

Liečivo rimegepant (Vydura) na akútnu liečbu migrény u dospelých

Hodnotenie zdravotníckej technológie

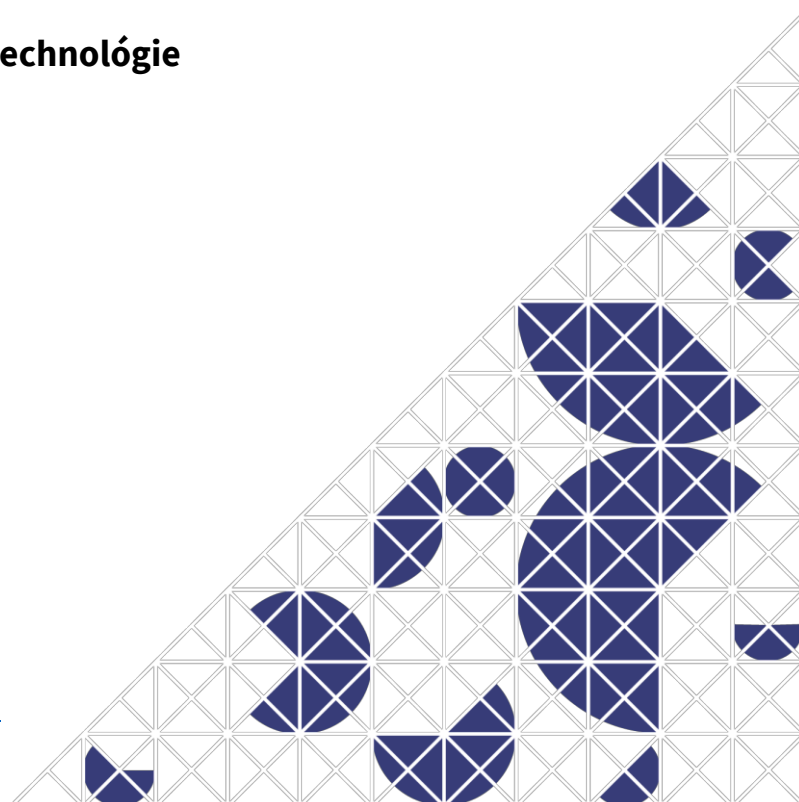
Číslo žiadosti:
27137, 27138

ATC skupina:
N02CD06

ŠÚKL kód:
0896E, 0895E

Publikované dňa:
22.5.2023

Link:
<https://niho.sk/publikovane-projekty/>



INFORMÁCIE O OBSAHU

Vydavateľ:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava

Zodpovedný za obsah:

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
<http://niho.sk/>

Hodnotenia zdravotníckych technológií Národného inštitútu pre hodnotu a technológie v zdravotníctve sú dostupné na internetovom sídle <http://niho.sk/>

Hodnotenie číslo: 32/2022

Obsah

Záver odborného hodnotenia	6
Časový prehľad priebehu hodnotenia	9
1. Predmet hodnotenia	10
1.1. Výskumné otázky	10
1.2. Inklúzne kritériá	10
2. Metóda	12
2.1. Výskumné podotázky.....	12
2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia	12
2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza	13
2.4. Oslovení odborníci a pacientske organizácie	13
3. Úvod	15
3.1. Zdravotný problém a klinická prax	15
3.2. Opis a vlastnosti technológie	19
4. Hodnotenie klinického prínosu	22
4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu	22
4.2. Klinická účinnosť.....	22
4.3. Bezpečnosť.....	27
4.4. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu.....	29
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	32
5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti	32
5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013).....	32
5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	43
5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti	46
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	47
6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet.....	47
6.2. Základný scenár predložený DR	47
6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO.....	50
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	54
7.1. Etická analýza	54
7.2. Organizačné aspekty	55
7.3. Sociálno-pacientske aspekty.....	56
7.4. Právne aspekty.....	56
8. Zdroje	59
9. Apendix	61
9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov	61
9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov	61
9.3. Vstupy pacientskych organizácií bez konfliktu záujmov	63
9.4. Vstupy pacientskych organizácií s konfliktom záujmov	63
9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie.....	64

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	10
Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií.....	23
Tabuľka 3: Zhrnutie a porovnanie výsledkov štúdií v kľúčových koncových ukazovateľoch	25
Tabuľka 4: Základná charakteristika pacientov	34
Tabuľka 5: Distribúcia migrenóznych atakov za mesiac v pozorovanej v klinickej štúdii 201	35
Tabuľka 6: Hodnota AIC/BIC pre parametrizácie východiskového počtu migrenóznych atakov	36
Tabuľka 7: Regresný model zmeny MMD počas liečby RIM	39
Tabuľka 8: Regresný model kvality života pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob v cykle bez migrénovej príhody.....	40

Tabuľka 9: Parametre pre výpočet QALH pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob v cykle s migrenóznou príhodou	41
Tabuľka 10: Hodnoty QALH/migrenóznou atak pre jednotlivé stavy v nastavení podľa DR	41
Tabuľka 11: Hodnoty QALH/migrenóznou atak pre jednotlivé stavy v nastavení podľa NIHO	41
Tabuľka 12: Parametre pre výpočet QALH pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob v cykle s migrenóznou príhodou	42
Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR	44
Tabuľka 14: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	45
Tabuľka 15: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty	45
Tabuľka 16: Vstupy ovplyvňujúce dopad na rozpočet v základnom scenári DR	47
Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	49
Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia	50
Tabuľka 19: Odvodenie cieľovej populácie vhodnej na liečbu liekom Vydura podľa NIHO	51
Tabuľka 20: NIHO preferované vstupy ovplyvňujúce dopad na rozpočet	52
Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	52
Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	53
Tabuľka 23: Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	64
Tabuľka 24: Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.	64

Obrázky

Obrázok 1: Diagnostické kritériá pre migrénu s aurou a migrénu bez aury podľa ICHD-3, 2018	17
Obrázok 2: Dizajn štúdie 201	27
Obrázok 3: Zhrnutie všetkých NU, ktoré sa vyskytli aspoň u 2 % účastníkov štúdie 201 počas liečby rimegepantom	28
Obrázok 4: Štruktúra modelu	33
Obrázok 5: Rozdelenie východiskového počtu migrenóznou atakov	36
Obrázok 6: KM krivka zotrvania na liečbe RIM	38
Obrázok 7: Postupnosť DR pri odvodzovaní cieľovej populácie pacientov s akútnou migrénou vhodných na liečbu RIM	48
Obrázok 8: Odvodenie cieľovej populácie vhodnej na liečbu liekom Vydura podľa DR	49

Použité skratky

AIC	Akaike information criterion – Akaikeho informačné kritérium
BIC	Bayesian information criterion – Bayesianske informačné kritérium
BSC	Best Supportive Care – Najlepšia podporná starostlivosť
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – Kanadská agentúra pre lieky a technológie v zdravotníctve
CGRP	Calcitonine-gene related peptide – s génom kalcitonínu asociovaný proteín
CI	Confidence Interval – konfidenčný interval
DALY	Disability Adjusted Life Years – Roky života upravené o zdravotné postihnutie
DR	Držiteľ registrácie
D-RIM	Discontinued-RIM – ukončenie liečby RIM
EAN	European Academy of Neurology
EHF	European Headache Federation
EMA	European Medicines Agency – Európska lieková agentúra
EMHA	European Migraine & Headache Alliance – Európska aliancia pre migrénu a bolesti hlavy
EQ-5D-5L	Dotazník European Quality of Life 5 Dimensions – Dotazník Európska kvalita života, 5 dimenzií
ERG	Evidence Review Group – pracovná skupina v NICE
FER	Farmako-ekonomický rozbor
GBD	Global Burden of Disease – Globálne bremeno ochorení
HRQoL	Health-related quality of life – Kvalita života súvisiaca so zdravím
HTA	Health Technology Assessment – Hodnotenie zdravotníckej technológie
ICUR	Incremental cost-utility ratio – Pomer inkrementálnych nákladov a prínosov

ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd edition – Medzinárodná klasifikácia bolestí hlavy, 3. edícia
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen – Inštitút pre kvalitu a efektívnosť v zdravotníctve
KM	Kaplan-Meier
KV	kardiovaskulárne
MBS	Most bothersome symptom – Najobťažujúcejší sprievodný príznak migrény
MeSH	Medical Subject Headings – Nadpisy medicínskych pojmov
MITT	modified intention to treat – modifikovaná populácia, ktorú bol úmysel liečiť
MKCH-10	Medzinárodná klasifikácia chorôb – 10. revízia
MMD	Monthly Migraine Days – počet dní v mesiaci s migrénou
MOH	Medication overuse headache – bolesť hlavy spôsobená nadužívaním liekov
MSQv2	Migraine-specific Quality of Life – Kvalita života súvisiaca s migrénou
MZ SR	Ministerstvo zdravotníctva Slovenskej republiky
NCZI	Národné centrum zdravotníckych informácií
NICE	The National Institute for Health and Care Excellence – Národný inštitút pre excelentnosť v oblasti zdravotníctva
NR	Non-responder – na liečbu neodpovedajúci
NSA	Nesteroidné antiflogistiká
NU	Nežiaduce udalosti
ODT	Orally disintegrating tablet – tableta rozpustná v ústach
OZ	Občianske združenie
PLA	Placebo
QALH	Quality-adjusted life hour – Hodina života v štandardizovanej kvalite
QALY	Quality-adjusted life year – Rok života v štandardizovanej kvalite
R	Responder – na liečbu odpovedajúci
RCT	Randomizovaná kontrolovaná štúdia
RIM	Rimegepant
SPC	Summary of Product Characteristics – Súhrn charakteristických vlastností lieku
SÚKL	Státní ústav pro kontrolu léčiv
ŠÚKL	Štátny ústav pre kontrolu liečiv
ŠÚSR	Štatistický úrad Slovenskej republiky
tbl	tableta
YLD	Years Lived with Disability – Stratené roky života v dôsledku zdravotného postihnutia
ZKL	Zoznam kategorizovaných liekov

Záver odborného hodnotenia

Odporúčanie

Podľa § 3 zákona 358/2021 Z.z. Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve (NIHO) odporúča

- **nevyhovieť** žiadosti o kategorizovanie lieku Vydura v indikácii na akútnu liečbu migrény u dospelých pacientov, **pokiaľ** držiteľ registrácie (DR) **neupraví indikačné obmedzenie tak**, aby bola Vydura **indikovaná u pacientov, ktorým zlyhali všetky dostupné triptány** a neupraví požadovanú výšku úhrady na maximálne ■■■ € za 2x75 mg balenie resp. ■■■ € za 8x75 mg balenie, čo predstavuje zľavu ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z.z.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. preto odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Vydura na úrovni ■■■ € za 2x75 mg balenie resp. ■■■ € za 8x75 mg balenie. Neistota vyplýva najmä z odvodenia účinnosti z populácie menej predliečenej triptánmi a zo stanovenia účinnosti liečby rimegepantu (RIM) na základe odpovede na jeden migrenózný atak v štúdii.

- **Indikačné obmedzenie (NIHO zmena zvýraznená):**
Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na akútnu liečbu migrény s aurou alebo bez nej, u ktorých predchádzajúca liečba ~~minimálne dvoma~~ **všetkými dostupnými** triptánmi bola nedostatočne účinná alebo kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerovali.
- **Navrhujeme zvážiť doplnenie indikačného obmedzenia o vetu:**
"Za nedostatočne účinnú liečbu jedným triptánom sa považuje, ak je predmetný triptán neúčinný v liečbe troch po sebe nasledujúcich záchvatov migrény."

Odôvodnenie

- Migréna je časté chronické neurologické ochorenie, ktoré sa prejavuje ako závažná, vysoko zneschopňujúca bolesť hlavy. Charakteristické sú pre ňu ataky unilaterálnej, prevažne pulzujúcej bolesti, ktoré bez liečby trvajú 4 – 72 hodín. Podľa odhadov ňou celosvetovo trpí viac ako 1,1 miliardy ľudí, pričom odhadovaná prevalencia počas jedného roka je na úrovni 15 % všeobecnej populácie. Migréna má negatívny dopad na vykonávanie bežných činností a je spojená so signifikantne vyššou mierou absentizmu, prezentizmu, využívania zdravotníckych zdrojov a s celkovo nižšou HRQoL (z angl. Health-related quality of life, kvalita života súvisiaca so zdravím).
- **Liek Vydura s obsahom liečiva RIM dosiahol v porovnaní s placebom vyššiu účinnosť v ukazovateľoch morbidít „ústup bolesti do 2 hodín“ a „ústup najobťažujúcejšieho príznaku migrény (MBS, z angl. most bothersome syndrome) do 2 hodín“ po podaní dávky.**
 - V pivotnej štúdii 301 (RIM vs. Placebo) predstavoval podiel pacientov, ktorí dosiahli ústup bolesti do 2 hodín 21,2 % vs. 10,9 % ($p < 0,0001$; rozdiel v riziku: 10,3 %, 95 % CI 6–14) a ústup MBS do 2 hodín 35,1 % vs. 26,8 % ($p = 0,0009$; rozdiel v riziku: 8,3 %, 95 % CI 3–13). Rozdiel oproti placebo bol však napriek štatistickej významnosti zo strany Európskej liekovej agentúry označený za mierny. V ďalších štúdiách (302, 303 a 310) preukázal RIM podobnú účinnosť.
 - Konzistentnosť účinku liečby sa spája s neistotou, keďže tri pivotné RCTs sa zameriavali len na liečbu jedného záchvatu migrény (nebolo možné zhodnotiť pretrvávanie účinku liekov v priebehu času u toho istého pacienta). Komparátorom v štúdii je placebo, hoci možno predpokladať užívanie voľne dostupných analgetík.
 - Bezpečnostný profil orálne užívaného 75 mg RIM je podľa dostupných dát priaznivý, vysoká bezpečnosť a znášanlivosť liečby je podporená štúdiou trvajúcou 52 týždňov.
- **DR sa neporovnal so všetkými relevantnými komparátormi.**
 - **NIHO považuje za relevantné komparátory Best supportive care (najlepšia podporná liečba, BSC) a triptány.**
 - BSC je komparátor v podskupine pacientov, ktorí netolerujú alebo majú kontraindikácie na liečbu triptánmi.

- Triptány sú relevantný komparátor v podskupine pacientov s nedostatočnou odpoveďou na predchádzajúcu liečbu 2 triptánmi, o ktorú DR žiada. V klinickej praxi možno očakávať, že lekár (v prípade nedostupnosti iných alternatív) predpíše aj 3., prípadne 4. triptán. V klinickej praxi sa bude lekár snažiť pacientovi pomôcť, hoci si bude vedomý, že pravdepodobnosť uspokojivého účinku každého ďalšieho triptánu bude nízka.
- **DR bol vyzvaný na doplnenie komparátora triptány, čo DR odmietol** s argumentami:
 - Účinnosť triptánu po zlyhaní 2 prechádzajúcich triptánov nemožno očakávať. Medicínsky je indikovaný RIM.
 - Klinickí experti anglickej agentúry NICE uznali podanie RIM po zlyhaní 2 triptánov.
- **NIHO konštatuje, že nemôže akceptovať argumentáciu DR, nakoľko problém neporovnania sa s komparátorom je metodologický, nie medicínsky. NIHO rozumie, že z medicínskeho hľadiska dáva po zlyhaní 2. triptánu zmysel podanie RIM (ak je dostupný), ale konštatuje, že žiadosť DR nespĺňa metodologické náležitosti, aby mohla byť takáto indikácia lieku Vydura kategorizovaná. DR bol vyzvaný, aby tieto nedostatky opravil, ten však tak neurobil.**
 - V slovenskom legislatívnom rámci, v zmysle zákona č. 363/2011 Z.z. a vyhlášky 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku, je **komparátorom liek, iná medicínska intervencia alebo ich kombinácia, ktorá je štandardne používaná v podmienkach bežnej terapeutickkej praxe a môže byť plne alebo čiastočne nahradená použitím posudzovaného lieku.** V situácii, kedy lekár nemá inú možnosť liečby (súčasná situácia) v terapii nasadí aj 3. triptán (prípadne 4.).
 - NIHO rozumie náročnosti porovnania účinnosti triptánov v 3. a vyššej línii, má však za to, že ho je možné vykonať s vyjadrením istej miery neistoty.
 - NIHO navrhuje upraviť indikačné obmedzenie tak, aby liek Vydura mohol byť kategorizovaný aspoň tej časti pacientov, ktorá zodpovedá spôsobu porovnania, ktoré zvolil DR.
- DR vo svojom podaní neúčinný triptán definuje, ako neúčinný v liečbe troch po sebe nasledujúcich záchvatov migrény. Pre ujasnenie podmienky neúčinnnej liečby navrhujeme zvážiť kategorizačnej komisii pridanie tejto definície do indikačného obmedzenia.
- **V NIHO nastavení RIM pri požadovanej výške úhrady 53,52 € (2x75 mg balenie) resp. 214,07 € (8x75 mg balenie) nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.** RIM dosahuje ICUR voči BSC v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške 23,8-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tis. €/QALY. V predložennom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie.

Podľa NIHO nastavenia RIM dosahuje ICUR voči BSC 47,1-tis. €/QALY, pričom sa z dôvodu poklesu inkrementálneho QALY zmenila prahová hodnota na 36,2-tis. €/QALY, a teda nie je nákladovo efektívny. RIM dosahuje v NIHO nastavení klinický prínos voči BSC ■■■ QALY. Aby bol RIM nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za liek Vydura môže byť maximálne vo výške ■■■ € (2x75 mg balenie) resp. ■■■ € (8x75 mg balenie), čo predstavuje zľavu ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Táto neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu odvodenia účinnosti z populácie menej predliečenej triptánmi a zo stanovenia účinnosti liečby RIM na základe odpovede na jeden migrenózný atak v štúdii. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Vydura na úrovni ■■■ € (2x75 mg balenie) resp. ■■■ € (8x75 mg balenie).

- Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Vydura v tretí rok od kategorizácie (čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom) vo výške ■■■ mil. € v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.
Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (zohľadňujúcej neistotu pri výsledku nákladovej efektívnosti) bude sumárna úhrada VZP za liek Vydura v tretí rok vo výške ■■■ mil. €.

Presnosť odhadu dopadu na rozpočet je spojená so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Vydura.

Poznámka

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov VZP na nákladovo neefektívne lieky môže viesť k zaostávaniu Slovenska v iných častiach zdravotníctva (napríklad v kvalite nemocníc, počte zdravotných sestier, dĺžke čakacích lehôt na vyšetrenia a pod.).

Časový prehľad priebehu hodnotenia

Podanie žiadosti o kategorizáciu	30.11.2022
Začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	8.12.2022
Zverejnenie projektového protokolu	20.3.2023
Prerušenie konania č. 1	22.3.2023 – 5.4.2023 (21.3.2023 bola zverejnená výzva č. 1, 5.4.2023 DR odpovedal na výzvu)
Prerušenie konania č. 2	21.4.2023 – 11.5.2023 (20.4.2023 bola zverejnená výzva č. 2, 11.5.2023 DR odpovedal na výzvu)
Vydanie odporúčania	22.5.2023
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	130 dní

1. Predmet hodnotenia

1.1. 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)?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

Populácia (z angl. P opulation)	Diagnóza • Dospelí pacienti trpiaci migrénou s aurou alebo bez nej • MKCH-102: G43.- • MeSH3: Migraine with Aura; Migraine without Aura Populácia podľa EMA: • Dospelí ľudia trpiaci migrénou s aurou alebo bez nej Populácia, pre ktorú držiteľ registrácie požaduje úhradu: • 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)	• 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. MeSH: Rimegepant Sulfate
Komparátor (z angl. C ontrol)	• 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 - o sumatriptán - o frovatriptán - o eletriptán - o rizatriptán • MeSH: Best Supportive Care, Sumatriptan, Frovatriptan, Eletriptan, Rizatriptan
Ukazovatele (z angl. O utcomes)	
Klinická účinnosť	• 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 • Úľava od bolesti, definovaná ako zníženie migrenózneho bolesti zo stredne silnej alebo silnej na miernu alebo žiadnu bolesť, do 2 hodín

	• Potreba záchranné medikácie počas 24 hodín • Ústup bolesti pretrvávajúci do 24 hodín, definovaný ako ústup bolesti pretrvávajúci po 2 hodinách bez použitia záchranných liekov alebo recidívy do 24 hodín od prvej liečby
Bezpečnosť	Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov. • Závažné nežiadúce účinky (z angl. serious adverse events) • Nežiadúce účinky stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events). Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov. • Nežiadúce účinky stupňa 1 a 2. Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM
Bezpečnosť	RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie
Ekonomické hodnotenie	Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia

2. Metóda

2.1. Výskumné podotázky

Výskumné otázky z časti 1.1. boli zodpovedané pomocou podotázok z EUnetHTA Core Model 3.0, ktoré uvádzame na začiatku jednotlivých kapitol, prípadne podkapitol hodnotenia.

2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia

Úvod

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model a ďalšie zdroje).
- Klinické odporúčania EHF a EAN 2021
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a patientskych organizácií.
- Vstupu od klinických odborníkov a patientskych organizácií a ďalšie zdroje.

Hodnotenie klinického prínosu

- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE¹).
- 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, dopad na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE).
- 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; SPC a ďalšie zdroje.

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?

¹ National Institute for Health and Care Excellence

- 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 hodnotených 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 klásť zvýšený dôraz pri vlastnom komplexnom ekonomickom hodnotení žiadosti.

2.3. Prehľad literatúry, analýza a syntéza

Dňa 15.3.2023 bol vypracovaný prehľad hodnotení zahraničných HTA inštitúcií. Ako hlavný relevantný podklad pre hodnotenie je brané predbežné hodnotenie od NICE.

Za cieľom identifikovania všetkých ukončených (a nezverejnených) a prebiehajúcich klinických štúdií bol 15.3.2023 vypracovaný prehľad medicínskeho registru clinicaltrials.gov. Bolo nájdených päť relevantných klinických štúdií.

