenia diagnózy migrény sú opakované ataky – minimálne päť pri migréne bez aury, minimálne dva pri migréne s aurou- spĺňajúce ďalšie kritériá. Charakteristická pre migrénu je jednostranná, zväčša pulzujúca bolesť hlavy strednej až silnej intenzity, ktorá sa zhoršuje pri fyzickej záťaži. V prípade neliečenia alebo neúspešnej liečby môže záchvat trvať 4 až 72 hodín. Dôležitým kritériom je tiež prítomnosť sprievodných príznakov: vegetatívnych (nevoľnosť, vracanie) alebo senzorických (fotofóbia- precitlivosť na svetlo, fonofóbia- precitlivosť na zvuky). Asi tretina postihnutých uvádza, že bolestiam hlavy predchádzajú prechodné neurologické poruchy, označované ako migrenózna aura. Najčastejší prejav aury je zrakový – farebné svetielka; biele, tmavé alebo farebné škvrny; avšak pod definíciu aury spadajú aj iné neurologické javy: senzorické, motorické, kmeňové, retinálne, či porucha reči. Hlavné dve kategórie migrény, migréna s aurou a bez aury, môžu u jedného pacienta existovať súčasne- vtedy je potrebné danému pacientovi určiť obe diagnózy. Okrem toho sa u niektorých pacientov rozvinie tretí typ migrény- chronická migréna, ktorá je charakterizovaná bolesťou hlavy pretrvávajúcou 15 a viac dní do mesiaca, z čoho aspoň osem dní má bolesť migrenózny charakter.

Migréna je napriek svojmu rozšíreniu stále nedostatočne diagnostikovaná a nedostatočne liečená- predpokladá sa, že viac než polovica pacientov s migrénou lekára nekontaktuje a lieči sa voľnopredajnými liekmi. Bolesť a súvisiace príznaky migrény sa v súčasnosti adresujú akútnou liečbou, preventívnou liečbou alebo oboma súčasne. Gepanty, medzi ktoré patrí liek VYDURA, sa nachádzajú v tretej línii akútnej liečby migrény podľa odporúčaní Európskej federácie pre bolesť hlavy EHF (European Headache Federation) a Európskej neurologickej akadémie EAN (European Academy of Neurology). Podmienkou postupu do tretej línie liečby je zlyhanie liečby všetkými dostupnými triptánmi po primeranom skúšobnom období, alebo ak je použitie triptánov kontraindikované.

EMA¹ schválila použitie lieku VYDURA v krajinách Európskej únie 25.04.2022 na akútnu liečbu migrény s aurou alebo bez nej u dospelých, ako aj na preventívnu liečbu epizodickej migrény u dospelých. Držiteľ registrácie podal žiadosť o zaradenie lieku VYDURA do slovenského kategorizačného zoznamu liekov 30.11.2022 a žiada o kategorizáciu balení veľkosti 2x1x75 mg a 8x1x75 mg na akútnu liečbu migrény.

Cieľ:

Vytvoriť podklad pre kategorizačnú komisiu a pre Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky na rozhodnutie vo veci kategorizácie.

Výskumné otázky:

1. Je liečivo rimegepant (liek Vydura) v porovnaní s relevantnými komparátormi v slovenskom kontexte v patientskej populácii s rekurentnými záchvatmi migrény účinnejší a bezpečný na úrovni ukazovateľov pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiadúce účinky?
2. Spĺňa liečivo rimegepant (liek Vydura) zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva rimegepant (liek Vydura)?

¹ EMA z angl. European Medicines Agency.

Tabuľka 1: PICO-kritériá pre zaradenie do hodnotenia

Populácia (z angl. P opulation)	<p>Diagnóza:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti trpiaci migrénou s aurou alebo bez nej • MKCH-10²: G43.- • MeSH³: Migraine with Aura; Migraine without Aura <p>Populácia podľa EMA:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí ľudia trpiaci migrénou s aurou alebo bez nej <p>Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dospelí pacienti trpiaci migrénou s aurou alebo bez nej, u ktorých predchádzajúca liečba aspoň dvomi triptánmi bola nedostatočne účinná alebo kontraindikovaná alebo ju netolerovali.
Intervencia (z angl. I ntervention)	<ul style="list-style-type: none"> • Rimegepant je antimigrenikum, podskupina: antagonisty peptidu súvisiaceho s génom kalcitonínu (calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonists) • Rimegepant sa selektívne, s vysokou afinitou viaže na ľudský receptor pre peptid súvisiaci s génom kalcitonínu (gene-related peptide antagonists, CGRP) a má antagonizovať funkciu receptora CGRP • Vydura sa užíva vo forme perorálneho lyofilizátu. Každý perorálny lyofilizát obsahuje rimegepant-sulfát zodpovedajúci 75 mg rimegepantu. Odporúčaná dávka pre akútnu liečbu migrény je 75 mg rimegepantu podľa potreby jedenkrát denne. <p>MeSH: Rimegepant Sulfate</p>
Komparátor (z angl. C ontrol)	<ul style="list-style-type: none"> • Best supportive care (Pre pacientov, ktorým je kontraindikovaný triptán) • Triptány: agonisty 5-HT_{1B/D} receptora- navodzujú selektívnu vazokonstrikciu dilatovaných subdurálnych cerebrálnych tepien, blokujú vyplavovanie vazoaktívnych peptidov, a tým majú zabraňovať vzniku perivaskulárneho zápalu <ul style="list-style-type: none"> ○ sumatriptán ○ frovatriptán ○ eletriptán ○ rizatriptán <p>Aktuálnosť, úplnosť, miera zastúpenia a relevancia daných liekov ako liečebných možností pre danú populáciu na Slovensku budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi.</p> <p>MeSH: Best Supportive Care, Sumatriptan, Frovatriptan, Eletriptan, Rizatriptan</p>
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	<p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ústup bolesti, definovaný ako zmiernenie stredne silnej alebo silnej bolesti hlavy na žiadnu bolesť hlavy, do 2 hodín po podaní jednej dávky • Ústup najobťažujúcejšieho príznaku (most bothersome symptom, MBS), definovaný ako neprítomnosť MBS stanoveného samotným pacientom (t. j. fotofóbie, fonofóbie alebo nauzey), do 2 hodín po podaní jednej dávky

² Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia (MKCH-10).

³ [MeSH](#) z angl. Medical Subject Heading = nadpisy medicínskych pojmov. Služi na zjednotenie pojmov pri vyhľadávaní v databázach.

	<ul style="list-style-type: none"> • Úľava od bolesti, definovaná ako zníženie migrenózneho bolesti zo stredne silnej alebo silnej na miernu alebo žiadnu bolesť, do 2 hodín • Potreba záchranej medicíny počas 24 hodín <p>Ukazovatele klinickej účinnosti budú prehodnotené po konzultácii s odborníkmi a zástupcami pacientov.</p>
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 <p>Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • nežiadúce účinky stupňa 1 a 2 <p>Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:</p> <p>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie</p> <p>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu</p> <p>Prospektívne observačné štúdie</p> <p>Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	Farmako-ekonomický rozbor/model podaný držiteľom registrácie
Etické, organizačné, sociálne-pacientske a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

Metodický postup

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Európske odporúčania a postupy akútnej liečby migrény vypracované EHF & EAN (European Headache Federation a European Academy of Neurology), ako aj americké odporúčania AHS (American Headache Society), obe z roku 2021
- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupy od klinických odborníkov a patientskych organizácií.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov; PubMed, MEDLINE, The Cochrane Library, INAHTA International HTA Database).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL⁴)
- V prípade absentujúceho hodnotenia klinického prínosu v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC⁵, IQWiG⁶, CADTH⁷, HAS⁸, ZIN⁹)
- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, SPC a ďalšie zdroje.

Ekonomické hodnotenie

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje)
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE, SÚKL)
- V prípade absentujúceho ekonomického hodnotenia v predmetných inštitúciách budú použité vstupy z ďalších HTA inštitúcií (SMC, CADTH, ZIN)
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií; SPC a ďalšie zdroje.

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií, výsledky hodnotenia, SPC a ďalšie zdroje.

⁴ [SÚKL](#) z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

⁵ [SMC](#) z angl. Scottish Medicines Consortium.

⁶ [IQWiG](#) z nem. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.

⁷ [CADTH](#) z angl. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health.

⁸ [HAS](#) z fran. La Haute Autorité de Santé.

⁹ [ZIN](#) z hol. Zorginstituut Nederland.

Vysvetlenia ku používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

Prečo pri hodnotení klinického prínosu používame aj hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií?

- Zohľadnenie hodnotení klinického prínosu zahraničnými HTA inštitúciami nám umožňuje predchádzať prípadnej duplicitnej práci. Môže sa stať, že hodnotíme rovnakú technológiu v porovnaní s tými istými komparátormi, ako to už v minulosti urobila zahraničná inštitúcia. V tomto prípade môžeme čerpať z jej hodnotenia a ďalej sa viac zamerať na literatúru, ktorá bola k téme publikovaná neskôr. Budovanie na systematických hodnoteniach iných HTA inštitúcií je štandardnou praxou aj v zahraničí.

Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?

- NICE je celosvetovo uznávaná európska HTA inštitúcia, ktorá publikuje metodicky veľmi kvalitné a rozsiahle hodnotenia v angličtine (tzv. „committee papers“ obsahujú zvyčajne stovky strán analýzy relevantných aspektov).
- SÚKL hodnotenia sú Slovensku kontextovo najpríbuznejšie vďaka podobnej klinickej praxi, epidemiológii aj legislatívnym prvkom.
- Ďalšie inštitúcie boli vybrané na základe používanej metodiky, rozsahu informácií v publikovaných hodnoteniach a jazyku hodnotení.

Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?

- Zahraničné HTA inštitúcie sa štandardne vyjadrujú k otázkam nastavenia ekonomického modelu, ktoré sú plne relevantné aj pre slovenskú žiadosť. NICE napríklad často na základe svojej hĺbkovej expertízy a kapacít identifikuje závažné nedostatky modelu a navrhne riešenie, ktoré hodnovernejšie zodpovedá očakávanému vývoju. Opravy relevantných nedostatkov môžu ovplyvniť výsledky nákladovej efektívnosti, poukázať na vyššiu potrebnú zľavu, a teda priniesť úsporu verejných prostriedkov. Zahraničné zistenia preto pre nás predstavujú tipy, na ktoré aspekty modelovania máme klást' zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.