Na vypracovanie hodnotenia boli použité štyri druhy dát. Dáta od držiteľa registrácie, dáta z registrov klinických skúšaní, dáta z publikácií v medicínskych databázach a kvalitatívne dáta od pacientov a odborníkov. Dáta boli spracované dvoma hodnotiteľmi (DS, ZM) a kontrolované ďalšími (MP, DK, KK).

Hodnotenie kvality a rizika bias klinickej štúdie bolo prebrané z predbežných hodnotení NICE, CADTH a z Assessment Reportu EMA.

2.4. Oslovení odborníci a patientske organizácie

Projektový protokol ku hodnoteniu bol publikovaný na webe niho.sk dňa 20.3.2023.

V rámci zapojenia odborníkov bol najprv (20.3.2023) oslovený hlavný odborník Ministerstva zdravotníctva (MZ) pre neurológiu. Pre získanie ďalších odborných vstupov sme oslovili štyroch krajských odborníkov MZ pre neurológiu. Do hodnotenia sa zapojil jeden odborník.

Pacientske organizácie boli vyhľadané ručne a prvotne kontaktované 17.3.2023. Celkovo sme so žiadosťou o zapojenie do hodnotenia oslovili 2 organizácie (Asociácia na ochranu práv pacienta a Migréna je choroba). Do hodnotenia sa nezapojila žiadna patientska organizácia. Využili sme vstup anglickej patientskej organizácie The Migraine Trust dostupný v sprievodnej dokumentácii predbežného hodnotenia inštitúcie NICE.

Vysvetlenie ku používaniu začíernenia niektorých údajov vo verejnej verzii hodnotenia NIHO

Vyčierňovanie vo verejnej verzii hodnotenia používame za účelom dosiahnutia výhodnejších podmienok úhrady nového lieku na Slovensku a tiež pre zníženie neistôt v hodnotení. Je zahraničným štandardom mať oddelené verejné a neverejné informácie o výške úhrady lieku. Plnú verziu hodnotenia poskytujeme MZ. Podrobnejšie vysvetlenie je k dispozícii nižšie.

- Podmienky splnenia nákladovej efektívnosti sú stanovené rôzne v jednotlivých štátoch, často závisia od ich ekonomických možností. Kým jedna výška navrhovanej úhrady lieku môže byť vzhľadom na prínos akceptovaná v Nórsku, pre Slovensko či napríklad Anglicko môže byť privysoká. Farmafirmy sa preto môžu v určitej miere snažiť prispôbiť cenotvorbu v jednotlivých štátoch tak, aby boli ich lieky z verejných poistení hradené pre čo najviac pacientov. To môže napríklad znamenať, že kým v Nórsku si za balenie lieku bude DR pýtať 500 eur, na Slovensku bude ochotný ho dodávať aj za 300 eur.

Európske štáty, vrátane Slovenska medzi sebou vo veľkej miere porovnávajú oficiálne ceny liekov. Ak by hrozilo, že DR bude mať na Slovensku príliš nízku oficiálnu cenu lieku, mohlo by to ohroziť výšku jeho cien v iných štátoch a teda nemuselo by sa mu oplatiť prísť na Slovensko (v zahraničí by požadovali zníženie ceny). Ceny a výšky úhrady sú pri liekoch zvyčajne úzko prepojené. Ak podmienky úhrady lieku nie sú verejne známe, k ohrozeniu zahraničných trhov nedochádza. Stáva sa preto štandardom vo svete, že popri oficiálnych cenách existujú neverejné podmienky, ktorých súčasťou sú často zľavy. Slovensko je nútené prijať tento zahraničný trend, ak chce dosiahnuť výhodnejšie podmienky úhrady.

Vo verejných hodnoteniach preto neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k zisteniu neverejnej výšky úhrady, ktorú pre Slovensko navrhol DR. Vo verejných hodnoteniach tiež neuvádzame informácie, ktoré by mohli viesť k identifikovaniu výšky potrebnej zľavy pre splnenie nákladovej efektívnosti. Zvyšujeme tak pravdepodobnosť, že DR túto zľavu poskytne a liek sa stane hradeným na Slovensku (DR si neohroží cenu v štátoch, ktoré sú ochotné zaplatiť viac ako Slovensko).

Ktoré výsledky štandardne zverejňujeme pri hodnotení nákladovej efektívnosti?

- Zverejňujeme výšku ICUR v NIHO preferovanom nastavení modelu. Zverejnením poskytujeme verejnosti obraz, aký pomer prínosu a nákladov prináša nová intervencia do systému. Hodnota ICUR môže tiež poskytnúť jasnú informáciu, či sú splnené legislatívne podmienky nákladovej efektívnosti. Je štandardnou praxou napríklad anglického NICE, zverejňovať hodnoty ICUR finálnych nastavení. Za účelom zamedzenia zistenia výšky potrebnej zľavy nezverejňujeme výsledky z pohľadu inkrementálnych nákladov a inkrementálnych prínosov.

Vplyvy jednotlivých úprav nastavení ekonomického modelu na ICUR zverejňujeme, pokiaľ nehrozí, že by sa z danej informácie dal pomerne presne odvodiť vzťah ICUR a inkrementálnych nákladov alebo inkrementálnych prínosov. Vyvarujeme sa tým situácii, aby napríklad nebolo zrejmé, že pokles dodatočných nákladov o 8-tisíc eur je spojený s poklesom ICUR o 5-tisíc eur za 1 QALY. V takomto prípade, by sa mohlo dať verejne vydedukovať z finálneho ICUR, aká výška zľavy na liek je na Slovensku potrebná, čo by znížilo pravdepodobnosť jej poskytnutia. Diskutovanie vplyvu zmien nastavení na ICUR je tiež štandardom v spomínanom anglickom NICE.

Kedy používame začíernenie v klinickej časti alebo prípadne v iných častiach hodnotenia?

- DR môže disponovať zásadnými neverejnými údajmi, ktoré môžu znížiť neistotu súvisiacu s hodnotením lieku. Typickou situáciou sú ešte nezverejnené nové dáta z klinickej štúdie, ktoré DR zverejní až o niekoľko mesiacov. Pre čo najrelevantnejšie zhodnotenie lieku potrebujeme mať tieto dáta k dispozícii. Aby ich DR poskytol, súhlasíme s ich vyčíernením vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporúčime nehradenie lieku vzhľadom na nedostatok dostupných dát. Začíernenie však môžeme využiť aj v prípade použitia iných neverejných informácií. Začierňovanie údajov v hodnotení podlieha individuálnemu posúdeniu autorov, v hodnoteniach sa pokúšame o čo najväčšiu možnú mieru transparentnosti.

3. Úvod

3.1. Zdravotný problém a klinická prax

Zdravotný problém a klinická prax	
Element ID	Výskumná otázka
A0002	Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?
A0003	Aké rizikové faktory majú vplyv na predmetné ochorenie?
A0005	Akú záťaž vytvára ochorenie pre pacientov?
H0002	Akú záťaž vytvára ochorenie pre sociálne okolie pacientov?
A0006	Aké sú konzekvencie ochorenia alebo zdravotného problému pre spoločnosť?
H0200	Aké majú pacienti skúsenosti s predmetným ochorením alebo zdravotným problémom?
A0024	Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?
A0025	Aké je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?

3.1.1. Predmetné ochorenie

Základná charakteristika (A0002)

Migréna je časté chronické neurologické ochorenie, ktoré sa prejavuje ako závažná, vysoko zneschopňujúca primárna bolesť hlavy. Charakteristické sú pre ňu ataky unilaterálnej, prevažne pulzujúcej bolesti. Podľa odhadov ňou celosvetovo trpí viac ako 1,1 miliardy ľudí, pričom odhadovaná prevalencia počas jedného roka je na úrovni 15% všeobecnej populácie [1]. Postihuje viac ženy ako mužov, a to v pomere 3:1, s typickým nástupom počas puberty a s vrcholom prevalencie medzi 25. a 55. rokom života [2]. Podľa štúdie Global Burden of Disease (GBD) 2019 je migréna celosvetovo druhou najčastejšou príčinou rokov života so zdravotným postihnutím (YLD; Years Lived with Disability), hneď po bolestiach chrbta [1]. Migréna je napriek svojmu rozšíreniu stále poddiagnostikovaná a z toho dôvodu aj nedostatočne liečená [3]. Vzhľadom na nepriaznivý vplyv ochorenia na kvalitu života a schopnosť vykonávať denné aktivity, ako aj na skutočnosť, že najviac postihnutí sú ľudia v produktívnom veku, má migréna významný ekonomický dopad.

Presný mechanizmus podieľajúci sa na patofyziológii ochorenia je neznámy, predpokladá sa iniciačná úloha hypotalamu. Spúšťacím faktorom samotnej bolesti hlavy je aktivácia trigeminovaskulárneho systému a následná dilatácia intrakraniálnych tepien v dôsledku uvoľňovania signálnych molekúl rôznych neuropeptidov [2]. Jedným z identifikovaných peptidov zahrnutých v genéze migrenózneho ataku je aj CGRP (calcitonin gene-related peptide), silný vazodilatátor zúčastňujúci sa na prenose bolesti.

Bolesť a súvisiace príznaky migrény sa v súčasnosti adresujú akútnou liečbou, preventívnou liečbou alebo oboma súčasne. Optimalizácia liečby pre konkrétnych pacientov zostáva náročná vzhľadom na odlišnú závažnosť, frekvenciu, a charakteristiky migrény medzi jednotlivými pacientmi a aj medzi jednotlivými záchvatmi. V dôsledku toho, hoci väčšina pacientov s migrénou reaguje na predpísanú liečbu, na ceste k individualizovanému terapeutickému plánu je často potrebný dlhší proces skúšania. Aby sa zohľadnili tieto výzvy a zároveň sa zabezpečila nákladová efektívnosť lekárskej starostlivosti, rozhodnutia o hradení nových liekov na akútnu liečbu migrény musia odrážať tieto klinické skutočnosti [4].

Rizikové faktory ochorenia (A0003)

Migréna je silne geneticky podmienená a jej výskyt je vyšší u ľudí s priamo postihnutými príbuznými prvého stupňa ako v bežnej populácii. Odhadovaná dedičnosť je približne 42 %, avšak riziko dedičnosti je polygénne, so zriedkavými monogénnymi výnimkami, ako rodinná hemiplegická migréna [2]. Rodinná anamnéza je preto dôležitou súčasťou anamnézy a často je u pacientov s migrénou pozitívna. Medzi ďalšie rizikové faktory patrí ženské pohlavie (pomer postihnutých žien k mužom je 3:1).

Medzi dôležité spúšťače migrény sa zaraďuje aj hormonálna nerovnováha spojená s menštruáciou; niektoré pacientky trpia migrénou výlučne v súvislosti s menštruáciou [3]. Pacienti často uvádzajú aj iné faktory, ktorým

prpisujú úlohu spúšťačov (stres, poruchy spánku, určité potraviny, dlhší čas bez jedla), avšak táto retrospektívna atribúcia (prpisovanie významu) býva skresľovaná biasom odpovedí (recall bias) [5]. Úloha spúšťačov je preto zrejme obmedzená [2].

Závažnosť ochorenia a symptómy (A0005, A0006, H0002, H0200) [6, 7]

Charakteristické pre migrénu sú rekurentné ataky pulzujúcej, zväčša unilaterálnej bolesti hlavy, ktorá sa zhoršuje pri fyzickej záťaži. Intenzita bolesti je stredná až silná, a v prípade neliečenia alebo neúspešnej liečby môže trvať 4 až 72 hodín. Často sa vyskytujú sprievodné príznaky, a to vegetatívne-vracanie, hnačky alebo naopak obštipácia; senzorické – fotofóbie (precitlivosť na svetlo), fonofóbie (precitlivosť na zvuky), poruchy videnia, osmofóbie (precitlivosť na pachy). Už pred nástupom migrény môžu pacienti pociťovať stratu nálady, únavu, vyčerpanosť (prodromálna fáza migrenózneho záchvatu). Asi tretina postihnutých uvádza, že bolestiam hlavy predchádzajú prechodné neurologické poruchy, označované ako migrenózna aura. Najčastejší prejav aury je zrakový – farebné svetielka, fosfény, fotopsie (biele, tmavé alebo farebné škvrny); avšak pod definíciu aury spadajú aj iné reverzibilné neurologické javy: senzitivné, motorické, kmeňové, retinálne, či porucha reči. Typický záchvat migrény sa skladá zo štyroch fáz: prodromálna (≤ 48 h), aura (5 – 60 min), bolesť hlavy (4 – 72 h) a postdromálna fáza (≤ 48 h).

Hlavné dve kategórie migrény, migréna s aurou a bez aury, môžu aj koexistovať – 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.

Vzhľadom na symptomatiku záchvatov je zjavné, že migréna neblaho vplýva na schopnosť vykonávať bežné denné aktivity a znižuje celkovú kvalitu života postihnutých jedincov, čo potvrdzujú výsledky štúdie zameranej na odhad inkrementálnej záťaže ochorenia v krajinách EÚ5. Migréna je spojená so signifikantne vyššou mierou absentizmu, prezentizmu, využívania zdravotníckych zdrojov (Healthcare resource utilization) a s celkovo nižšou HRQoL (z angl. Health-related quality of life, kvalita života súvisiaca so zdravím) [8].

Migréne patrí podľa výskumu Global Burden of Disease 2019 druhá priečka v rebríčku príčin rokov života so zdravotným postihnutím (YLD), pričom u žien v produktívnom veku (15 – 49 rokov) je zodpovedná za najväčšie straty rokov prežitých v zdraví (DALY – disability adjusted life years) [1, 9].

Držiteľ registrácie uvádza informácie o prevalencii a incidencii migrény na Slovensku z Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) vyplývajúce z ročných výkazov o činnosti neurologických ambulancií A (MZ SR) 18-01 za roky 2013 – 2021. Z výkazov vyplýva, že za posledný hlásený rok 2021 bolo na Slovensku sledovaných v neurologických ambulanciách spolu **83 094** osôb s migrénou a inými syndrómami bolesti hlavy (dg. **G43.0 – G44.8** podľa MKCH-10) [10]. Novo diagnostikovaných bolo 26 665, z toho 18 330 žien. Okrem týchto oficiálnych údajov treba brať do úvahy množstvo pacientov, ktorí kvôli svojmu zdravotnému problému nikdy nevyhľadali lekára a liečia sa voľnopredajnými liekmi (údajne viac než 50 %) [11].

Migréna predstavuje bezpochyby významný zdravotnícky aj socioekonomický problém.

3.1.2. Cesta pacienta

Diagnostika ochorenia (A0024) [3, 4, 7]

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 kritériá uvedené na obrázku nižšie (Obrázok 1). Vo všeobecnosti vyvolávajú podozrenie na migrénu opakujúce sa stredne silné až silné bolesti hlavy, najmä ak je bolesť jednostranná a/alebo pulzujúca a ak osoba má sprievodné príznaky, ako napr. fotofóbia, fonofóbia, nevoľnosť a/alebo vracanie. Podozrenie na migrénu je zosilnené pozitívnou rodinnou anamnézou a ak sa príznaky objavia v období adolescencie. Diferenciálna diagnostika prihliada na iné primárne a sekundárne bolesti hlavy – do úvahy prichádza najmä tenzná bolesť hlavy a bolesť hlavy z nadužívania liekov (z angl. Medication-overuse headache, MOH). Tenzná bolesť hlavy je jediný ďalší typ primárnej bolesti hlavy s podobne vysokou prevalenciou, odlišuje sa však spravidla nižšou intenzitou bolesti na oboch stranách hlavy s pocitom tlaku alebo stiahnutia, pričom nedochádza k zhoršeniu bežnou fyzickou aktivitou. MOH je zasa významnou diferenciálnou diagnózou pri podozrení na chronickú migrénu, keďže sa vyznačuje rovnakou frekvenciou bolesti (najmenej 15 dní do mesiaca), avšak pôvod bolesti je v nadmernom užívaní liekov na akútnu liečbu migrény. Obe diagnózy sú tak úzko prepojené.

Neurovizuálne techniky sú potrebné len pre vylúčenie podozrenia na sekundárnu bolesť hlavy (trauma a pod.).

Obrázok 1: Diagnostické kritériá pre migrénu s aurou a migrénu bez aury podľa ICHD-3, 2018

Diagnostické kritériá MIGRÉNA BEZ AURY	Diagnostické kritériá MIGRÉNA S AUROU
A. Najmenej 5 záchvatov spĺňajúcich B - D	A. Najmenej 2 záchvaty spĺňajúce B - C
B. Záchvat bolesti hlavy trvá 4 - 72 hodín	B. Jeden alebo viac reverzibilných príznakov aury:
C. Bolest' hlavy má aspoň dve z nasledujúcich charakteristík:	• zrakový, senzitívny, porucha reči, motorický, kmeňový, retinálny
• jednostranná lokalizácia • pulzujúci charakter • stredná alebo silná intenzita • zhoršenie bolesti bežnou fyzickou aktivitou	C. Aspoň 3 z nasledujúcich príznakov:
D. V priebehu bolestí hlavy aspoň jedno z nasledujúcich:	• aspoň jeden príznak aury sa rozvíja postupne viac ako 5 minút • dva alebo viac príznakov aury sa vyskytnú postupne za sebou • každý individuálny príznak aury trvá 5 - 60 minút • najmenej jeden príznak aury je unilaterálny • najmenej jeden príznak aury je pozitívny • aura je sprevádzaná alebo nasledovaná bolesťou hlavy v priebehu 60 minút
• nauzea a/alebo vracanie • fotofóbia a fonofóbia	

Zdroj: International Classification of Headache Disorders 3rd Edition (ICHD-3), 2018

Liečba pacienta (A0025)

Cieľom akútnej liečby záchvatu migrény je čo najrýchlejšie potlačenie bolesti hlavy a ďalších sprievodných príznakov. Prístupy k akútnej liečbe migrenózných záchvatov by sa dali rozdeliť na metódy postupných krokov a stratifikačnú metódu.

- **Európske odporúčania** [3]: Európska federácia pre bolesť hlavy EHF (European Headache Federation) a Európska neurologická akadémia EAN (European Academy of Neurology) v ich aktuálnom spoločnom stanovisku pre diagnostiku a manažment liečby akútnej migrény z roku 2021 jednoznačne odporúčajú stupňovitý manažment. Liečbu rozdelili do troch línií, počas ktorých sa postupuje od nešpecifických k špecifickým farmakologickým možnostiam. Podmienkou postupu do ďalšej línie liečby je prítomnosť troch po sebe nasledujúcich záchvatov, počas ktorých liečba nezabrala.
 - **v prvej línii liečby** sa odporúča užitie voľne dostupných analgetík a nesteroidných antiflogistík (NSA; predovšetkým kyselina acetylsalicylová, ibuprofén alebo diklofenak). Paracetamol sa kvôli nižšej účinnosti odporúča iba pacientom, ktorí netolerujú NSA.
 - **v druhej línii liečby** sú indikované účinnejšie triptány (sumatriptán, frovatriptán, zolmitriptán, almotriptán, eletriptán, naratriptán, rizatriptán). Triptány sú najúčinnnejšie, keď sa užívajú čo najskôr po vypuknutí záchvatu migrény, kedy bolesť hlavy ešte nie je silná. V prípade relapsu (rekurencia bolesti hlavy a ďalších sprievodných príznakov v priebehu 48 hodín) možno triptán užiť spolu s rýchlo účinkujúcimi NSA ako sú naproxén, ibuprofén lyzín alebo diklofenak. Ak je jeden triptán neúčinný, iné môžu stále poskytnúť úľavu. V prípade zlyhania všetkých dostupných triptánov, alebo u pacientov, ktorí rýchlo dosiahnu maximálnu intenzitu bolesti hlavy alebo nemôžu užívať triptány perorálne kvôli zvracaniu, môže byť užitočná subkutánna injekcia sumatriptánu.
 - **v tretej línii liečby** možno v prípade ich dostupnosti pristúpiť k liečbe najšpecifickejšími schválenými liečivami: ditanmi (lasmiditan, selektívny agonista serotonínového 5-HT_{1F} receptora) a gepantmi (**rimegepant** a ubrogepant, antagonisti CGRP receptora).

- **Odporúčania Americkej spoločnosti pre bolesť hlavy AHS (American Headache Society) [4]** sa zakladajú skôr na stratifikovanom prístupe, keďže volia liečbu podľa závažnosti prejavov ochorenia u daného pacienta.
 - v akútnej liečbe **mierne až stredne silných záchvatov migrény** majú svoje miesto NSA, neopioidové analgetiká, paracetamol alebo kombinované analgetiká s obsahom kofeínu (napr. aspirín + paracetamol + kofeín)
 - u pacientov so **stredne silnými až silnými záchvatmi** migrény sa indikujú špecifické antimigreniká z radu triptánov, dihydroergotamín, ditan a gepanty. Rovnaký prístup možno zvoliť aj pri mierne až stredne silných záchvatoch, ktoré nedostatočne reagujú na nešpecifickú liečbu.
- každopádne, v záujme dosiahnutia nákladovej efektívnosti pri používaní najnovších schválených možností (ditany, **gepanty** a neuromodulačné zariadenia), začatie liečby týmito technológiami podlieha dodatočným kritériám:
 - a) Kontraindikácie alebo neschopnosť tolerovať triptány, alebo
 - b) Nedostatočná odpoveď na dva alebo viac perorálnych triptánov, určená podľa niektorého z nasledujúcich kritérií:
 - (i) validovaný výsledok pacientovho dotazníka akútnej liečby (mTOQ, Migraine-ACT, PPMQ-R, FIS, PGIC); alebo
 - (ii) potvrdenie lekára.

Triptány sú kontraindikované pri nekontrolovanej arteriálnej hypertenzii, ischemickej chorobe srdca (CAD) a u pacientov po cievnej mozgovej príhode alebo prechodnom ischemickom záchvate (TIA). Aj keď neexistujú podstatné dôkazy, ktoré by preukázali, že triptány priamo zvyšujú riziko cievnych príhod, ich podávanie sa často neodporúča pri starších pacientoch kvôli zvýšenej prítomnosti rizikových faktorov [3]. V prípade, že je liečba triptánmi kontraindikovaná, je dostupných málo alternatív; za najbezpečnejšiu možnosť sa považujú non-vazokonstrikčné látky indikované v prvej línii, ako je kyselina acetylsalicylová [12].

Klinická prax na Slovensku

Na overenie prístupu k súčasnej akútnej liečbe záchvatov migrény u pacientov s aurou alebo bez nej sme kontaktovali 5 odborníkov, získali sme vstup od jedného z nich.

Odborník A sa vyjadril, že v súčasnosti na Slovensku neexistujú národné štandardné postupy, ale postupuje sa podľa Európskych odporúčaní EHF/EAN 2021 na liečbu a manažment migrény, ktoré sme popísali vyššie. Ako lieky prvej voľby sú používané nesteroidné antiflogistiká (ibuprofén, diclofenac, naproxén atď.) prípadne paracetamol. Ak sa nedostaví adekvátna odpoveď, tak pacient prechádza na špecifickú liečbu, ktorou sú triptány. Na Slovensku sú aktuálne kategorizované štyri triptány (sumatriptán, frovatriptán, eletriptán, rizatriptán). Praktický lekár môže zo skupiny triptánov predpísať len sumatriptán, ostatné triptány sú preskripčne obmedzené na špecializáciu neurológ. V prípade, že má pacient kontraindikované používanie triptánov, väčšinou sa indikuje liečba inými (nešpecifickými) liekmi, najmä rýchlo účinkujúcimi nesteroidnými antiflogistikami, príp. paracetamolom. Užívanie nesteroidných antiflogistik je však obmedzené kvôli gastrointestinálnym nežiaducim účinkom.

3.2. Opis a vlastnosti technológie

Opis a technické vlastnosti technológie (TEC)	
Element ID	Výskumná otázka
B0001	Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?
B0002	Čo je očakávaný prínos predmetnej technológie v porovnaní s komparátormi?
A0020	Pre ktoré indikácie má predmetná technológia trhovú autorizáciu alebo CE označenie?
A0001	Pre ktoré indikácie je predmetná technológia používaná?
A0007	Čo je cieľová populácia v tomto hodnotení?
A0021	Aký je status úhrady predmetnej technológie v hodnotenej indikácii v Anglicku, Škótsku a Českej republike? Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku?

3.2.1. Opis technológie (B0001) [13]

Rimegepant

Rimegepant patrí do farmakoterapeutickej skupiny analgetík, antimigreník, podskupina: antagonisty peptidu súvisiaceho s génom kalcitonínu (ATC kód: N02CD06). 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. CGRP je neuropeptid, ktorý sa uvoľňuje z trigeminových perivaskulárnych nervových zakončení, dilatuje cerebrálne a durálne cievy, degranuluje mastocyty a okrem toho participuje na prenose bolesti. Keďže liečba rimegepantom je zameraná na jednu konkrétnu bielkovinu, resp. jeden konkrétny receptor, má byť veľmi presná a cieleňá. Predpokladá sa aj nízky výskyt nežiaducich účinkov [6].

Lieková forma predmetného lieku je perorálny lyofilizát obsahujúci 75 mg rimegepantu. Navrhovaná štandardná dávka liečiva je tiež 75 mg rimegepantu. Na Slovensku DR požaduje kategorizáciu balenia 2x1x75 mg a 8x1x75 mg. Perorálny lyofilizát sa má umiestniť na jazyk alebo pod jazyk. V ústach sa rozpadne a môže sa užívať bez tekutiny, čo sa považuje za prínos pre pacientov, ktorých migréna je doprevádzaná nauzeou. Odporúčaná dávka v indikácii akútnej liečby migrény je 75 mg rimegepantu podľa potreby jedenkrát denne.

3.2.2. Registrácia technológie (A0020) [14]

Lieku Vydura (rimegepant) EMA udelila povolenie na uvedenie na trh 25.4.2022. Povolenie sa viaže na liekovú formu perorálny lyofilizát, liekovú silu 75 mg a na indikáciu uvedenú v SPC: na akútnu liečbu migrény s aurou alebo bez nej u dospelých, ako aj na preventívnu liečbu epizodickej migrény u dospelých, ktorí majú najmenej 4 záchvaty migrény za mesiac.

3.2.3. Navrhovaná indikácia (A0001, A0007) [10]

Požadované indikačné obmedzenie, ktoré je predmetom tohto hodnotenia:

Hradená liečba sa môže indikovať u dospelých pacientov na akútnu liečbu migrény s aurou alebo bez nej, u ktorých predchádzajúca liečba aspoň dvomi triptánmi bola nedostatočne účinná alebo kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerovali.

Navrhované indikačné obmedzenie zužuje registrovanú indikáciu lieku VYDURA na akútnu liečbu migrény, ktorú navyše bližšie špecifikuje.

3.2.4. Komparátory (B0001)[10]

Navrhovaná indikácia vychádza z princípu, že rimegepant by sa nemal používať u pacientov, pre ktorých sú vhodnou voľbou triptány. Triptány sú v súčasnosti hlavnou kategóriou predpisovaných liekov na akútnu liečbu migrény, na Slovensku ich máme kategorizované štyri (sumatriptán, rizatriptán, eletriptán, frovatriptán). DR si v predloženej analýze za komparátor zvolil iba Best supportive care (BSC). Nešpecifikuje bližšie, z čoho daná liečba pozostáva, predpokladáme však, že ide o odporúčané režimové opatrenia na zmiernenie príznakov, ktoré môžu zahŕňať odpočinok, pitie veľkého množstva tekutín, či užitie malého množstva kofeínu. Mohlo by sa tiež jednať o použitie voľnopredajných liekov indikovaných v prvej línii liečby podľa európskych odporúčaní. Odborník A nám potvrdil, že ak má pacient kontraindikované používanie triptánov, v praxi sa väčšinou indikuje liečba inými

(nešpecifickými) liekmi, najmä rýchlo účinkujúcimi nesteroidnými antiflogistikami, príp. paracetamolom. V dokumente Committee papers inštitúcie NICE však DR ozrejmil, že indikovaná populácia by mala mať nedostatočnú odpoveď na iné akútne možnosti liečby (okrem triptánov aj NSA a paracetamol) [15]. BSC tak nastupuje v prípade, kedy pacient vyčerpal všetky dostupné možnosti akútnej liečby (boli potvrdené ako neúčinné v liečbe troch po sebe nasledujúcich záchvatov) a pozostáva z režimových opatrení. Tak isto v prípade, že sú pre pacienta triptány formálne kontraindikované (kardiovaskulárne ochorenia a rizikové faktory) a zároveň mu nezaberá liečba nešpecifickými liekmi prvej línie, je nami BSC ako komparátor akceptovaný.

DR žiada o úhradu lieku Vydura aj pre skupinu pacientov, ktorým zlyhala akútna liečba epizódy migrény aspoň dvomi rôznymi triptánmi. Podskupina pacientov spomínaná v indikácii DR (pacienti, ktorým zlyhala akútna liečba epizódy migrény dvomi rôznymi triptánmi) je v súčasnosti liečená tretím, prípadne po jeho zlyhaní následne aj štvrtým triptánom. Až po zlyhaní všetkých štyroch triptánov sa dá predpokladať v tejto skupine pacientov použitie BSC. Komparátorom v zmysle zákona je liečba, ktorú má nová intervencia (liek Vydura) nahradiť. V tomto prípade je teda takouto nahrádzanou liečbou triptán podaný po zlyhaní dvoch iných triptánov.

V tejto súvislosti bola dňa 21.03.2023 na portáli Kategorizácie liekov MZ SR publikovaná výzva na doplnenie žiadosti o kategorizáciu lieku Vydura. Žiadali sme o dodanie porovnania klinickej účinnosti a bezpečnosti s komparátormi zo skupiny triptány (sumatriptán, frovatriptán, rizatriptán, eletriptán), zapracovanie porovnania do farmako-ekonomického modelu a napokon stanovenie nákladovej efektívnosti voči týmto komparátormi. V odpovedi na túto výzvu, publikovanej dňa 05.04., DR potvrdil svoj názor, že výber komparátora (najlepšia podporná liečba – BSC) je správny, pričom predložil medicínske argumenty spochybňujúce adekvátnosť použitia tretieho triptánu po zlyhaní dvoch, poukazujúc na fakt, že tento prístup uznali klinickí experti z NICE.

Napriek týmto skutočnostiam je v slovenskom legislatívnom rámci, v zmysle zákona č. 363/2011 Z.z. a vyhlášky 422/2011 Z.z. o podrobnostiach farmako-ekonomického rozboru lieku, komparátorom liek, iná medicínska intervencia alebo ich kombinácia, ktorá je štandardne používaná v podmienkach bežnej terapeutickú praxe a môže byť plne alebo čiastočne nahradená použitím posudzovaného lieku a vo vzťahu k verejnému zdravotnému poisteniu je nákladovo najefektívnejšia. Farmako-ekonomický rozbor lieku preto musí obsahovať porovnanie odhadovaných nákladov verejného zdravotného poistenia pri použití lieku s odhadovanými nákladmi na doterajšiu liečbu, ako aj výsledky klinických skúšok, ktoré porovnávajú dosiahnutie klinicky relevantných cieľových parametrov s iným liekom alebo inou medicínskou intervenciou, ktoré môžu byť posudzovaným liekom v podmienkach bežnej terapeutickú praxe plne alebo čiastočne nahradené. Je evidentné, že kategorizáciou lieku Vydura budú triptány v bežnej terapeutickú praxi čiastočne nahradené, preto máme za to, že sú pre skupinu pacientov spadajúcich pod predloženú indikáciu relevantným komparátorom a porovnanie s nákladovo najefektívnejším triptánom by tak malo byť súčasťou farmako-ekonomického rozboru.

3.2.5. Požadovaná úhrada a aktuálny stav kategorizácie (A0021)

V rámci hodnotenej žiadosti DR navrhuje maximálnu výšku úhrady zdravotnej poisťovne za štandardnú dávku liečiva 75mg 26,759 €. Požadovaná úhrada za 2x1x75 mg balenie Vydury je tak vo výške 53,52 € a za 8x1x75 mg balenie vo výške 214,07 €. Táto úhrada podľa DR vychádza z európskej referenčnej ceny a predpokladá nulový doplatok pacienta.

Stav hodnotení v Anglicku a Českej republike:

- V Anglicku vydal NICE predbežné zamietavé hodnotenie v rovnakej indikácii, aká je predmetom slovenskej žiadosti DR. Dátum vydania finálneho hodnotenia je neznámy [16 (NICE, 2023)].
- V ČR podaná žiadosť v 2/2023 v indikácii k preventívnej liečbe epizodické migrény u dospelých je aktuálne v procese spracovania [17].

3.2.6. Predpokladaný prínos technológie (B0002) [10]

DR predpokladá klinický prínos na základe výsledkov troch randomizovaných, dvojito-zaslepených klinických štúdií fázy III (štúdie 301, 302 a 303) a otvorenej dlhodobej štúdie fázy II/III (štúdia 201), v ktorých sa hodnotila klinická účinnosť a bezpečnosť akútnej liečby migrény rimegepantom v porovnaní s placebom. Tri RCT štúdie mali rovnaké ko-primárne koncové ukazovatele účinnosti: kompletný ústup bolesti hlavy do 2 hodín po podaní dávky lieku a kompletný ústup najobťažujúcejších migrenózných príznakov (MBS) (neprítomnosť nauzey, fonofóbie alebo fotofóbie) do 2 hodín po podaní dávky. Analýzy výsledkov potvrdili signifikantne vyššiu účinnosť akútnej liečby rimegepantom podávaným v dávke 75 mg vo všetkých primárnych cieľoch sledovania v porovnaní s placebom.

Podľa DR akútna liečba rimegepantom viedla k signifikantne vyššej účinnosti aj pri ďalších koncových ukazovateľoch ako úľava od bolesti za 2 hodiny, pretrvávajúci ústup bolesti počas 2 až 48 hodín, použitie záchranej medicíny v priebehu 24 hodín a schopnosť normálne fungovať po 2 hodinách po podaní dávky. Výskyt nežiaducich udalostí bol nízky a porovnateľný s placebom, závažné nežiaduce udalosti neboli vôbec hlásené.

Celkový prínos lieku Vydura by sa preto dal zhrnúť ako príspevok k skoršiemu a efektívnejšiemu návratu migrenikov do normálneho života.

4. Hodnotenie klinického prínosu

Klinická účinnosť	
Element ID	Výskumná otázka
D0001	Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie na mortalitu?
D0005	Ako predmetná technológia vplýva na symptómy a znaky (závažnosť, frekvencia) ochorenia?
D0006	Ako predmetná technológia vplýva na progresiu (alebo rekurenciu) ochorenia?
D0011	Ako predmetná technológia vplýva na telesné funkcie pacienta?
D0012	Ako predmetná technológia vplýva na všeobecnú kvalitu života súvisiacu so zdravím?
D0013	Ako predmetná technológia vplýva na kvalitu života súvisiacu so ochorením?
Bezpečnosť	
Element ID	Výskumná otázka
C0008	Ako bezpečná je predmetná technológia v porovnaní s komparátormi?
C0002	Je dôvod predpokladať, že dávkovanie, alebo frekvencia používania predmetnej technológie môže poškodiť zdravie pacienta?
C0004	Ako sa mení frekvencie a závažnosť poškodenia zdravia pacient v čase, alebo v inom kontexte?
C0007	Je predmetná technológia, alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?

4.1. Zhrnutie hodnotenia klinického prínosu

Akútna liečba migrény rimegepantom dosiahla v porovnaní s placebom v troch randomizovaných skúšaniach (RCT) štatisticky významnú superioritu v ko-primárnych koncových ukazovateľoch ústup bolesti do 2 hodín a ústup najobťažujúcejšieho príznaku migrény (MBS) do 2 hodín po podaní dávky. V ukazovateli ústup bolesti do 2 hodín dosiahol rimegepant v pivotnej štúdii 303 oproti placebo výsledok: 21,2 % vs. 10,9 % ($p < 0,0001$; rozdiel v riziku: 10,3 %, 95 % CI 6–14). V ukazovateli ústup MBS do 2 hodín: 35,1 vs. 26,8 ($p = 0,0009$; rozdiel v riziku: 8,3 %, 95 % CI 3–13). Rozdiel oproti placebo bol však napriek štatistickej významnosti zo strany EMA označený za mierny. Podobne tomu bolo v prípade relevantných sekundárnych ukazovateľov: úľava od bolesti do 2 hodín, pretrvávajúci ústup bolesti po 2 hodinách do 24 hodín, či potreba užitia záchranej medicíny. Vyhodená bola aj post-hoc poolovaná analýza hodnotiaca účinnosť u dospelých s migrénou na základe predchádzajúcej skúsenosti s liečbou triptánom.

Skupina pacientov, ktorým zlyhala liečba aspoň 2 triptánmi (je predmetom navrhovaného indikačného obmedzenia), predstavovala 9,3% z celkového počtu účastníkov $N = 3507$, t. j. 325. Výsledky pre túto podskupinu preukázali vyššiu účinnosť rimegepantu v porovnaní s placebom na kompletný ústup bolesti (20,0 % vs. 10,2 %; $p = 0,0131$) aj kompletný ústup MBS (43,0 % vs. 21,5 %; $p < 0,0001$) do 2 hodín po podaní dávky lieku. Tento dôkaz je vzhľadom na nízky počet subjektov spojený so značnou mierou neistoty, dodávajúcej na neistote plynúcej z nižšej kvality dôkazu z post-hoc analýz.

Konzistentnosť účinku liečby sa spája s neistotou, keďže tri pivotné RCT sa zameriavali len na liečbu jedného záchvatu migrény. RCT fázy III s iným kontrolným ramenom ako placebo neboli zatiaľ publikované.

Bezpečnostný profil orálne užívaného 75 mg rimegepantu je podľa dostupných dát priaznivý, vysoká bezpečnosť a znášanlivosť liečby je podporená aj dlhodobou štúdiou trvajúcou 52 týždňov.

4.2. Klinická účinnosť

4.2.1. Hodnotené ukazovatele

Mortalita

V štúdiách neboli sledované ukazovatele mortality.

Morbidita

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

Úľava od bolesti, definovaná ako zníženie migrenózne bolesti zo stredne silnej alebo silnej na miernu alebo žiadnu bolesť, do 2 hodín

Potreba záchranej medikácie počas 24 hodín

Ústup bolesti pretrvávajúci od 2 do 24 hodín, definovaný ako ústup bolesti pretrvávajúci po 2 hodinách bez použitia záchranných liekov alebo recidívy do 24 hodín od prvej liečby

Počet dní s migrénou za mesiac (monthly migraine days, MMD)

Odpovede účastníkov sú zaznamenávané v elektronickom denníku. Intenzita bolesti sa meria pomocou štvorbodovej Likertovej hodnotiacej stupnice (0 = žiadna, 1 = mierna, 2 = stredne silná, 3 = silná). Sloboda od MBS sa hodnotí pomocou podielu účastníkov, u ktorých MBS hlásený bezprostredne pred podaním dávky nebol prítomný dve hodiny po podaní dávky.

Kvalita života

Kvalita života meraná cez MSQv2 dotazník.

MSQv2 je validovaný dotazník, ktorý sa používa na meranie vplyvu migrény na HRQoL (z angl. Health-related Quality of Life, kvalita života súvisiaca so zdravím). Obsahuje 14 otázok týkajúcich sa záchvatov migrény počas posledných 4 týždňov, pričom každá otázka má šesť možností odpovede (1- vôbec nie až 6- vždy), a je hodnotený lineárne na škále 0–100, kde vyššie skóre značí lepšiu HRQoL. MSQv2 zachytáva tri dimenzie HRQoL: RR (Role restrictive, t. j. obmedzenie bežných aktivít kvôli migréne), RP (Role preventive, t. j. prerušenie bežných aktivít kvôli migréne) a EF (Emotional function, t. j. emočné fungovanie) [18].

4.2.2. Zahrnuté klinické štúdie

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritéria definované v PICO. Do úvahy boli brané ukončené štúdie fázy 3 zamerané na akútnu liečbu migrény u dospelých pacientov s migrénou s auroou alebo bez nej, ktorým bol podávaný rimegepant (BHV3000) a niektorý z komparátorov (triptány alebo placebo). Placebo (PLA) reprezentuje BSC a je komparátorom v prípade, kedy pacient nie je spôsobilý na liečbu triptánmi, alebo všetky dostupné triptány u neho zlyhali. Boli nájdené štúdie jedine s PLA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali tri štúdie (viď Tabuľka 2); sú to zároveň štúdie, ktorými DR dokazuje účinnosť lieku Vydura v žiadosti a FER. Dodatočne sme v analýze zahrnuli štúdiu BHV3000-310 skúmajúcu RIM na pacientoch z Kórey a Číny; považujeme ju za relevantný zdroj klinických dát, keďže sa jedná o ukončenú RCT fázy 3 s totožnými ukazovateľmi klinickej účinnosti a jej vylúčenie by predstavovalo zvýšenie rizika biasu.

Ako podporná štúdia bola zahrnutá aj štúdia CN170003 fázy 2b s rozmedzím dávok, ktorej cieľom bolo určiť účinný a tolerovaný rozsah dávok rimegepantu (BMS-927711) na akútnu liečbu migrény [19]. Výsledky tejto štúdie boli súčasťou meta-analýzy [20].

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Ukončenie
NCT03235479	Štúdia 301	RIM	PLA	543:541	1/2018
NCT03237845	Štúdia 302	RIM	PLA	537:535	1/2018
NCT03461757	Štúdia 303	RIM	PLA	669:682	10/2018
NCT01430442	CN170003	RGP v dávkach 10/25/75/150/300/ 600 mg	PLA, sumatriptan 100 mg	885	05/2012

Zdroj: [19, 21, 22, 23, 24]

Popis klinických štúdií 301, 302, 303 a 310 [10, 19, 21, 22, 23, 24]

Základná charakteristika štúdií:

Štúdie BHV3000-301, -302 -303 a -310 boli randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované multicentrické štúdie fázy 3. Všetky štyri RCTs boli zamerané na porovnanie bezpečnosti a účinnosti jednorazovej 75 mg dávky rimegepantu s placebom pri akútnej liečbe jedného záchvatu migrény so strednou až silnou intenzitou bolesti. Sú tiež metodicky podobné, s výnimkou liekovej formy (štúdie BHV3000-303/-310 s konečnou ODT formou perorálny lyofilizát, štúdie BHV3000-301/-302 s bioekvivalentnou tabletkovou formou). Dĺžka účasti v každej z troch štúdií bola cca 11 týždňov, vrátane skríningového obdobia trvajúceho 3 až 28 dní, akútnej fázy liečby trvajúcej najviac 45 dní a návštevy na konci liečby. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1, následne dostali jednu dávku lieku VYDURA (rimegepant) v dávke 75 mg alebo placebo. Boli poučení, aby liečbu použili v prípade migrény so stredne silnou až silnou intenzitou bolesti hlavy. Záchranné lieky (t. j. NSA, aspirín, paracetamol, paracetamol a/alebo antiemetikum) mohli užiť najskôr 2 hodiny po podaní 75 mg dávky lieku VYDURA, resp. placeba. Iné formy záchranných liekov, ako sú triptány, neboli v priebehu 48 hodín od začatia liečby povolené. Ak sa migrenózný záchvat stredne silnej až silnej intenzity nevyskytol u účastníka štúdie do 45 dní od randomizácie, pacient neužil skúšaný liek (VYDURA alebo placebo) a musel štúdiu ukončiť.

Všetky štyri RCT štúdie mali rovnaké ko-primárne koncové ukazovatele účinnosti: kompletný ústup bolesti hlavy do 2 hodín po podaní dávky lieku a kompletný ústup najobťažujúcejšieho migrenózneho príznaku (MBS) (nepriťomnosť nauzey, fonofóbie alebo fotofóbie) do 2 hodín po podaní dávky; výber týchto koncových ukazovateľov sa zhoduje s odporúčaniami guidelineov Medzinárodnej spoločnosti pre bolesti hlavy (2019) pre kontrolované štúdie akútnej liečby záchvatov migrény u dospelých [25]. Štúdie mali niekoľko ďalších sekundárnych koncových ukazovateľov, kľúčovým z nich bola úľava od bolesti za 2 hodiny, definovaná ako zníženie migrenózne bolesti zo stredne silnej až silnej intenzity na miernu alebo žiadnu bolesť.

Štúdia fázy 2b CN170003 bola multicentrická RCT zameraná na hodnotenie bezpečnosti, účinnosti a odozvy dávky BMS-927711 (rimegepant) v porovnaní s placebom pri liečbe stredne silnej až silnej migrény. Subjekty boli randomizované na podávanie placeba, aktívnej kontroly sumatriptánu 100 mg alebo jednej zo 6 možných dávok BMS-927711: 10 mg, 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg alebo 600 mg. Primárnym koncovým ukazovateľom bol ústup bolesti do dvoch hodín po podaní dávky, sekundárne ukazovatele boli dva: kompletný ústup migrény (vrátane sprievodných príznakov: fotofóbie, fonofóbie a nauzey) a pretrvávajúci ústup bolesti po 2 hodinách do 24 hodín [19].

DR v žiadosti zároveň uvádza metaanalýzu účinnosti a bezpečnosti rimegepantu [20] a poolovanú analýzu podskupín pacientov [26], ktoré vznikli z výsledkov troch kľúčových RCTs. Meta-analýza zahŕňala okrem štúdií 301/302/303 aj štúdiu CN170003. Do poolovanej analýzy bolo zaradených celkovo 3 827 pacientov z uvedených štúdií. Ako primárny ukazovateľ bola označená aj úľava od bolesti 2 hodiny po podaní dávky, aby bolo možné porovnať zlepšenie symptómov u pacientov s rôznymi stupňami bolesti.

Všetky predmetné štúdie boli sponzorované spoločnosťou Pfizer.

Inklúzne a exklúzne kritériá štúdií:

Do štúdií mohli byť zaradení dospelí pacienti s aspoň ročnou anamnézou migrény s aurou alebo bez nej, ktorá zodpovedala diagnóze podľa Medzinárodnej klasifikácie bolestí hlavy, 3. vydanie. Migréna sa u nich objavila pred 50. rokom života, pričom počas 3 mesiacov pred skríningom trpeli 2 – 8 migrenóznymi atakmi strednej až silnej intenzity za mesiac a s < 15 dňami s bolesťou hlavy za mesiac. Pacienti užívajúci preventívnu liečbu migrény museli byť nastavení na stabilné dávky profylaktickej liečby ≥ 3 mesiace pred vstupom do štúdie. Do štúdií mohli byť zaradení aj pacienti kontraindikovaní na liečbu triptánmi, ak spĺňali všetky kritériá pre zaradenie do štúdie.

Zo štúdií boli vylúčení pacienti, ktorí spĺňali nasledujúce kritériá: závislosť na alkohole alebo užívaní návykových látok v predchádzajúcich 12 mesiacoch, akékoľvek rizikové závažné ochorenie vrátane nekontrolovaného, nestabilného alebo novo diagnostikovaného kardiovaskulárneho ochorenia.

Štúdia fázy 2b sa odlišovala v kľúčových exklúzných kritériách, keďže vylučovala pacientov, ktorí v minulosti nemali liečebnú odpoveď na triptány.

Opis populácie zo štúdií

Priemerný vek účastníkov v štúdiách 301- 303 bol 40,2 rokov (SD 12,0; štúdia 303) až 41,6 rokov (SD 12,2; štúdia 301). Zastúpenie žien bolo 85 % (štúdia 303) až 88,7 % (štúdia 302). Priemerný počet záchvatov migrény za mesiac bol 4,6 – 4,7 (SD 1,8). Štúdia 310 testovala RIM na účastníkoch z Číny (80,1 %) a Kórey (19,9 %) s priemerným vekom 37,8 rokov, priemerným počtom záchvatov migrény 3,6 (SD 1,4) a zastúpením žien 81,2 %.

Z 3507 účastníkov troch štúdií 301- 303 (rimegepant n = 1749, placebo n = 1758) malo 910 (25,9 %) v anamnéze nedostatočnú odpoveď na jeden triptán a 325 (9,3 %) malo v anamnéze nedostatočnú odpoveď na aspoň 2 triptány. Zvyšných 2272 (64,8 %) účastníkov nemalo v anamnéze nedostatočnú odpoveď na triptán; 595 (17,0 %) bolo súčasných užívateľov triptánu a 1677 (47,8 %) bolo triptánovo naivných.

4.2.3. Výsledky rimegepantu

Mortalita (D0001)

Neboli sledované ukazovatele mortality.

Morbidita (D0012, D0013) [23]

Štúdia 303 preukázala superioritu akútnej liečby liekom VYDURA v porovnaní s placebom v oboch primárnych koncových ukazovateľoch: v kompletnom ústupe bolesti hlavy do 2 hodín po podaní dávky lieku (21,2 % vs. 10,9 %, $p < 0,0001$; risk difference 10, 95 % CI 6 – 14), aj v ústupe MBS (35,1 % vs. 26,8 %, $p = 0,0009$; risk difference 8, 95 % CI 3 – 13). Signifikantne viac pacientov tiež reportovalo úľavu od bolesti za 2 hodiny (59,3 % vs. 43,3 %, $p < 0,0001$; risk difference 16 %, 95 % CI 11 – 21). Z analýzy výsledkov pre ostatné sekundárne ukazovatele (celkový počet: 21) vyplýva superiorita akútnej liečby rimegepantom oproti placebo vo všetkých ukazovateľoch s výnimkou dvoch. Sekundárne koncové ukazovatele so významným rozdielom v porovnaní s placebom zahŕňali potrebu užívania záchranných liekov do 24 hodín (14,2 % vs. 29,2 %, $p < 0,0001$; risk difference - 15 %, 95 % CI -19,3 až -10,7) a pretrvávajúci ústup bolesti od 2 h do 24 hodín po podaní (15,7 % vs. 5,6 %, $p < 0,0001$; risk difference 10,1 %, 95 % CI 6,9 to 13,4). Porovnanie s výsledkami štúdií 301 a 302 – viď Tabuľka 3 (Štúdia 1 = Štúdia 303; Štúdia 2 = Štúdia 302; Štúdia 3 = Štúdia 301).

Tabuľka 3: Zhrnutie a porovnanie výsledkov štúdií v kľúčových koncových ukazovateľoch

	Štúdia 1		Štúdia 2		Štúdia 3	
	VYDURA 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo	Rimegepant 75 mg	Placebo
Bez bolesti za 2 hodiny						
n/N*	142/669	74/682	105/537	64/535	104/543	77/541
% respondérov	21,2	10,9	19,6	12,0	19,2	14,2
Rozdiel v porovnaní s placebom (%)	10,3		7,6		4,9	
p-hodnota		<0,0001 ^a		0,0006 ^a		0,0298 ^a
Bez MBS za 2 hodiny						
n/N*	235/669	183/682	202/537	135/535	199/543	150/541
% respondérov	35,1	26,8	37,6	25,2	36,6	27,7
Rozdiel v porovnaní s placebom (%)	8,3		12,4		8,9	
p-hodnota		0,0009 ^a		<0,0001 ^a		0,0016 ^a
Úľava od bolesti za 2 hodiny						
n/N*	397/669	295/682	312/537	229/535	304/543	247/541
% respondérov	59,3	43,3	58,1	42,8	56,0	45,7
Rozdiel v porovnaní s placebom (%)	16,1		15,3		10,3	
p-hodnota		<0,0001 ^a		<0,0001 ^a		0,0006 ^a

Zdroj: [13]

Podľa verejne dostupných výsledkov štúdie 310 bol RIM lepší ako placebo v oboch primárnych cieľových ukazovateľoch: ústup bolesti za 2 hodiny po podaní dávky (19,8 % vs. 10,7 %, $p < 0,0001$) a ústup MBS (50,5 % vs. 35,8 %, $p < 0,0001$) [27]. Sekundárne koncové ukazovatele so štatisticky významným rozdielom v prospech RIM

($p < 0,0001$) zahŕňali nami zvolené relevantné ukazovatele morbidít: úľavu od bolesti za 2 hodiny (66,5 % vs. 48,5 %), potreba užívania záchranných liekov do 24 hodín (8,4 % vs. 20,0 %) a pretrvávajúci ústup bolesti od 2 h do 24 hodín po podaní (15,6 % vs. 7,9 %).

Výsledky štúdie fázy 2b ukázali, že spomedzi dávok rimegepantu bola v ukazovateli ústup bolesti do 2 hodín najúčinnější dávka 150 mg (32,9 % vs. 15,2 %, $p < 0,001$ oproti PLA). Dávky 75 mg, 150 mg a 300 mg mali podobnú mieru odpovede a boli významne lepšie ako placebo (15,2 %). Účinnosť dávky 600 mg (24,4 %) nebola významne lepšia ako účinnosť placeba. Najväčší účinok zaznamenal sumatriptán 100 mg (35 %, $p < 0,0001$), čo zodpovedá historickým normám. V sekundárnom ukazovateli pretrvávajúci ústup bolesti od 2 do 24 hodín dosiahol sumatriptán a niekoľko úrovní dávok rimegepantu významný rozdiel oproti placebo: 26,0 % pre sumatriptán, 28,2 % pre 150 mg, 27,9 % pre 75 mg, 26,1 % pre 300 mg, 20,7 % pre 600 mg a 16,4 % pre skupiny s dávkou 25 mg [19].

Meta-analýza [20]

Pre účely poskytnutia vyššej úrovne klinickej spoľahlivosti pri hodnotení účinnosti a bezpečnosti rimegepantu bola zhotovená meta-analýza zahŕňajúca výsledky štúdií 301/302/303 a štúdie CN170003.

V porovnaní s placebo viedla akútna liečba rimegepantom podávaným v dávke 75 mg k signifikantne vyššej účinnosti vo všetkých primárnych koncových ukazovateľoch:

- kompletný ústup bolesti do 2 hodín po podaní dávky (20,6 % vs. 12,5 % pre rimegepant vs. placebo; RR = 1,70, 95% CI: 1,39–2,08, $p < 0,001$),
- kompletný ústup sprievodných migrenózných príznakov (MBS) – neprítomnosť nauzey, fotofóbie alebo fonofóbie do 2 hodín po podaní dávky (36,0 % vs. 25,1 % pre rimegepant vs. placebo; RR = 1,44, 95 % CI: 1,23 – 1,68, $p < 0,001$),
- úľava od bolesti do 2 hodín po podaní dávky (58,6 % vs. 44,6 % pre rimegepant vs. placebo; RR = 1,34, 95 % CI: 1,25 – 1,44, $p < 0,001$).

Medzi sekundárne koncové ukazovatele, v ktorých rimegepant preukázal štatisticky významnú nadradenosť voči placebo ($< 0,001$), sa zaradil aj pretrvávajúci ústup bolesti a pretrvávajúca úľava od bolesti po dobu 2 – 24 hodín.

Kvalita života (D0012, D0013) [18]

Údaje o kvalite života boli získané v rámci dlhodobej štúdie 201 prostredníctvom dotazníka MSQv2. Odpovede boli od účastníkov získavané na začiatku štúdie (základná hodnota) a v týždňoch 12, 24, 36 a 52. Získané hodnoty z dotazníka MSQv2 boli následne prepočítané na utility zodpovedajúce hodnotám zo štandardizovaného dotazníka EQ-5D-3L.

Pre všetky oblasti MSQv2 a aj hodnoty prepočítané na utility sa výsledky zlepšili počas každého študijného merania. Na začiatku štúdie boli hodnoty utilít EQ-5D-3L pre účastníkov v skupinách podľa frekvencie záchvatov 2 – 8 PRN, 9 – 14 PRN a 4 – 14 EOD + PRN (pozri opis štúdie 201: 4.3.2. Zahnuté klinické štúdie) nasledovné: 0,66, 0,63 a 0,65. Na konci štúdie sa pre tieto tri skupiny hodnoty zvýšili o +0,09, +0,10, resp. +0,12 ($p < 0,001$ pre všetky porovnania oproti hodnotám na začiatku). Podobné trendy zlepšenia boli pozorované aj v rámci podoblastí MSQv2; všetky rozdiely boli štatisticky významné.

Počet dní s migrénou do mesiaca – MMD [28]

Post-hoc analýza štúdie 201 hodnotila zníženie MMD pozorované pri použití rimegepantu v režime PRN na akútnu liečbu migrény. Cieľom bolo posúdenie hypotézy, že intervalové blokovanie CGRP receptorov by mohlo viesť k postupnému zníženiu MMD nielen pri profylaxii, ale aj pri opakovanej akútnej liečbe. Do post-hoc analýzy bolo zaradených 1 044 pacientov s ≥ 6 dňami s migrénou za mesiac (MMD) na začiatku liečby. Priemerný počet dní s migrénou za mesiac (MMD) pri vstupe do štúdie bol 10,9. V priebehu 52 týždňov, počas ktorých pacienti užívali rimegepant, došlo k redukcii počtu dní s migrénou (MMD) na 8,9. Zmeny neboli lineárne, s väčšími zníženiami v prvých týždňoch liečby, nasledovanými stabilnou úrovňou počas zvyšku sledovacieho obdobia. Do týždňa 52 bolo pozorovaných $\geq 30\%$ zníženie východiskovej MMD u 78,6 % pacientov a $\geq 50\%$ zníženie u 63,3 % pacientov. Pridruženým ukazovateľom bola spotreba tabliet, s pozorovaným miernym poklesom počas roka liečby – z priemerne užitých 7,9 tabliet počas prvých 4 – 8 týždňov klesla spotreba tabliet ku koncu sledovaného obdobia na 7,3 tablety.

Ukazovatele MMD a spotreba tabliet sú dôležitými vstupnými údajmi pre farmako-ekonomické modely hodnotiace liečbu migrény, keďže zmena frekvencie MMD v dôsledku liečby má dopad na výsledný prínos lieku.

4.3. Bezpečnosť

4.3.1. Hodnotené ukazovatele

Frekvencia výskytu závažných nežiadúcich účinkov.

- Závažné nežiaduce účinky.
- Nežiaduce účinky stupňa 3, 4, 5.

Frekvencia výskytu nežiadúcich účinkov.

- Nežiaduce účinky stupňa 1 a 2.

Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu.

4.3.2. Zahrnuté klinické štúdie

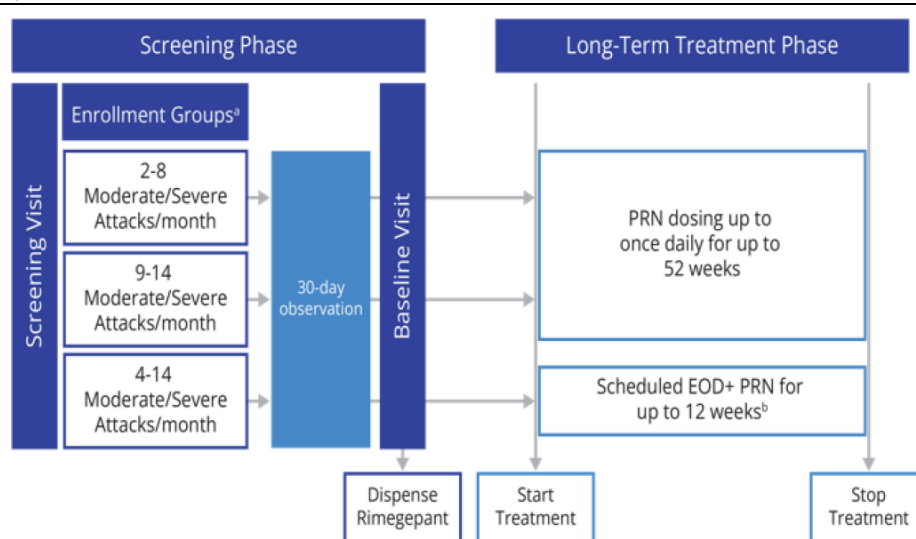
Štyri vyššie spomenuté RCTs – 301/302/303/310 hodnotili okrem klinickej účinnosti aj bezpečnosť akútnej liečby rimegepantom v porovnaní s placebom. Okrem toho je pre hodnotenie bezpečnosti relevantná klinická štúdia BHV3000-201 (NCT03266588); multicentrická jednoramenná otvorená štúdia fázy 2/3 v trvaní 52 týždňov, ktorá mala za cieľ preukázať dlhodobú bezpečnosť, znášanlivosť a účinnosť rimegepantu [29].

Štúdia 201 sa od troch RCTs odlišovala v kľúčovom inklúznom kritériu frekvencie migrenóznych atakov – zúčastniť sa jej mohli pacienti trpiaci dvomi až 14 atakmi za mesiac. Pridaným vylučovacím kritériom bola anamnéza hemiplegickej alebo bazilárnej migrény. Do štúdie 201 bolo zaradených 1 800 pacientov, priemerný vek účastníkov bol 43 rokov a zastúpenie žien 89,4 %. Priemerný počet záchvatov migrény za mesiac na začiatku štúdie bol 10,9.

Účastníci neboli randomizovaní, ale alokovaní do troch skupín podľa historickej frekvencie záchvatov do mesiaca. Z celkovej vzorky 1800 pacientov bolo 1514 účastníkov (ďalej stratifikovaných do dvoch podskupín podľa frekvencie záchvatov: 2 – 8 a 9 – 14 záchvatov migrény za mesiac) pridelených do skupiny dlhodobého užívania po dobu 52 týždňov podľa potreby (z angl. LTT PNR - long-term treatment pro re nata) a zvyšných 286 (15,9 %) účastníkov s frekvenciou záchvatov 4 – 14 do mesiaca do skupiny EOD + PRN (z angl. every other day pro re nata) s plánovaným užívaním lieku každý druhý deň a dodatočným užívaním podľa potreby po dobu 12 týždňov. Z 1 514 pacientov v režime užívania rimegepantu PRN bolo 219 pacientov po zlyhaní liečby aspoň 2 triptánmi [10].

Štúdia obsahovala aj exploratórne ukazovatele zamerané na hodnotenie účinnosti opakovaného podávania rimegepantu v ukazovateľoch ako MMD (monthly migraine days – počet dní s migrénou do mesiaca), absenzizmus, prezentizmus a HRQoL (Health-related Quality of Life). Tieto ukazovatele boli predmetom vyššie spomenutej post-hoc podskupinovej analýzy [28].

Obrázok 2: Dizajn štúdie 201



EOD – raz za dva dni; PRN – podľa potreby (najviac však jedenkrát denne)

^a Pacienti liečení rimegepantom (populácia zahrnutá do analýzy bezpečnosti)

^b Podávanie rimegepantu raz za dva dni + podľa potreby mimo plánovaného dávkovania po dobu 12 týždňov

Upravené podľa: (Croop R., Berman G., et al., 2020)

Zdroj: [10, 29]

4.3.3. Výsledky rimegepantu

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Z analýzy bezpečnosti štúdií 301, 302 a 303 vyplýva, že výskyt NU bol porovnateľný s placebom. Meta-analýza potvrdila, že rimegepant v dávke 75mg vykazoval celkovo neutrálny účinok na výskyt akejkoľvek nežiaducej udalosti v porovnaní s placebom (4,4 % oproti 3,7 % pre rimegepant vs. placebo RR = 1,17, 95 % CI = 0,88 – 1,55, p = 0,284), vrátane vzostupu pečeňových transamináz ALT alebo AST nad hornú hranicu normálu ULN (2,2 % vs. 2,9 % pre rimegepant vs. placebo; RR = 0,76, 95 % CI = 0,39 – 1,47, p = 0,414) [20].

V rámci ročného sledovania pacientov v štúdiu 201 bolo v PRN skupinách priemerne aplikovaných 5,6 (PRN skupina s pôvodnou frekvenciou záchvatov 2 – 8), resp. 8,5 (PRN skupina s pôvodnou frekvenciou záchvatov 9 – 14) dávok rimegepantu v 28-dňovom dávkovacom intervale. Hlásené boli nežiadúce účinky prevažne miernej alebo strednej intenzity. Nebola hlásená žiadna závažná nežiaduca udalosť (NU) súvisiaca s liečbou rimegepantom. Podrobnosti uvádzame nižšie:

- Najčastejšie hlásenými NU s výskytom ≥ 2 % pacientov boli infekcia horných dýchacích ciest (8,8 %), nazofaryngitída (6,8 %) a sinusitída (5,1 %) [29].
- Precitlivosť, zahŕňajúca dyspnoe a závažnú vyrážku sa vyskytla u menej ako 1 % liečených pacientov [13].
- Miera výskytu nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu liečby rimegepantom bola 2,7 %. Dlhodobá liečba ani zvýšená frekvencia podávania rimegepantu neboli spojené s rizikom poškodenia pečene [29].

Obrázok 3: Zhrnutie všetkých NU, ktoré sa vyskytli aspoň u 2 % účastníkov štúdie 201 počas liečby rimegepantom

System Organ Class Preferred Term	n (%)			
	Enrollment Group		Scheduled EOD + PRN	Overall
	PRN (2-8) (N = 1,033)	PRN (9-14) (N = 481)	(N = 286)	(N = 1,800)
Subjects with at least 1 on-treatment AE	664 (64.3)	315 (65.5)	109 (38.1)	1,088 (60.4)
Reported in $\geq 2\%$ overall				
Infections and Infestations	306 (29.6)	127 (26.4)	37 (12.9)	470 (26.1)
Upper respiratory tract infection	108 (10.5)	38 (7.9)	12 (4.2)	158 (8.8)
Nasopharyngitis	72 (7.0)	41 (8.5)	9 (3.1)	122 (6.8)
Sinusitis	57 (5.5)	28 (5.8)	7 (2.4)	92 (5.1)
Urinary tract infection	40 (3.9)	21 (4.4)	8 (2.8)	69 (3.8)
Influenza	49 (4.7)	9 (1.9)	1 (0.3)	59 (3.3)
Bronchitis	35 (3.4)	14 (2.9)	4 (1.4)	53 (2.9)
Gastrointestinal Disorders	44 (4.3)	25 (5.2)	8 (2.8)	77 (4.3)
Nausea	33 (3.2)	15 (3.1)	3 (1.0)	51 (2.8)
Musculoskeletal and Connective Tissue Disorders	58 (5.6)	23 (4.8)	8 (2.8)	89 (4.9)
Back pain	36 (3.5)	14 (2.9)	6 (2.1)	56 (3.1)
Arthralgia	25 (2.4)	9 (1.9)	2 (0.7)	36 (2.0)
Nervous System Disorders	26 (2.5)	13 (2.7)	3 (1.0)	42 (2.3)
Dizziness	26 (2.5)	13 (2.7)	3 (1.0)	42 (2.3)

Abbreviations: AE = adverse event; CSR = clinical study report; EOD = every other day; PRN = as needed.

Source: BHV3000-201 CSR: ¹¹ Table 14.2.1.6.3 (AEs $\geq 2\%$); Table 14.2.1.3.2 (total AEs)

Zdroj: [30]

Administrácia a škoda na zdraví pacienta (C0002, C0004, C0007)

V rámci prípravy hodnotenia neboli nájdené informácie, ktoré by naznačovali, že by samotné podávanie liečiva bolo spojené s vážnymi rizikami pre pacienta, alebo že by si podávanie zdravotníckym pracovníkom vyžadovalo mimoriadne zaškolenie.

4.4. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

4.4.1. Sumár výsledkov a ich interpretácia

Akútna liečba migrény rimegepantom dosiahla v porovnaní s placebom naprieč štyrmi RCTs 301/302/303/310 štatisticky významnú superioritu v ko-primárnych koncových ukazovateľoch ústup bolesti do 2 hodín a ústup MBS do 2 hodín po podaní dávky. V ukazovateli ústup bolesti do 2 hodín dosiahol v štúdiách 301/302/303/310 RIM oproti PLA tieto výsledky: 301: 19,2 % vs. 14,2 %; 302: 19,6 % vs. 12,0; 303: 21,2 % vs. 10,9 %; 310: 19,8 % vs. 10,7 %. V ukazovateli ústup MBS do 2 hodín: 301: 36,6 vs. 27,7; 302: 37,6 vs. 25,2; 303: 35,1 vs. 26,8; 310: 50,5 % vs. 35,8 %.

Napriek štatistickej významnosti je celková veľkosť účinku lieku na ko-primárny ukazovateľ ústup bolesti do 2 hodín skôr mierna (rozdiel oproti placebo: 301: 4,91 %; 302: 7,59 %; 303: 10,37 %; 310: 9,2 %). Čo sa týka ko-primárneho ukazovateľa ústup MBS do 2 hodín, miera odpovede na rimegepant aj na placebo bola vyššia v porovnaní s mierou odpovede pre ukazovateľ ústup bolesti do 2 hodín. Rozdiel oproti placebo však zostáva mierny (301: 8,90 %; 302: 12,38 %; 303: 8,29 %; 310: 14,8 %; porovnaj s Tabuľka 3) [30].

V nami zvolených relevantných sekundárnych ukazovateľoch, úľava od bolesti do 2 hodín a ústup bolesti pretrvávajúci od 2 do 24 hodín, dosiahol rimegepant lepšie výsledky ako placebo, avšak v prípade pretrvávajúceho ústupu bolesti bola štatistická významnosť kvôli hierarchickému testovaniu hypotéz uznaná len v štúdiu 303. Výsledky pre ukazovateľ úľava od bolesti za 2 hodiny (rozdiel oproti placebo/ p-hodnota): 301: 10,3/0,0006*, 302: 15,3/ < 0,0001*, 303: 16,1/ < 0,0001*, 310: [REDACTED]. Výsledky pre ukazovateľ pretrvávajúci ústup bolesti od 2 do 24 hodín (rozdiel oproti placebo/ p-hodnota): 301: 5,86 / 0,002, 302: 5,19 / 0,004, 303: 10,12 / < 0,0001*, 310: 7,7 %/ < 0,0001*. EMA označila veľkosť rozdielov oproti placebo za miernu. Čo sa týka ukazovateľa „potreba použitia záchranej medikácie počas 24 hodín“, účastníci boli poučení, aby nepoužívali záchrannú medikáciu do 2 hodín po užití intervencie. Potom použitie záchranej medikácie pomerne strmo stúpa - asi 14 – 20 % jedincov, ktorí dostávali rimegepant ako prvú dávku, užilo v priebehu 24 hodín ďalšiu záchrannú medikáciu [30].

DR má za to, že pre predmetnú indikáciu je obzvlášť dôležitý dôkaz z post-hoc podskupinovej analýzy RCTs 301/302/303, ktorá hodnotila účinnosť liečby u pacientov na základe predchádzajúcej skúsenosti s liečbou triptánmi [26]. Záver analýzy konštatoval, že prínos akútnej liečby RIM v dávke 75 mg v kompletnom ústupe bolesti alebo v kompletnom ústupe sprievodných príznakov do 2 hodín po podaní dávky lieku bol preukázaný u pacientov bez ohľadu na to, či boli alebo neboli predtým liečení triptánmi. Skupina pacientov, ktorým zlyhala liečba aspoň 2 triptánmi (predmetom navrhovaného indikačného obmedzenia), predstavovala 9,3 % z celkového poolovaného počtu účastníkov N= 3507, t. j. 325. 148 z nich sa nachádzalo v ramene RIM a zvyšných 177 v kontrolnom ramene PLA. Výsledky pre túto podskupinu preukázali vyššiu účinnosť RIM v porovnaní s placebom na kompletný ústup bolesti (20,0 % vs 10,2 %; p = 0,0131) aj kompletný ústup MBS (43,0 % vs. 21,5 %; p < 0,0001) do 2 hodín po podaní dávky lieku. Tento dôkaz je vzhľadom na nízky počet subjektov spojený so značnou mierou neistoty, dodávajúc na neistote plynúcej z nižšej kvality dôkazu z post-hoc analýz.

Výsledky sú spojené s neistotou najmä z dôvodu absentujúcich dát o konzistentnosti účinku naprieč viacerými záchvatmi migrény u toho istého pacienta, vzhľadom na dizajn štúdie 301/302/303 zameraný na liečenie jediného záchvatu. DR sa odvoláva na post-hoc analýzu dlhodobej štúdie 201 [26], ktorá hodnotila zníženie MMD (z angl. monthly migraine days, dní s migrénou do mesiaca) pozorované pri užívaní rimegepantu na akútnu liečbu migrény v režime PRN počas 52 týždňov. Do post-hoc analýzy bolo zaradených 1 044 pacientov s ≥ 6 dňami s migrénou za mesiac (MMD) počas obdobia pred začatím liečby RIM. Priemerný počet dní s migrénou za mesiac (MMD) pri vstupe do štúdie bol 10,9. V priebehu 52 týždňov, počas ktorých pacienti užívali rimegepant, došlo k redukcii počtu dní s migrénou (MMD) na 8,9. Zmeny neboli lineárne, s väčšími zníženiami v prvých týždňoch liečby, nasledovanými stabilnou úrovňou počas zvyšku sledovacieho obdobia. Pridruženým ukazovateľom bola spotreba tabliet, s pozorovaným miernym poklesom počas roka liečby - z priemerne užitých 7,9 tabliet počas prvých 4 – 8 týždňov klesla spotreba tabliet ku koncu sledovaného obdobia na 7,3 tablety. EMA posúdila výsledky tejto post-hoc analýzy účinnosti štúdie 201 v súvislosti so znížením MD v dvoch podskupinách PRN podľa frekvencie záchvatov. V podskupine trpiacej 9-14 záchvatmi migrény za mesiac bolo pozorované len mierne zníženie (- 0,9 MDs), zatiaľ čo v najväčšej podskupine s 2- 8 záchvatmi migrény za mesiac (1023 účastníkov) nebol prakticky zaznamenaný žiaden prínos liečby (+ 0,1 MDs) [30].

Bezpečnostný profil orálne užívaného 75 mg rimegepantu je podľa dostupných dát priaznivý. Nebol pozorovaný žiadny súbor opakujúcich sa vážnych NU, ktorý by naznačoval špecifické obavy týkajúce sa bezpečnosti

rimegepantu. Pri RTCs 301/302/303 sa dá nízky výskyt NU vysvetliť krátkosťou pozorovacieho obdobia vzhľadom na podanie jedinej dávky rimegepantu. Podstatne viac NU bolo hlásených v dlhodobej štúdií 201. K najčastejšie hláseným nežiaducim udalostiam s výskytom ≥ 2 % pacientov patrili infekcie horných dýchacích ciest (8,8 %), nazofaryngitída (6,8 %) a sinusitída (5,1 %). Miera výskytu nežiaducich udalostí vedúcich k ukončeniu liečby rimegepantom bola nízka (2,7 %). Podľa EMA, NU súvisiace s predmetným liekom zahŕňajú najmä nešpecifické nežiaduce účinky, ako je nevoľnosť (1,3 %), zápcha (1,1 %), hnačka (0,4 %), závrat (1,5 %), ospalosť (1,1 %) [30].

4.4.2. Validita klinických dát

Interná validita

Autori meta-analýzy, ktorá je bližšie popísaná v časti 4.2.2, posúdili riziko skreslenia zahrnutých štúdií 301/302/303 a CN17003 [20]. So štúdiou 301 [21] sa spája vysoké riziko skreslenia v dôsledku nedostatočných údajov o výsledkoch a nejasné riziko skreslenia kvôli selektívnemu reportovaniu. Navyše, dáta pre RCT 301 nie sú dostupné v publikácii, len vo výstupoch z konferencie (abstrakt a poster zo 60. ročníka konferencie AHS). Okrem týchto dvoch ukazovateľov mali ostatné štúdie nízke riziko skreslenia vo všetkých aspektoch.

Primárne koncové ukazovatele v RCTs 301/302/303/310 boli zvolené adekvátne, v súlade s odporúčaniami Medzinárodnej spoločnosti pre bolesti hlavy (2019) pre kontrolované štúdie akútnej liečby záchvatov migrény u dospelých [25]. Zároveň bolo hierarchicky otestovaných niekoľko sekundárnych koncových ukazovateľov, no keďže bol v štúdiách 301 a 302 ukazovateľ „ústup nauzey“ umiestnený vysoko v hierarchii testovania a nepreukázal sa u neho štatisticky významný rozdiel oproti placebo, všetky nasledujúce ukazovatele boli považované za štatisticky nevýznamné [30].

Komisia NICE v predbežnom hodnotení poznamenala, že použitie post-hoc podskupinových analýz miesto analýz na celej populácii sa môže tiež spájať so zvýšeným rizikom skreslenia dôkazov v prospech vyššej účinnosti rimegepantu. Podskupinové analýzy sú problematické najmä z dôvodu, že definícia podskupín bola pozmenená pre účely ekonomickej analýzy a nebola prítomná v stratifikácii pri randomizácii [31].

CADTH tiež poznamenal, že limitáciou štúdií 301/302/303 je dizajn zameraný na liečbu jediného záchvatu migrény, v dôsledku čoho tieto štúdie neumožňujú posúdenie pretrvávajúcej účinnosti liekov od záchvatu k záchvatu v priebehu času u toho istého pacienta [32]. Smernica EMA odporúča, aby boli štúdie jednotlivých záchvatov doplnené štúdiami o konzistentnosti účinku s ohľadom na všeobecnú variabilitu záchvatov migrény [30]. Post-hoc analýza štúdie 201 [28] popisujúca prieskumné koncové ukazovatele ako MMD, odkazujúce na klinickú účinnosť, je zrejme pokusom prekenuť túto medzeru v dlhodobých dôkazoch účinnosti, avšak nemôže byť náhradou za klinické skúšanie sledujúce dlhodobú účinnosť rimegepantu v primárnych koncových ukazovateľoch.

Externá validita

Zahrnuté RCTs boli na základe inklúzných kritérií zamerané na pacientov, ktorí trpia 2 až 8 stredne ťažkými až ťažkými záchvatmi migrény za mesiac, zatiaľ čo indikácia v SPC nešpecifikuje závažnosť ani frekvenciu záchvatov. Pre NICE DR potvrdil, že predpokladá použitie rimegepantu pri stredne ťažkých až ťažkých záchvatoch.

Klinický experti NICE vyjadrili obavu, že RCTs nereflektujú súčasnú klinickú prax v Spojenom kráľovstve, keďže pacienti s chronickou migrénou (definovanou ako 15 dní s bolesťou hlavy do mesiaca, z čoho aspoň 8 dní má bolesť migrenóznym charakter) boli zo skúšaní vylúčení [31]. Okrem toho, vzhľadom na časté prekryvanie sa symptómov chronickej migrény a bolesti hlavy z nadužívania liekov (MOH), nie je možné jednoznačne vylúčiť rimegepant zo skupiny liečiv prispievajúcich k rozvoju MOH. Príslušné upozornenie týkajúce sa rizika rozvoja MOH sa preto nachádza aj v SPC [13].

Pacienti s kontraindikáciami na liečbu triptánmi mohli byť v skúšaniach zahrnutí, avšak exklúzne kritéria zároveň vylučovali pacientov trpiacich nekontrolovaným, nestabilným alebo novo diagnostikovaným kardiovaskulárnym ochorením, preto CADTH vyjadril pochybnosť ohľadne reálneho adresovania nenaplnenej medicínskej potreby pre túto skupinu pacientov (je aj predmetom žiadosti DR) [32]. Je podľa nich potrebné preskúmať účinnosť lieku Vydura špecificky na populácii pacientov s kontraindikáciou na liečbu triptánmi. EMA sa tiež vyjadrila k prekryvaniu kontraindikácií na triptány a exklúznymi kritériami- poskytuje to vysvetlenie pre nízky podiel (0,4-1,2%) jedincov s zdanlivými kontraindikáciami pre triptány, ktorí zároveň splňali kritéria pre štúdie 301/302/303 [30]. Pacienti s anamnézou KV ochorení sú preto predmetom zvýšenej pozornosti (farmakovigilancie) zo strany EMA a mali by byť sledovaní v rámci post-autorizačnej bezpečnostnej štúdie. Zo štúdií boli tiež vylúčení pacienti s aktuálne diagnostikovanou depresiou, čo je častá komorbidita migrény.

Kľúčové RCTs neboli špecificky navrhnuté na skúšanie bezpečnosti a účinnosti na pacientoch po zlyhaní liečby triptánmi; výsledky pre túto skupinu boli odvodené v post-hoc analýze, čo poskytuje nižšiu kvalitu dôkazu.

Pokiaľ ide o základné demografické charakteristiky, študovaná vzorka sa dá považovať za reprezentatívnu z hľadiska veku (priemer 40 – 42 rokov, 96,8 % < 65 rokov), anamnézy migrény s aurou (30-37%) a pomeru subjektov, ktoré dostávali preventívnu medikáciu (13-17%). Charakterizovala ju tiež dominancia žien, čo je predvídateľné, keďže migréna postihuje až 3-krát viac žien než mužov, avšak pomer žien k mužom sa blížil k 9:1.

Výnimkou môže byť aj RCT 310, ktorá zahŕňala len účastníkov z Číny a Kórey [24]. DR namietal proti jej zahrnutiu v analýze aj z dôvodu nerefektovania slovenskej populácie, avšak NICE odmietol argument nižšej aplikovateľnosti výsledkov kvôli možným etnickým rozdielom v hlásení bolesti. Kultúrne rozdiely v hlásení bolesti sú v RCT menej podstatné, ak sa všetky liečebné ramená v rámci štúdie vykonávajú v tej istej krajine [31].

Ďalšou limitáciou validity je skutočnosť, že všetky dáta o účinnosti pochádzajú z placebo-kontrolovaných RCTs; absentujú dáta porovnávajúce rimegepant s triptánmi, ktoré pritom predstavujú štandard súčasnej akútnej liečby migrény. Vyššie spomínaná RCT fázy 2b s rôznymi dávkami rimegepantu a kontrolným ramenom sumatriptánu (NCT01430442) nebola navrhnutá s dostatočnou štatistickou silou pre porovnanie účinnosti medzi ramenom liečby sumatriptán 100 mg a ramenami liečby rimegepantom [19].

Limitáciou je tiež nejednoznačná definícia komparátora Best supportive care (BSC) vo vzťahu k terapeutickému praxi na Slovensku. V situácii, kedy má pacient triptány kontraindikované, alebo vyčerpal všetky dostupné triptány, sa v praxi väčšinou indikuje liečba nešpecifickými liekmi, najmä rýchlo účinkujúcimi nesteroidnými antiflogistikami, prípadne paracetamolom; tieto možnosti sa nám preto javili ako implicitne zahrnuté v navrhovanom komparátore Best supportive care. Ak však pacient pri výskyte záchvatu migrény pokračuje v ich užívaní, predpokladá sa, že pre neho majú prínos, ktorý nezodpovedá placebo. V Committee papers od NICE však DR špecifikuje, že indikovaná populácia by mala mať okrem triptánov neadekvátnu odozvu alebo kontraindikáciu aj na ostatné akútne liečebné možnosti (vrátane NSA a paracetamolu) [15]. I keď sa v slovenskej klinickej praxi postupuje podľa metódy postupných krokov vyplývajúcej z európskych odporúčaní, ktorá predpokladá indikovanie špecifickej liečby triptánmi až po zlyhaní NSA a iných liekov prvej línie, pre validitu BSC ako komparátora pre uvedenú skupinu je podľa nás potrebné uviesť túto podmienku aj v predloženej indikačnej obmedzení. Okrem toho je potrebné zmieniť, že neadekvátna odozva na liečbu, či už triptánmi alebo NSA/paracetamolom, nemá implikovať, že dané liečivá majú pre pacienta prínos na úrovni placeba.

4.4.3. Prebiehajúce štúdie

Nebola identifikovaná dodatočná štúdia s relevantným komparátorom- triptánmi, ktorej výsledok by bol v súčasnosti nedostupný. Identifikovali sme však niekoľko prebiehajúcich placebo-kontrolovaných RCTs fázy 3 a 4 zameraných na akútnu liečbu migrény s aurou alebo bez nej a jednoramenné štúdie zamerané na dlhodobú bezpečnosť a tolerovateľnosť rimegepantu v dávke 75mg, ako aj v iných dávkach. Okrem toho nás zaujala štúdia sponzorovaná Danish Headache Center – NCT05211154 (ATOM), ktorá má v kontrolnom ramene diklofenak sodný 50 mg [33]. V hodnotenej indikácii pokladáme za relevantnú predovšetkým RCT sponzorovanú DR, NCT05509400, ktorá randomizuje účastníkov nevhodných na liečbu triptánmi, či už z dôvodu kontraindikácií, intolerancie alebo predchádzajúcej neúčinnosti. Výsledky štúdie sa očakávajú v 08/24, štúdia je zatiaľ v stave náboru subjektov [34].

4.4.4. Limitácie hodnotenia

Po konzultácii s odborníkom A sme za relevantný ukazovateľ účinnosti označili aj pretrvávajúci ústup bolesti hlavy po dobu 2- 24 hodín po podaní dávky. Doplnili sme aj ukazovateľ počet dní s migrénou do mesiaca, keďže sa jednalo o dôležitý vstupný údaj pre predložený farmako-ekonomický model. Limitáciou je tiež vykonanie nesystematického prehľadu literatúry na identifikáciu ďalších potenciálnych dôkazov.

5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti

Hodnotenie nákladovej efektívnosti	
Element ID	Výskumná otázka
E0012	Do akej miery môžeme predpokladať, že odhady nákladov a prínosov sú určené správne pre predmetnú technológiu a komparátory?
E0013	Aké metodické predpoklady boli spravené vo vzťahu k hodnoteniu nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0010	Aké sú neistoty a limitácie ohľadom hodnotenia nákladovej efektívnosti predmetnej technológie a komparátorov?
E0006	Aké sú odhadované rozdiely v nákladoch na predmetnú technológiu a komparátorov?

5.1. Zhrnutie hodnotenia nákladovej efektívnosti

V NIHO nastavení rimegepant pri požadovanej výške úhrady 53,52 € (2x75 mg balenie) resp. 214,07 € (8x75 mg balenie) nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti. RIM dosahuje ICUR voči BSC v pôvodnom nastavení modelu od DR vo výške 23,8-tis. €/QALY, pričom prahová hodnota je 54,3-tis. €/QALY. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero závažných nedostatkov. Tieto nastavenia modelu sme preto upravili na klinicky hodnovernejšie. Podľa NIHO nastavenia RIM dosahuje ICUR voči BSC 47,1-tis. €/QALY, pričom sa z dôvodu poklesu inkrementálneho QALY zmenila prahová hodnota na 36,2-tis. €/QALY, a teda nie je nákladovo efektívny. RIM dosahuje v NIHO nastavení klinický prínos voči BSC ■■■ QALY. Aby bol RIM nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za liek Vydura môže byť maximálne vo výške ■■■ € (2x75 mg balenie) resp. ■■■ € (8x75 mg balenie), čo predstavuje zľavu ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL.

Zároveň, aj pri uvedenej úhrade je prítomná vysoká neistota, že kritériá nákladovej efektívnosti nebudú v praxi splnené. Táto neistota vyplýva z viacerých dôvodov, najmä z dôvodu odvodu účinnosti z populácie menej predliečenej triptánmi a zo stanovenia účinnosti liečby RIM na základe odpovede na jeden migrenózný atak v štúdiu. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■■■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Vydura na úrovni ■■■ € (2x75 mg balenie) resp. ■■■ € (8x75 mg balenie).

5.2. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)

Dňa 11.5.2023, v rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2, dodal DR aktualizovaný model nákladovej efektívnosti. DR do modelu podľa požiadaviek NIHO zahrnul klinickú štúdiu BHV3000-310 (ďalej len 310). Ako základný scenár DR ponechal rovnaké nastavenie ako v modeli, ktorý bol pôvodne dodaný ku žiadosti. Pre stanovenie účinnosti liečby ide o výsledky z post-hoc analýzy poolovaných výsledkov od pacientov, ktorým zlyhala liečba aspoň 2 triptánmi z klinických štúdií BHV3000-301, -302, -303 (ďalej len 301, 302, 303). Základné charakteristiky pacientov sú získané od pacientov po zlyhaní aspoň 2 triptánových liečob zo štúdie BHV3000-201 (ďalej len 201).

5.2.1. Popis farmako-ekonomického modelu

DR predložil model nákladovej efektívnosti so štruktúrou Markovovho modelu s úvodným rozhodovacím stromom (Obrázok 4). Za komparátora DR považuje najlepšiu podpornú liečbu (BSC). Do úvodného rozhodovacieho stromu vstupujú pacienti po 2 zlyhaniach na liečbe triptánmi (všetci v stave s migrénou). Na základe odpovede na liečbu (úľava od bolesti do 2 hodín) počas 1. migrenózneho ataku sú pacienti rozdelení do zdravotných stavov RIM/BSC „Responder“ a RIM/BSC „Non-responder“. Následne sa počas liečby ďalších migrenóznych atakov v Markovovom modeli delia do týchto zdravotných stavov:

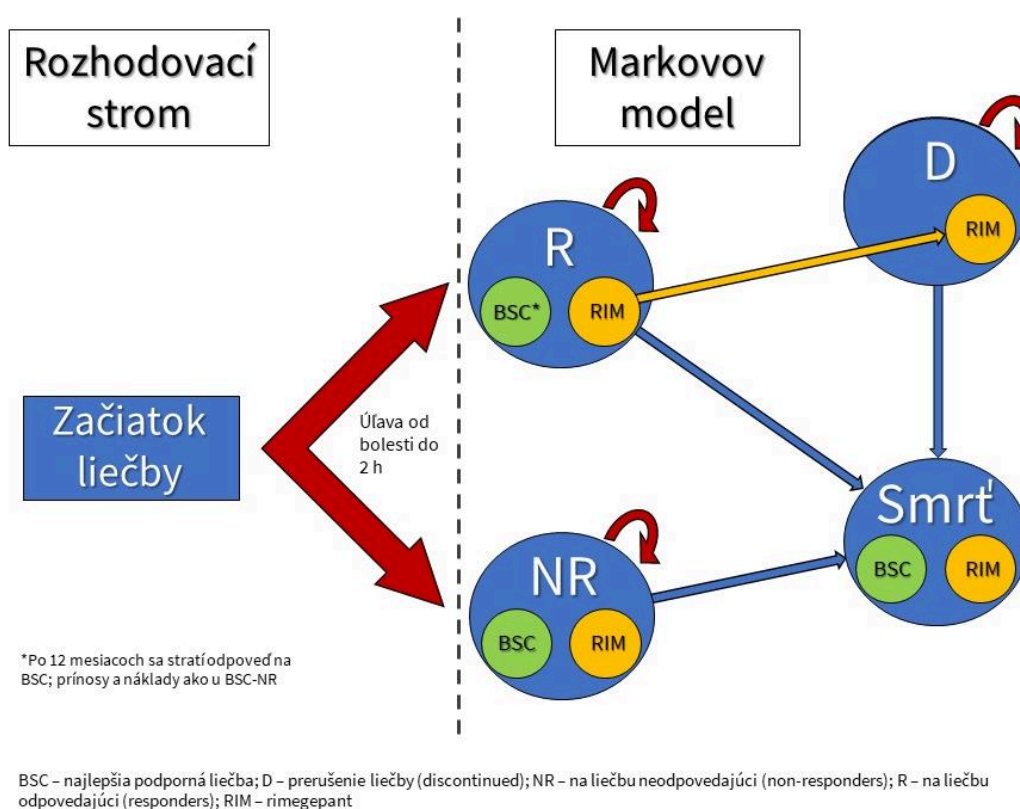
- žijúci pacienti, ktorí v rozhodovacom strome odpovedali na liečbu RIM/BSC a stále sa liečia, lebo na liečbu odpovedajú (Responder-RIM, Responder-BSC; R-RIM, R-BSC)
- žijúci pacienti, ktorí v rozhodovacom strome odpovedali na liečbu RIM a neskôr v Markovovom modeli liečbu ukončili (Discontinued RIM; D-RIM)
- žijúci pacienti, ktorí v rozhodovacom strome neodpovedali na liečbu RIM/BSC a ani sa neliečia ďalej (Non-responder-RIM, Non-responder-BSC; NR-RIM, NR-BSC)

Posledným zdravotným stavom je Smrť.

Na základe počtu migrenóznych dní počas mesiaca (MMD) sú pacienti v každom cykle v jednotlivých zdravotných stavoch (okrem stavu Smrť) rozdelení na pacientov s migrenóznym atakom a bez neho.

Výsledný ICUR sa počíta spôsobom, v ktorom sa najprv pomocou makra v modeli vypočítajú výsledné náklady a QALY pre obe liečby pre každý počet migrenóznych atakov (0 – 14) a následne sa tieto výsledky za jednotlivé počty atakov vážia podielmi pacientov s daným počtom atakov.

Obrázok 4: Štruktúra modelu



Zdroj: vlastné spracovanie NIHO na základe dodaného farmako-ekonomického modelu

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložený typ ekonomického modelu **akceptujeme**, avšak niektoré aspekty sú spojené s neistotou a budú detailnejšie diskutované v nasledujúcich častiach hodnotenia a v diskusii nižšie:

- Zvolenie komparátora **akceptujeme iba v prípade úpravy indikačného obmedzenia podľa návrhu NIHO**. Pre pacientov po zlyhaní 2 alebo 3 triptánových liečob, ktorým nie je triptán kontraindikovaný považujeme za relevantný komparátor ďalší triptán. BSC je jediný relevantný komparátor pre skupinu pacientov, ktorým je kontraindikovaný triptán. Na Slovensku sú kategorizované 4 liečivá zo skupiny triptánov. Pacientom, ktorým zlyhali 2 triptánové liečby môže byť predpísaný 3. resp. 4. triptán pred tým, ako im bude odporúčaná len BSC. Predpokladáme, že každý ďalší triptán nasadený pacientovi po zlyhaní predchádzajúceho má nižšiu pravdepodobnosť priniesť uspokojivý klinický účinok. Klinickí odborníci participujúci na hodnotení lieku v NICE sa zhodli, že v prípade ak pacient nemá odpoveď na liečbu 2 – 4 triptánmi je nepravdepodobné, že bude odpovedať na liečbu ďalšími (v Anglicku je dostupných 7 triptánových liečob). Komisia NICE akceptovala BSC ako komparátor [31 (stať 3.2)].

Predpokladáme, že v populácii opakovane neúspešne predliečenej triptánmi bude mať RIM nižší účinok, ako v populácii, ktorej časť triptánmi predliečená nebola a časť bola neúspešne predliečená nižším počtom triptánov. **Pri odvodení účinnosti z celej populácie v štúdiách vzniká neistota, že kritérium nákladovej efektívnosti nemusí byť splnené**, nakoľko veľká časť pacientov v štúdiách bola nepredliečená triptánmi resp. predliečená nižším počtom triptánov. Zároveň však v súlade s diskusiou v časti 5.2.3 neakceptujeme využitie údajov zo subpopulácie pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 triptány vzhľadom na nízky počet pacientov a nutnosť zahrnutia aj kontraindikovaných pacientov.

- Predpoklad o rozdelení pacientov na základe odpovede na liečbu prvého migrenózneho ataku **akceptujeme**, je však spojený s veľkou neistotou. Klinickí odborníci pre NICE uviedli, že pacienti by mali užiť liek minimálne 2-3x, kým budú definitívne označení ako na liečbu neodpovedajúci a prestanú s jej užívaním. Zároveň uviedli, že odpoveď na liečbu počas ataku sa môže medzi jednotlivými atakmi líšiť. Z dôvodu absentujúcich dát o proporcií prvotne neodpovedajúcich pacientov, ktorí by odpovedali na liečbu 2. resp. 3. migrény sa NICE s prístupom DR predbežne stotožnil [31 (stať 3.10)]. Bližšiu diskusiu k výberu cieľovej populácie pre informovanie odpovede na liečbu v rozhodovacom strome uvádzame v časti 5.2.3.
- Všeobecnú štruktúru modelu pozostávajúcu z rozhodovacieho stromu a Markovovho modelu **akceptujeme**. Rovnaká štruktúra modelu bola predložená a predbežne akceptovaná aj v anglickom podaní. Komisia v NICE však považuje za nevyhnutnú podrobnejšiu diskusiu o najvhodnejšom prístupe pri zvolení časového horizontu [31 (stať 3.9)]. Bližšie diskusiu uvádzame v časti 5.2.2 Základné nastavenie modelu.

5.2.2. Údaje o pacientoch a základné nastavenie modelu

Údaje o pacientoch

Základné charakteristiky pacientov sú prebraté z dlhodobej štúdie 201 s 52-týždňovým sledovaním (Tabuľka 4). Jedná sa o subpopuláciu pacientov, ktorým zlyhala liečba aspoň 2 triptánmi.

Tabuľka 4: Základná charakteristika pacientov

Základná charakteristika pacientov	Klinická štúdia 201	301-303, 310
	Pacienti po zlyhaní aspoň 2 triptánových liečob	Celá populácia
Priemerný vek [roky]		
Ženské pohlavie [%]		
Priemerný počet migrenózných atakov za mesiac		*
Proporcía pacientov užívajúcich profylaktickú liečbu [%]		
Proporcía migrén trvajúcich viac ako 24 hodín [%]		

*hodnota je prebraná z celej populácie pacientov z 201

Zdroj: [10]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené údaje **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** výber subpopulácie pacientov informujúcej základné charakteristiky pacientov. DR v základnom scenári v anglickom podaní ako zdroj pre základné charakteristiky pacientov zvolil poolovanú analýzu patientskych dát z 301-303 po zlyhaní aspoň 2 triptánových liečob [15 (str. 151)]. Na základe preferencie ERG za cieľovú populáciu považujeme celú populáciu pacientov z 301-303 + 310 [15 (str. 445, 623, 784)] (Tabuľka 4, posledný stĺpec). Model sme preto upravili tak, aby zdrojom pre základné charakteristiky (priemerný vek, proporcia žien, proporcia pacientov užívajúcich profylaktickú liečbu, proporcie pacientov so zlyhanými triptánovými liečbami a percento migrén trvajúcich viac ako 24 h) boli údaje od pacientov z 301-303 + 310. Táto zmena zvyšuje ICUR o 4-tis. €/QALY.

Základné nastavenie modelu

Zvolený bol časový horizont 20 rokov a diskontná sadzba 5 % pre prínosy aj náklady. Dĺžka cyklu je nastavená na 48 hodín. Pri modelovaní úmrtí sa používajú úmrtnostné tabuľky ŠÚSR z roku 2021 so zohľadnením pomeru mužov a žien z klinickej štúdie 201 (populácia pacientov liečená 2+ triptánmi, ktorým táto liečba zlyhala).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Predložené nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zvolený 20-ročný časový horizont. ERG (pracovná skupina participujúca na hodnotení pre NICE) preferuje 2-ročný časový horizont. ERG predpokladá, že pri akútnej liečbe migrény sa prínosy a náklady

vyskytnú okamžite. Skrátenie časového horizontu je spojené s odstránením nastavenia DR, že v dlhodobom horizonte príde k redukcii v MMD u pacientov užívajúcich RIM (viac v časti 5.2.4 Redukcia v počte migrenózných dní za mesiac (MMD) u pacientov na RIM). Neurológ konzultujúci pre DR v anglickom podaní preferoval použitie 20-ročného horizontu pretože by očakával, že vplyv liečby RIM na redukciiu MMD pozorovaný v klinickej štúdii 201 pretrvá. Klinickí experti participujúci na hodnotení pre NICE súhlasili s ERG preferovaným nastavením 2-ročného horizontu. Komisia v NICE zvážila obe možnosti, no dospela k názoru, že prínosy RIM ako akútnej liečby by sa mali prejavíť v kratšom časovom horizonte ako 5 rokov a na určenie najvhodnejšej dĺžky horizontu je potrebné ďalšie vysvetlenie [31 (stať 3.12)]. Na základe uvedeného považujeme ako najvhodnejší 5-ročný časový horizont. Uvedená zmena má za následok zvýšenie ICUR o 1-tis. €/QALY.

- Prežívanie pacientov v modeli je zhodné s prežívaním všeobecnej populácie. Vzhľadom na povahu ochorenia nastavenie **akceptujeme**. Na základe predchádzajúcich odôvodnení **neakceptujeme** zvolenie pomeru mužov a žien z vyššie uvedenej subpopulácie; preferujeme použitie MITT 301-303 + 310. Nakoľko zmena cieľovej populácie informujúcej charakteristiky pacientov ovplyvňuje ICUR na viacerých úrovniach, nie je možné stanoviť zmenu ICUR iba v tomto aspekte. Celkový vplyv na ICUR po zmene cieľovej populácie je uvedený v diskusii k časti 5.2.2 Údaje o pacientoch.

Východisková distribúcia počtu migrenózných atakov za mesiac

Údaje o východiskovom počte migrenózných atakov za mesiac sú získané z podskupiny pacientov zo štúdie 201, ktorým zlyhali aspoň 2 triptánové liečby. Na základe počtu migrenózných atakov a podielu atakov, ktoré trvajú dlhšie ako 24 hodín sa potom v modeli počítajú MMD. Výsledný ICUR sa počíta spôsobom, v ktorom sa najprv pomocou makra v modeli vypočítajú výsledné náklady a QALY pre obe liečby pre každý východiskový počet migrenózných atakov/mesiac (0-14) a následne sa tieto výsledky za jednotlivé počty atakov vážia podielmi pacientov s daným počtom atakov (Tabuľka 5).

Tabuľka 5: Distribúcia migrenózných atakov za mesiac v pozorovanej v klinickej štúdii 201

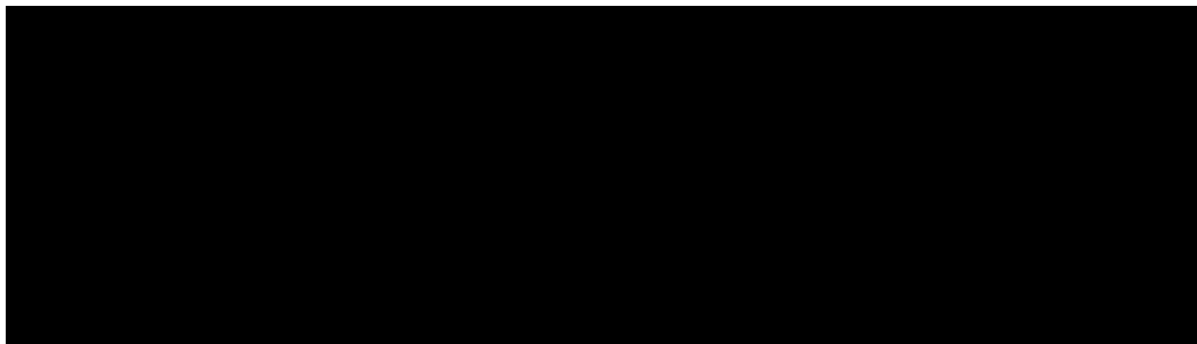
Počet migrenózných atakov za mesiac	Klinická štúdia 201	
	Pacienti po zlyhaní aspoň 2 triptánových liečob [N (%)]	Celá populácia [N (%)]
0		
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		
9		
10		
11		
12		
13		
14		
Spolu		

N – absolútny počet pacientov

Zdroj: [10]

Vo výzve na opravu č. 2 sme od DR v súlade s preferenciou NICE požadovali doplnenie možnosti výberu parametrických distribúcií východiskového počtu migrenózných atakov v mesiaci spolu s vyhodnotením štatistického fitu k pozorovaným dátam. V rámci odpovede na výzvu č. 2 DR doplnil parametrizácie negatívnym binomickým rozdelením a Poissonovým rozdelením (Obrázok 5) spolu so štatistickým fitom podľa AIC a BIC kritérií (Tabuľka 6).

Obrázok 5: Rozdelenie východiskového počtu migrenóznych atakov



Zdroj: [10 (odpoveď na výzvu č. 2)]

Tabuľka 6: Hodnota AIC/BIC pre parametrizácie východiskového počtu migrenóznych atakov

Populácia	Celá (201)	2+ zlyhané triptánové liečby (201)	Celá (201)	2+ zlyhané triptánové liečby (201)
AIC				
BIC				

Zdroj: [10 (odpoveď na výzvu č. 2)]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme výber populácie a zvolený prístup v modelovaní distribúcie migrenóznych atakov za mesiac podľa DR. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Preferujeme využitie celej populácie z 201 namiesto subpopulácie pacientov po 2+ zlyhaných triptánových liečbach). ERG pracovná skupina pôvodne preferovala použitie údajov od všetkých pacientov z 301-303 + 310, aby bola zachovaná konzistentnosť medzi zdrojmi informujúcimi o úľave od bolesti po 2h (rozhodovací strom), dátach o trajektóriách bolesti vstupujúcich do výpočtu QALH (hodina života v štandardizovanej kvalite) a počiatočného počtu migrenóznych atakov v Markovovom modeli [15 (str. 784)]. Na základe názoru klinických odborníkov, ktorí pre DR potvrdili, že neexistuje vzťah medzi frekvenciou migrény a jej závažnosťou ERG uznala, že klinická štúdia 201 reprezentuje klinickú prax vo Veľkej Británii pre modelovanie počtu migrenóznych atakov [15 (str. 784, 785)] aj kvôli skutočnosti, že v 201 bol zahrnutý širší rozsah počtu migrenóznych atakov ako v RCTs [31 (stať 3.11)].
- Pri modelovaní distribúcie počtu migrenóznych atakov za mesiac na základe štúdie 201 preferujeme použitie Poisson distribúcie pred pozorovanými dátami. ERG poznamenala, že použité pozorované údaje z 201 považuje za sporadické. Poisson distribúcia podľa ERG viac zodpovedá očakávanej distribúcii počtu migrenóznych atakov/mesiac pri akútnej migréne a distribúcii pozorovanej v prípade profylaxie migrény [15 (str. 784, 785)]. V predbežnom hodnotení NICE bola na základe zhodnotenia ERG preferovaná Poisson distribúcia [31 (stať 3.11)]. NIHO na základe predbežného hodnotenia NICE preferuje Poisson distribúciu počtu migrenóznych atakov/mesiac. Spolu s výberom celej populácie z 201 má táto zmena za následok navýšenie ICUR o 1,7-tis. €/QALY.

5.2.3. Údaje o účinnosti a bezpečnosti

Údaje pre modelovanie odpovede na liečbu (úľava od bolesti do 2h od užitia lieku) počas 1. migrenózneho príhody v rozhodovacom strome a modelovanie trajektórie bolesti (trvanie bolesti s rôznou intenzitou) pre stanovenie prínosov liečob v Markovovom modeli sú získané post-hoc analýzou poolovaných dát z klinických štúdií 301, 302 a 303 s 11-týždňovým sledovaním pre subpopuláciu pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 liečby triptánmi. V rámci odpovede na výzvu na opravu č. 2 DR do cieľovej populácie pre modelovanie odpovede na liečbu v rozhodovacom strome zahrnul aj výsledky štúdie 310. Tento scenár však nepovažoval za základný.

Redukcia počtu MMD z dôvodu liečby RIM je založená na regresnej analýze patientskych dát zo štúdie 201 s 52-týždňovým sledovaním. Do modelu nevstupujú žiadne nežiaduce účinky.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Postup **nepovažujeme** za akceptovateľný. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Údaje o odpovedi pacienta na liečbu z pohľadu trajektórie bolesti (dĺžka bolesti s rôznou intenzitou), ktoré sa využívajú na výpočet QALY počas každého migrenózneho ataku sú založené na pozorovaní odpovede iba na

jeden migrenózný atak (výsledky z krátkodobých RCTs). Toto nastavenie prináša do modelovania **výraznú neistotu**.

- **Neakceptujeme** výber subpopulácie pacientov pre modelovanie účinnosti liečby v rozhodovacom strome a trajektórií bolesti v Markovovom modeli. ERG a komisia NICE preferujú celú populáciu pacientov. Hlavným dôvodom je neistota plynúca z využitia post-hoc analýzy (vopred nedefinovaná analýza a riziko bias kvôli nerandomizácii pacientov podľa zlyhania na triptánoch). Ďalšími dôvodmi sú zahrnutie pacientov, ktorí nemôžu užívať triptány a malý počet pacientov v subpopulácii (DR preferovaná subpopulácia predstavuje 9,3 % z celkového počtu pacientov v 301, 302 a 303) [15 (str. 462), 31 (stať 3.5)]. Preferujeme výber podľa NICE. Zmena cieľovej populácie na mITT 301-303 zvyšuje ICUR o 3,3-tis. €/QALY.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie klinickej štúdie 310 do modelu, považujeme ju za relevantnú. V rámci výzvy na opravu č. 2 sme od DR požadovali doplnenie 310 do modelu nákladovej efektívnosti, čo DR urobil. DR do modelu túto štúdiu zahrnul, no preferuje použitie 301-303. V odpovedi na výzvu č. 2 uvádza, že počet pacientov zahrnutých v 301-303 je dostatočný a že pridanie 310 skreslí sledovaný súbor pacientov, ktorý potom nebude korešpondovať s etnickým zastúpením ázijskej populácie na Slovensku, keďže štúdia 310 bola vykonaná v ázijskej populácii. Na základe review článku z roku 2012, konštatuje, že rozdiely vo vnímaní bolesti medzi etnikami sú rôzne. DR v žiadosti pre NICE tiež uviedol, že dôvodom nezahrnutia štúdie do modelu bola nemožnosť identifikácie pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 liečby rôznymi triptánmi a etnické rozdiely v rozdielnom reportovaní bolesti [15 (str. 51), 31 (stať 3.6)], toto tvrdenie podložili 2 publikáciami, ktorých kvalitu ERG zotáznila. ERG okrem iného poukázala na skutočnosť, že inklúzne kritériá všetkých RCTs sú zhodné a že v žiadosti v indikácii profylaktickej liečby migrény DR využil NMA s výlučne ázijskou populáciou [15 (str. 649, 782, 783)]. Pracovná skupina ERG a klinickí odborníci participujúci na hodnotení konštatovali, že nevidia rozdiely vo vnímaní bolesti medzi populáciou v UK, Číne a Kórei [15 (str. 783), 31 (stať 3.6)]. Komisia zároveň podotkla, že akékoľvek potenciálne rozdiely sú menej dôležité v prípade, že do oboch ramien sú zaradení pacienti z rovnakej krajiny a relatívny efekt môže byť aplikovateľný [31 (stať 3.6)].
ERG poukázala aj na skutočnosť, že v štúdii 310 bola pacientom podaná ODT forma liečiva (EMA schválená forma liečiva), o ktorú žiada DR aj v našom podaní. Zo štúdií 301-303, ktoré sú použité v predloženej žiadosti sa RIM vo forme ODT tabliet užíval iba v 303. V analýze vplyvu formy podania na liečebnú odpoveď väčšia časť pacientov, ktorí užili iba ODT mali po 2 hodinách úľavu od bolesti ako v prípade poolovaných výsledkov s oboma formami [15 (str. 621, 622)]. ERG považuje použitie klinických štúdií s oboma formami liečiva za preferované [15 (str. 487)]. **Komisia NICE považuje za nutné zahrnúť 310 do analýzy nákladovej efektívnosti, pretože nezahrnutie 1 zo 4 RCT môže zvyšovať neistotu v prínose RIM** [31 (stať 3.6)]. Výber cieľovej populácie mITT 301-303+310 zvyšuje ICUR o 8,4-tis. €/QALY.
- Nezahrnutie nežiaducich účinkov do modelu **akceptujeme** na základe odôvodnenia DR vo FER. Uvádza, že hlásené nežiaduce účinky nie sú závažné vyskytujú sa v malej miere. Nezahrnutie nežiaducich účinkov do modelu bolo predbežne akceptované aj v anglickom podaní, nakoľko ERG pri zahrnutí nežiaducich účinkov predpokladá len zanedbateľný vplyv na výsledok [15 (str. 577), 31 (stať 3.8)].

5.2.4. Projektovanie dlhodobého prínosu

Rozhodovací strom

Rozhodovací strom na začiatku modelu slúži na rozdelenie pacientov podľa odpovede na liečbu RIM/BSC počas 1. migrény. Odpoveď na liečbu je definovaná ako úľava od bolesti do 2 hodín. Údaje o účinnosti sú prebraté z post-hoc poolovanej analýzy štúdií 301, 302 a 303, zo subpopulácie pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 liečby triptánom. Podľa nej celkovo ■■■ % pacientov odpovedá na liečbu RIM a ■■■ % na liečbu BSC. Títo pacienti následne vstupujú do Markovovho modelu v stave R-RIM/R-BSC, zvyšné % pacientov (= neodpovedajúci na RIM a BSC) vstupuje v modeli do zdravotného stavu NR (NR-RIM/NR-BSC).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Preferujeme populáciu mITT (zo štúdií 301-303, 310), ku ktorej sa bližšie vyjadrujeme v časti 5.2.3. Na základe zvolenej populácie celkovo ■■■ % pacientov odpovedá na liečbu RIM a ■■■ % pacientov odpovedá na liečbu BSC. Neistota nastavenia vyplýva aj z predpokladu DR, že pacienti sa do Markovovho modelu rozdeľujú na základe odpovede na liečbu počas prvého migrenózneho ataku. Bližšiu diskusiu k tomuto aspektu uvádzame v časti 5.2.1. Nakoľko zmena cieľovej populácie informujúcej odpoveď na liečbu ovplyvňuje ICUR na viacerých úrovniach, nie je možné stanoviť zmenu ICUR iba v tomto aspekte. Celkový vplyv na ICUR po zmene cieľovej populácie je rovnako uvedený v diskusii k časti 5.2.3.

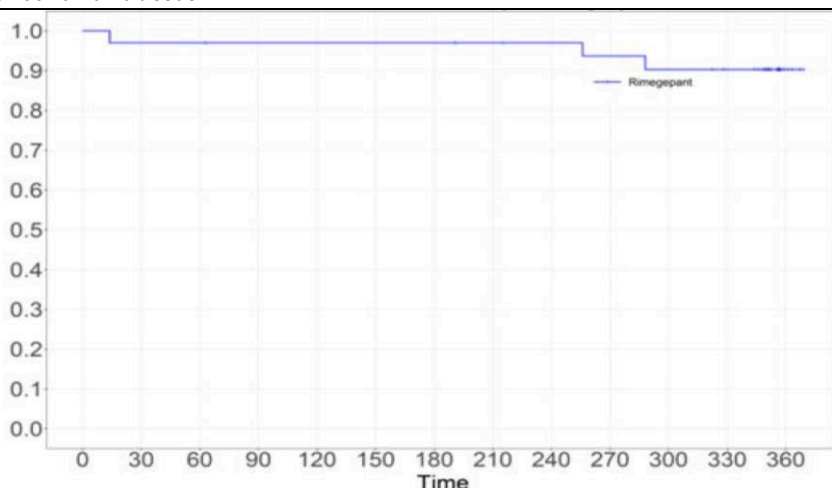
Markovov model

1. Zotrvanie na liečbe, prechodové pravdepodobnosti

Zotrvanie na liečbe RIM/BSC

DR v základnom scenári predpokladá ročnú mieru ukončenia liečby RIM ■■■ % (čo v prepočte na 48-hodinový cyklus predstavuje ■■■ %) získanú z Kaplan-Meierových dát (KM) zo subpopulácie pacientov po zlyhaní aspoň 2 triptánov z dlhodobej klinickej štúdie 201 (Obrázok 6) [10]. Išlo o pacientov, ktorí sa liečili v 301, 302, 303 a pokračovali v užívaní RIM v 201 [15 (str. 574)]. Pacienti liečení BSC ukončujú liečbu po 12 mesiacoch [10], DR však tento predpoklad vo FER nevysvetlil.

Obrázok 6: KM krivka zotrvania na liečbe RIM



Zdroj: [10]

Pravdepodobnosť úmrtia

Prežívanie pacientov v jednotlivých zdravotných stavoch je zhodné s prežívaním všeobecnej populácie.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenia **neakceptujeme**, podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** zdroj informujúci o ročnej miere ukončenia liečby. V súlade s diskusiou v časti 5.2.3 preferujeme využitie celej populácie pacientov z klinickej štúdie 201. Ročná miera ukončenia liečby v tomto nastavení predstavuje ■■■ % v prepočte na cyklus je to ■■■ %. Zmena znižuje ICUR o 237 €/QALY. V procese hodnotenia si ERG vyžiadala od DR zahrnutie ročnej miery ukončenia liečby RIM od celej populácie pacientov z mITT v modeli, nakoľko preferuje využitie práve tejto populácie [15 (str. 315, 327)].
- Predpoklad, že pacienti liečení BSC po roku stratia odpoveď na liečbu **akceptujeme**, avšak je spojený s výraznou neistotou. Klinickí experti participujúci na hodnotení pre NICE uviedli, že malá časť pacientov si môže odpoveď na liečbu udržať aj dlhšie. Nakoľko však neboli schopní proporciu takýchto pacientov identifikovať, ERG je názoru, že odpoveď na BSC by mala byť ponechaná v súlade s ostatnými NICE hodnoteniami liekov na migrénu [15 (str. 548)], tzn. zachovať predpoklad o 12-mesačnom vyprchaní účinku BSC.
- **Akceptujeme** modelovanie prežívania pacientov podľa všeobecnej mortality.

2. Modelovanie prínosov a nákladov u pacientov, ktorí skončili s liečbou [10]

Pacienti s migrénou, ktorí v nejakom bode ukončili liečbu, dosahujú nižšiu kvalitu života a zvýšené náklady na zdravotnú starostlivosť ako pacienti na liečbe (R-RIM vs. D-RIM a NR-RIM; R-BSC vs. NR-BSC). DR v základnom scenári používa tieto predpoklady:

a) NR-RIM

DR v modeli predpokladá, že v prípade neodpovedania na liečbu RIM pri prvej migrenózne príhode (rozhodovací strom) budú títo pacienti dosahovať v rámci Markovovho modelu prínosy a náklady ako pacienti neodpovedajúci na BSC.

b) NR-BSC

V základnom scenári sú pre týchto pacientov projektované prínosy aj náklady ako u pacientov neodpovedajúcich na BSC.

c) D-RIM

V základnom scenári DR sa predpokladalo, že pacienti, ktorí pôvodne odpovedali na RIM, no potom liečbu ukončili, budú dosahovať prínosy ako pacienti odpovedajúci na liečbu BSC po dobu 1 roka, potom budú dosahovať prínosy a náklady ako pacienti neodpovedajúci na BSC.

d) Pacienti, ktorí stratili odpoveď na BSC v Markovovom modeli

DR v modeli predpokladá, že pacienti v R-BSC po 12. mesiacoch strácajú odpoveď na BSC. V základnom scenári sú pre týchto pacientov projektované prínosy a náklady ako u pacientov neodpovedajúcich na BSC.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

- Nastavenie o modelovaní prínosov u pacientov, ktorí po prvotnej odpovedi liečbu RIM ukončili (predpoklad c) **neakceptujeme**. V súlade s predbežným NICE hodnotením preferujeme využitie modelovania prínosov a nákladov u pacientov po ukončení liečby RIM (D-RIM) po dobu 1 roka ako u celej populácie pacientov liečenej BSC (na liečbu odpovedajúci aj neodpovedajúci pacienti) a po 1 roku ako u pacientov neodpovedajúcich na BSC. Klinickí odborníci pre NICE totiž poukázali na skutočnosť, že z pacientov, ktorí stratili odpoveď na RIM by len malá časť odpovedala na BSC a že bez skúseností z klinickej praxe je ťažké určiť liečebnú odpoveď. Komisia súhlasila, že modelovanie prínosov na základe celej skupiny pacientov liečených BSC (odpovedajúcich aj neodpovedajúcich) je v tomto prípade vhodný postup [10, 31 (stať 3.13)]. Uvedené zvyšuje ICUR o 827 €/QALY.
- Nastavenia o predpokladoch a), b) a d) **akceptujeme**.

3. Redukcia v počte migrenózných dní za mesiac (MMD) u pacientov na RIM

DR v modeli predpokladá, že v prípade užívania RIM dôjde k redukcii počtu MMD. Redukcia MMD bola vypočítaná na základe výsledkov od pacientov po zlyhaní 2 a viacerých triptánových liečob z klinickej štúdie 201 (52-týždňové sledovanie) regresnou analýzou. Parametre regresnej analýzy pre výpočet zmeny MMD sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 7). V prípade liečby BSC sa redukcia MMD nepredpokladá [10].

Tabuľka 7: Regresný model zmeny MMD počas liečby RIM

Parameter	Koeficient
Intercept	
MMD na začiatku sledovania	
Pacienti s 1 triptánovou liečbou	
Pacienti s 2+ triptánovými liečbami	
Počet užitých tabliet RIM počas migrenózneho príhody	
Profylaktická liečba migrény	

Zdroj: [10]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme zahrnutie redukcie MMD do modelu. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- ERG predpokladá, že dlhodobý prínos v redukcii MMD je spojený s veľkou neistotou, nakoľko zdrojom pre tento predpoklad je post-hoc analýza jednoramennej štúdie s krátkym trvaním s nízkym počtom pacientov v riziku počas posledných pár týždňov trvania štúdie. Rovnako je tento predpoklad modelovaný v časovom horizonte 20 rokov [15 (str. 570)], čo vzhľadom na krátkodobé výsledky zo štúdie spôsobuje výraznú neistotu. Komisia v NICE uznala biologickú vierohodnosť predpokladu, že užívanie RIM môže mať pozitívny vplyv na redukcii MMD, avšak uvádza, že nie je dostatok dôkazov, ktoré by to potvrdili. Dospela preto k záveru, že by sa predpoklad o redukcii MMD nemal akceptovať.
- ERG pracovná skupina spolu s odstránením redukcie MMD u pacientov liečených RIM vo svojom základnom scenári skrátila časový horizont modelovania na 2 roky, pretože pri modelovaní akútnej liečby sa prínosy majú objaviť hneď. Komisia konštatuje, že pre určenie správnej dĺžky časového horizontu je potrebná ďalšia diskusia, no uznala, že pre modelovanie prínosov akútnej liečby RIM by mal stačiť časový horizont kratší ako 5 rokov [31 (stať 3.12)]. Bližšie v diskusii k časti 5.2.2 Nezahrnutie redukcie v MMD u pacientov liečených RIM do modelu má za následok zvýšenie ICUR o 7,9-tis. €/QALY.

5.2.5. Údaje o kvalite života

Pacienti sú v každom cykle rozdelení podľa počtu migrenózných dní za mesiac na pacientov s migrenóznym atakom alebo bez neho. Od toho závisí (spolu s odpoveďou na liečbu) ich kvalita života. QALY sú generované samostatne pre obe skupiny pacientov (s/bez migrény). DR aplikuje úpravu QALY u pacientov v stave D-RIM v trvaní 1 roka od ukončenia liečby. Títo pacienti dosahujú počas migrenózneho ataku QALH ako všetci pacienti liečení BSC (odpovedajúci aj neodpovedajúci). Potom sa úprava QALY ďalej neaplikuje (po viac ako roku od skončenia liečby RIM).

Kvalita života u pacientov bez migrenózneho príhody

Kvalita života pacientov bez migrenózneho príhody počas 48-hodinového cyklu je získaná zo štúdie 201 pomocou dotazníka MSQv2, ktorého výstupy boli transformované do EQ-5D formátu na základe regresného modelu, v ktorom sa zohľadnil vek, pohlavie, počet zlyhaných triptánových liečob (1, 2+) a MMD. Koeficienty pre vybrané regresné kovariáty sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 8).

Výslednou základnou hodnotou utility pre pacientov bez migrény, u ktorých zlyhala liečba aspoň 2 triptánmi je hodnota 0,687. Nakoľko DR v základnom scenári počíta s redukciami MMD u pacientov v stave R-RIM, ich základná hodnota utility je [REDACTED]. U ostatných pacientov je hodnota utility 0,687.

Pre výpočet zníženia kvality života všeobecnej populácie z dôvodu zvyšujúceho sa veku bola použitá metóda podľa Aru a Braziera publikovaná v roku 2010 [35]. V modeli je tento pokles utilít zohľadnený. Dekrementy utilít kvôli nežiaducim účinkom nie sú v modeli aplikované.

Tabuľka 8: Regresný model kvality života pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob v cykle bez migrenózneho príhody

Parameter	Koeficient
Intercept	[REDACTED]
Vek	[REDACTED]
Mužské pohlavie	[REDACTED]
1 zlyhaná triptánová liečba	[REDACTED]
2+ zlyhané triptánové liečby	[REDACTED]
MMD	[REDACTED]

Zdroj: [10]

Do výpočtu QALY v danom cykle pre všetkých živých pacientov bez migrény vstupujú hodnoty utilít pacientov na liečbe RIM/BSC (zdravotné stavy R-RIM; R-BSC) a pacientov, ktorí sa neliečia (D-RIM; NR-RIM; NR-BSC; pacienti, ktorí ukončili liečbu BSC).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame v bodoch nižšie:

- **Neakceptujeme** zdroj o populácii, ktorá vstupuje do regresie pre výpočet utilít. Podľa preferencie o cieľových populáciách vstupujúcich do modelu preferujeme použitie mITT (viď diskusia k časti 5.2.2). Dopad zmeny na ICUR je taktiež uvedený v diskusii k časti 5.2.2 Údaje o pacientoch.
- **Akceptujeme** spôsob zapracovania poklesu utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- **Akceptujeme** spôsob výpočtu QALY u pacientov bez migrény. V prístupe DR sme neidentifikovali závažné nedostatky.

Kvalita života u pacientov s migrenóznou príhodou

Do výpočtu QALY u pacientov s migrénou vstupuje počet kvalitne prežitých hodín (QALH) upravené regresnou analýzou, v ktorej sa zohľadnila liečba (RIM/BSC), odpoveď na liečbu po 2h, MMD a závažnosti bolesti na začiatku klinického skúšania (Tabuľka 9). Ak pacient napríklad za 48 hodinový cyklus prežije 24 QALH, jeho utilita je 0,5. Výsledné hodnoty QALH počas migrenózneho ataku v jednotlivých zdravotných stavoch získané regresiou sú uvedené v tabuľke nižšie (Tabuľka 10) [15 (str. 167, 168)]. Údaje zohľadnené v regresnom modeli pochádzajú zo štúdií 301, 302 a 303 z populácie pacientov po zlyhaní aspoň 2 triptánových liečob. Hodnoty QALH/migrenózný atak uvedené v Tabuľke 10 vychádzajú z priemerného počtu atakov ([REDACTED]), preto sú iba informatívne, keďže v základnom scenári DR sa výsledok počíta na základe distribúcie migrenózných atakov, nie na základe priemernej hodnoty.

Ako vyššie uvádzame v časti 5.2.4 v základnom scenári DR sa predpokladalo, že pacienti, ktorí pôvodne odpovedali na RIM, no potom liečbu ukončili, budú pri migrenóznom ataku dosahovať po dobu 1 roku QALH ako pacienti v R-BSC, a po 1 roku QALH ako pacienti v NR-BSC.

Do výpočtu QALY u pacientov s migrénou vstupujú hodnoty QALH (Tabuľka 10) pacientov na liečbe a pacientov, ktorí sa už neliečia so zohľadnením podielu pacientov s migrénou v jednotlivých zdravotných stavoch. Zníženie kvality života z dôvodu zvyšujúceho sa veku ani dekrementy utilít kvôli nežiaducim účinkom neboli zohľadnené.

Tabuľka 9: Parametre pre výpočet QALH pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob v cykle s migrenóznou príhodou

Parameter	Koeficient
Intercept	
Liečba	
Odpoveď na liečbu	
MMD	
Počiatočná závažnosť bolesti	

Zdroj: [10]

Tabuľka 10: Hodnoty QALH/migrenóznym atak pre jednotlivé stavy v nastavení podľa DR

Zdravotný stav	Výsledné QALH/ migrenóznym atak
R-RIM	
R-BSC	
NR-RIM	
NR-BSC	
odpovedajúci + neodpovedajúci na liečbu BSC	

Zdroj: [10]

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** nezahrnutie zníženia utility z dôvodu zvyšujúceho sa veku u pacientov s migrenóznym atakom. DR v žiadosti pre NICE uvádza, že zníženie utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku neboli zahrnuté kvôli komplexnosti vzťahov medzi utilitami u pacientov bez a s bolesťou rôznej intenzity. Ďalej uviedol, že s vekom sa znižuje závažnosť migrény. DR nedisponuje priamymi dôkazmi, vďaka ktorým by vedel pomenovať vplyv zlepšenia utilít z dôvodu menej závažného migrenózneho stavu na vekový utilitný dekrement [15 (str. 333)]. Po zotáznení tohto nedostatku boli vekové dekrementy utilít do modelu pridané do aktualizovaného základného scenára DR pre NICE [15 (str. 333, 597)]. V modeli sme tento aspekt upravili, čo má za následok zvýšenie ICUR o 264 €/QALY.
- **Akceptujeme** prístup zvolený pre modelovanie prínosov liečby RIM, no **neakceptujeme** populáciu, na základe ktorej boli prínosy modelované. V súlade s diskusiou v podkapitole 5.2.35.2.3 za cieľovú populáciu považujeme mITT, čo ovplyvňuje výsledné QALH/migrenóznym atak v jednotlivých zdravotných stavoch (Tabuľka 11). Hodnoty QALH/migrenóznym atak uvedené v tabuľke nižšie sú iba informatívne, keďže sú založené na priemernom počte migrenóznym atakov. Nakoľko zmena cieľovej populácie ovplyvňuje ICUR na viacerých úrovniach, nie je možné stanoviť zmenu ICUR charakterizujúcu zmenu iba v tomto aspekte. Celkový vplyv na ICUR po zmene cieľovej populácie je rovnako uvedený v diskusii k časti 5.2.2.

Tabuľka 11: Hodnoty QALH/migrenóznym atak pre jednotlivé stavy v nastavení podľa NIHO

Zdravotný stav	Výsledné QALH/migrenóznym atak
R-RIM	
R-BSC	
NR-RIM	
NR-BSC	
Odpovedajúci + neodpovedajúci na liečbu BSC	

Zdroj: [10]

S iným výberom populácie informujúcej o trajektórii bolesti sa zmenili aj parametre regresie pre výpočet QALH zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 12).

Tabuľka 12: Parametre pre výpočet QALH pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob v cykle s migrenóznou príhodou

Parameter	Koeficient
Absolútny člen (intercept)	
Liečba	
Odpoveď na liečbu	
MMD	
Počiatočná závažnosť bolesti	

Zdroj: [10]

- **Neakceptujeme** DR zvolený počet QALH počas migrenózneho ataku u pacientov v stave D-RIM v prvom roku od ukončenia liečby RIM. U pacientov, ktorí skončili s liečbou RIM preferujeme počas 1. roku modelovanie prínosov a nákladov zhodné s celou skupinou pacientov liečenou BSC, tzn. na BSC odpovedajúcich aj neodpovedajúcich (■), nakoľko je tento predpoklad viac v súlade s klinickou praxou ako ten pôvodne zvolený. Dopad na ICUR a rozsiahlejšia diskusia sú uvedené v časti 5.2.4 Modelovanie prínosov a nákladov u pacientov, ktorí skončili s liečbou predpoklad c).

5.2.6. Náklady

Jednotkové náklady na lieky a ich podanie

V modeli do nákladov na podanie RIM v prvom cykle vstupuje 8-tabletové balenie (214,07 €), v nasledujúcich cykloch sa náklady na podanie lieku odvíjajú z úhrady prepočítanej na jednu tabletu (26,76 €). S 2-tabletovým balením s úhradou 53,52 € DR v modeli neoperuje. Liek sa podáva perorálne, preto nevznikajú náklady na jeho podanie.

DR v modeli nepredpokladá dodatočné náklady na BSC (nad rámec nákladov na zdravotnú starostlivosť).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Neakceptujeme nezahrnutie 2-tbl balenia RIM do modelu. Podrobnejšiu diskusiu uvádzame v ďalšej časti.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

V základnom scenári DR zahrnul náklady na nespotrebované 8-tabletové balenie RIM u pacientov, ktorí v rozhodovacom strome na liečbu RIM neodpovedali a skončili s liečbou. V nasledujúcich cykloch sa náklady na RIM zarátavajú ako úhrada za 1 tabletu, ktorá sa užíva podľa potreby (len pacienti, ktorí v danom cykle zažívajú migrenóznou príhodu).

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **neakceptujeme**. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- **Neakceptujeme** predpoklad DR o zahrnutí nákladov na nespotrebované 8-tbl. balenie u pacientov v NR-RIM. Považujeme za klinicky hodnovernejšie predpisovanie 2-tbl balenia s liečbou začínajúcim pacientom. DR v slovenskom podaní využil predpisovanie 2-tbl balenia na začiatku liečby aj v modeli dopadu na rozpočet. V modeli nákladovej efektívnosti sme zmenili veľkosť balenia na 2-tbl, čo spôsobilo že u NR-RIM sa v 1. cykle započítali náklady na 2-tbl balenie namiesto 8-tbl. Úprava má za následok zníženie ICUR o ■ €/QALY.
- **Neakceptujeme** nezahrnutie nákladov na nespotrebované balenia v nasledujúcich cykloch. Ku celkovým nákladom na liečbu RIM sme pridali náklady na polovicu nespotrebovaného 8-tbl balenia u časti pacientov, ktorí v rozhodovacom strome odpovedali na liečbu RIM. Zohľadnili sme tak skutočnosť, že keď pacient v stave R-RIM ukončí liečbu, zostane mu časť nespotrebovaného balenia lieku. V priemere 1/2 balenia zostáva po ukončení liečby z akéhokoľvek dôvodu nespotrebovaná, pričom zo zdrojov verejného zdravotného poistenia bolo uhradené celé balenie. Táto zmena navyšuje ICUR o ■ €/QALY.

Náklady na následnú liečbu

DR nepočíta s nákladmi na následnú liečbu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nezahrnutie následnej liečby **akceptujeme** z dôvodu nedostupnosti ďalšej liečby pre cieľovú populáciu v predmetnom hodnotení. Cieľovou populáciou podľa indikačného obmedzenia sú značne predliečení pacienti (po

zlyhaní aspoň 2 liečob triptánmi), alebo pacienti kontraindikovaní/netolerujúci štandardné terapeutické možnosti (triptány). Klinickí experti pre NICE uviedli, že v prípade kedy sú triptány neúčinné, netolerované alebo kontraindikované, neexistuje žiadna ďalšia štandardná liečba a jedinou možnosťou je BSC [31 (stať 3.2)]. V prípade zahrnutia BSC ako následnej liečby by boli náklady nulové, čo by nemalo dopad na výsledok.

Korekcia na polovicu cyklu

DR v modeli neaplikuje korekciu na polovicu cyklu.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie **akceptujeme**. V anglickom podaní nebolo neaplikovanie korekcie na polovicu cyklu zotáznené vzhľadom na krátku dĺžku cyklu 48 hodín a zanedbateľný vplyv na výsledok [15 (str. 553, 554)].

Ostatné náklady

Frekvencia využívania zdravotnej starostlivosti u pacientov s migrénou bola prevzatá z analýzy Vo a kol, 2018 od pacientov s bolesťou hlavy z piatich európskych krajín [36] a DR prepočítaná na 1 udalosť (migrénu) podľa výskytu počtu migrenózných atakov v subpopulácii pacientov z 201, ktorým zlyhali aspoň 2 triptánové liečby. Náklady na zdravotnú starostlivosť sa v modeli prirátavajú iba pacientom so stredne vážnou a závažnou bolesťou trvajúcou viac ako 24 hodín. Pravdepodobnosť výskytu takejto bolesti vychádza z poolovanej analýzy štúdií 301-303, zo subpopulácie pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 triptánové liečby a je v závislosti od toho či pacient odpovedá alebo neodpovedá na RIM/BSC. DR pre určenie nákladov na zdravotnú starostlivosť (hospitalizácia, návšteva pohotovosti a návšteva špecialistu) použil Databázu jednotkových nákladov Ministerstva zdravotníctva SR publikovanú v roku 2022.

Stanovisko k adekvátnosti predloženého nastavenia:

Nastavenie DR **akceptujeme**, je však spojené s miernou neistotou. Podrobnú diskusiu uvádzame nižšie:

- Počet migrenózných atakov využitý pri prepočte frekvencie využitia zdravotnej starostlivosti nepochádza z celej populácie pacientov z 201. Zmena na NIHO identifikovanú cieľovú populáciu by však mala zanedbateľný dopad na výsledok, preto nastavenie **akceptujeme**.
- Neistotou je skutočnosť, že do aktualizovaného modelu pre informovanie pravdepodobnosti výskytu závažnej bolesti trvajúcej viac ako 24 h nevstupujú údaje od pacientov z 310.

5.2.7. Ďalšie aspekty modelu

Fungovanie modelu

DR predložil ekonomický model, ktorý prepočítava výsledok buď pomocou makra (na základe distribúcie počtu migrenózných dní; DR základný scenár), alebo bez neho (na základe priemerného počtu migrenózných dní v mesiaci). Prepočet pomocou makra trvá 15 – 20 sekúnd. Výsledky generované bez makra sú prepočítavané okamžite. Model funguje spoľahlivo.

Kvalita FER

Kvalita FER je nízka. DR v rozbere bližšie nevysvetľuje niektoré nastavenia vo farmako-ekonomickom modeli, čo sťažuje pochopenie modelu, nakoľko sme museli čerpať z predbežného hodnotenia NICE. Po odpovedi na výzvu č. 2 FER nebol aktualizovaný.

5.3. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.3.1. Výsledok základného scenára predloženého DR

Za základný scenár považujeme aktualizovaný ekonomický model, ktorý DR dodal v odpovedi na výzvu č. 2. Výsledky sú uvedené v tabuľke nižšie. RIM je v základnom scenári nákladovo efektívny voči BSC s ICUR 23,8-tisíc €/QALY.

Tabuľka 13: Výsledky základného scenára predloženého DR

Výsledky	RIM	BSC
QALY	7,06	6,66
Náklady		
Lieky	9 843 €	0 €
Zdravotná starostlivosť	744 €	1 060 €
Náklady spolu	10 587 €	1 060 €
RIM vs.		
Inkrementálne QALY	0,40	
Inkrementálne náklady	9 527 €	
ICUR [€/QALY]	23 838	
Prahová hodnota – násobok*	3	
Prahová hodnota*	54 326 €	

* doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

5.3.2. Závažné nedostatky zistené NIHO

Identifikovali sme viacero nedostatkov, na základe ktorých sme upravili model, aby bol klinicky hodnovernejší. V NIHO preferovanom nastavení modelu sme zapracovali tieto úpravy (všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.2 tohto hodnotenia).

- Upravili sme zdroj pre základné patientske charakteristiky a modelovanie účinnosti liečby RIM/BSC na celú populáciu pacientov z 301-303 a 310.
- Upravili sme časový horizont na 5 rokov.
- Ako zdroj pre informovanie o priemernom počte migrenózných atakov za mesiac sme akceptovali klinickú štúdiu 201, avšak neakceptovali sme použitie subpopulácie pacientov po aspoň 2 zlyhaných triptánových liečbach – v modeli sme použili celú populáciu pacientov z 201.
- Za zdroj distribúcie počtu migrenózných atakov za mesiac sme zvolili Poisson distribúciu modelovanú na základe dát všetkých pacientov zo štúdie 201.
- Upravili sme zdroj pre %-tuálne ročné ukončenie liečby RIM na celú populáciu pacientov z 201.
- Upravili sme modelovanie prínosov u pacientov, ktorí ukončili liečbu RIM (prešli do zdravotného stavu D-RIM). V prvom roku dosahujú prínosy ako všetci pacienti, ktorí sa liečia BSC (odpovedajúci aj neodpovedajúci), následne sme zachovali predpoklad DR o modelovaní prínosov u týchto pacientov ako u NR-BSC.
- V modeli sme nezohľadnili redukciu MMD u pacientov liečených RIM.
- U pacientov s migrénou v danom cykle sme zohľadnili pokles utilít z dôvodu zvyšujúceho sa veku.
- Zarátali sme náklady na polovicu 8-tbl balenia od 2. cyklu u pacientov v R-RIM.
- Upravili sme náklady na nespotrebované balenie u pacientov, ktorí na liečbu RIM nereagovali v prvom cykle – u týchto pacientov bol zarátaný odpad z 2-tbl balenia (namiesto 8-tbl).

5.3.3. Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Nižšie uvádzame výsledok v NIHO preferovanom nastavení ekonomického modelu. Ako vyplýva z tabuľky nižšie, RIM dosahuje ICUR voči BSC na úrovni **47,1-tis. €/QALY**, a preto nie je nákladovo efektívny pri požadovanej úhrade (prahová hodnota pre porovnanie je 36 217 €/QALY).

Aby bol RIM nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z, úhrada za liek Vydura môže byť maximálne vo výške ■■■ € (2x75 mg balenie) resp. ■■■ € (8x75 mg balenie), čo predstavuje zľavu ■■■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 53,52 € (2x75 mg balenie) resp. 214,07 € (8x75 mg balenie).

Výsledok NIHO je spojený s významnou neistotou a môže byť optimistický v kontexte neistôt, ktoré diskutujeme nižšie.

Tabuľka 14: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

Výsledky	RIM	BSC
QALY	■	■
Náklady		
Lieky	■	■
Zdravotná starostlivosť	■	■
Náklady spolu	■	■
RIM vs.		
Inkrementálne QALY	■	
Inkrementálne náklady	■	
ICUR [€/QALY]	47 148	
Prahová hodnota – násobok*	2	
Prahová hodnota*	36 217 €	

*doplnené NIHO

Zdroj: NIHO spracovanie na základe ekonomického modelu, ktorý bol dodaný DR

Vyjadrenie NIHO k neistote (G0007)

Pre účely stanovenia odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy z dôvodu neistoty, NIHO aplikuje pomocné rozpätia, uvedené v tabuľke nižšie. Princíp prihliadania na neistotu v otázke nákladovej efektívnosti nie je nový, napríklad anglický NICE zohľadňuje neistotu, keď sa vyjadruje, kde v rozmedzí 20-30 tis. £/QALY sa nachádza prahová hodnota pri štandardných hodnoteniach.

Tabuľka 15: Výška odporúčanej minimálnej dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení)	Výška odporúčanej dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady podľa NIHO
Nízka až mierna	■
Stredná	■
Vysoká	■

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú. To znamená, že vnímame vysoké riziko, že ani pri NIHO odporúčanej nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritéria nákladovej efektívnosti. Odporúčame preto žiadať od DR dodatočnú zľavu vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO). Diskusiu uvádzame nižšie:

- NIHO navrhuje úpravu indikačného obmedzenia, aby bola liečba RIM indikovaná iba pacientom po zlyhaní všetkých dostupných triptánov (na Slovensku sú v súčasnosti dostupné 4 triptány). Preto vzniká pri odvodení účinnosti z celej populácie v štúdiách vysoká neistota, nakoľko veľká časť pacientov v štúdiách bola nepredliečená triptánmi resp. predliečená nižším počtom triptánov. Zároveň však v súlade s diskusiou v časti 5.2.3 neakceptujeme využitie údajov zo subpopulácie pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 triptány vzhľadom na nízky počet pacientov a nutnosť zahrnutia aj kontraindikovaných pacientov.
- DR modeluje prínosy počas celého horizontu na základe trajektórií bolesti (dĺžka bolesti s rôznou intenzitou počas migrenóznych atakov). Trajektórie bolesti vychádzajú z odpovede na liečbu RIM/BSC iba jedného migrenózneho ataku z RCTs (301-303), čo prináša do modelovania výraznú neistotu.
- DR v úvodnom rozhodovacom strome rozdeľuje pacientov na základe odpovede na liečbu RIM/BSC počas prvého migrenózneho ataku. Tí následne vstupujú do Markovovho modelu a zažívajú ďalšie migrenózne príhody. V klinickej praxi by pacienti mali užiť liek 2-3x, kým budú označení ako na liečbu neodpovedajúci.
- Neistota je spojená aj s predpokladom, že pacienti, ktorí ukončia liečbu RIM budú mať počas 1. roku po ukončení liečby kvalitu života ako mix pacientov odpovedajúcich aj neodpovedajúcich na BSC.
- Predpoklad, že pacienti liečení BSC po roku stratia odpoveď na liečbu je spojený s neistotou. Časť pacientov si môže odpoveď na liečbu BSC zachovať aj dlhšie. Informácie o proporcií takýchto pacientov však nie sú dostupné.

5.4. Záver hodnotenia nákladovej efektívnosti

V rámci odpovede na Výzvu na opravu č. 2 DR predložil aktualizovaný ekonomický model, ktorý obsahuje výsledky RCT 301, 302, 303 a 310 so sledovaním 11 týždňov a dlhodobej jednoramennej štúdie 201 s 52-týždňovým sledovaním. DR v aktualizovanom modeli ponechal nastavenia modelu, ktorý bol pôvodne predložený k žiadosti. V predložennom základnom scenári podľa DR RIM spĺňal podmienku nákladovej efektívnosti s ICUR na úrovni 23 838 €/QALY. Základný scenár DR sme na základe identifikovaných nedostatkov upravili na klinicky hodnovernejší, vo viacerých prípadoch na základe expertízy anglického inštitútu NICE.

V NIHO nastavení RIM preukázal v liečbe dospelých pacientov kontraindikovaných/netolerujúcich triptány alebo pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 triptánové liečby klinický prínos voči BSC (+■ QALY). RIM pri požadovanej výške úhrady (53,52 €/2x75mg balenie a 214,07 €/8x75 mg balenie) nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti; v NIHO nastavení dosahuje ICUR voči BSC vo výške **47,1-tis. €/QALY**, pričom prahová hodnota je 36,2-tis. €/QALY. Aby bol RIM nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., úhrada za liek Vydura môže byť maximálne vo výške ■ € (2x75 mg balenie) resp. ■ € (8x75 mg balenie), čo predstavuje zľavu ■ % z navrhovanej oficiálnej úhrady v ZKL 53,52 € (2x75 mg balenie) resp. 214,07 € (8x75 mg balenie).

Výsledok je spojený s vysokou mierou neistoty, najmä z dôvodu hodnotenia účinnosti liečby RIM na základe odpovede pri prvom migrenóznom ataku, podhodnotenie liečebnej odpovede na BSC a nezahrnutia triptánov ako komparátory do modelu. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z.z. odporúčame požadovať od DR dodatočnú zľavu aspoň vo výške ■ % z nákladovo efektívnej úhrady, čo znamená maximálnu výšku úhrady za liek Vydura na úrovni ■ € (2x75 mg balenie) resp. ■ € (8x75 mg balenie).

6. Hodnotenie dopadu na rozpočet

Hodnotenie dopadu na rozpočet	
Element ID	Výskumná otázka
A0023	Koľko ľudí patrí do cieľovej populácie?
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?

6.1. Zhrnutie hodnotenia dopadu na rozpočet

Odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Vydura v tretí rok od kategorizácie (čo je zároveň hrubým aj čistým dopadom) vo výške ■ mil. € v prípade, ak by bola s DR dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z.

Pri splnení minimálnej zľavy odporúčanej NIHO (zohľadňujúcej neistotu pri výsledku nákladovej efektívnosti) bude sumárna úhrada VZP za liek Vydura v tretí rok vo výške ■ mil. €.

Presnosť odhadu dopadu na rozpočet je spojená so strednou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade počtu vhodných pacientov a vývoja penetrácie lieku Vydura.

6.2. Základný scenár predložený DR

6.2.1. Vstupné údaje a použité predpoklady v scenári predloženom DR

DR v rámci neverejného podania v žiadosti o kategorizáciu lieku Vydura dodal model dopadu na rozpočet pre pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 triptánové liečby alebo sú na triptány kontraindikovaní. DR predpokladá zaradenie lieku do ZKL od 8/2023. RIM sa užíva podľa potreby (počas migrenózneho ataku), podľa SPC sa môže užiť maximálne raz denne [13]. Nahrádzanou liečbou je BSC, na ktorú sa predpokladajú nulové náklady [10].

Náklady na RIM sú vyrátané podľa počtu tabliet, ktoré pacienti počas migrenózneho ataku (■ migrenózných atakov za mesiac) užíli. Do modelu vstupujú jednotkové náklady podľa navrhovanej plnej úhrady v ZKL (214,07 €/8-tbl balenie a 53,52 €/2-tbl balenie, t.j. 26,76 €/tabletu). DR uvádza, že v prvom cykle je zarátaný náklad na celé 2-tbl balenie u pacientov, ktorí prvotne neodpovedali na liečbu RIM (■ %). Následne sa v modeli zohľadňuje ročná miera prerušenia liečby (■ %), čo v prepočte na 28-dňové cykly predstavuje ■ %-né zotrvanie na liečbe. Všetky vstupy základného scenára ovplyvňujúce výsledok dopadu na rozpočet spolu so zdrojmi sú uvedené nižšie (Tabuľka 16).

Tabuľka 16: Vstupy ovplyvňujúce dopad na rozpočet v základnom scenári DR

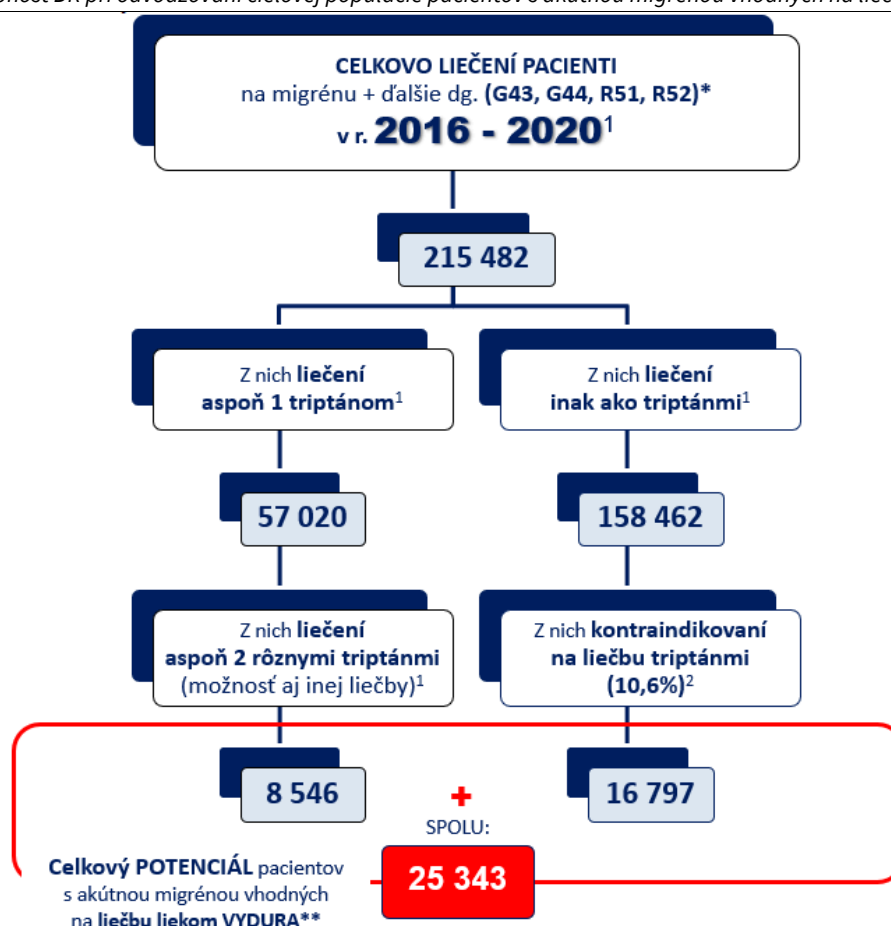
Údaje od pacientov		Zdroj (populácia pacientov)
Počiatočná odpoveď na RIM [%]	■	Poolovaná post-hoc analýza výsledkov z klinických štúdií 301-303 (pacienti s 2+ zlyhanými triptánovými liečbami)
Počet migrenózných príhod	■	Klinická štúdia 201 (pacienti s 2+ zlyhanými triptánovými liečbami)
Ročná miera prerušenia liečby RIM [%]	■	Prepočet z ročnej miery prerušenia liečby
Zotrvanie na liečbe, prepočet na cyklus [%]	■	
Počet tabliet v balení (prvý predpis) [ks]	2	-

Zdroj: [10]

DR požaduje úhradu RIM pre dospelých pacientov, u ktorých predchádzajúca liečba aspoň dvomi triptánmi bola nedostatočne účinná alebo kontraindikovaná alebo ju pacienti netolerovali. DR vo FER reportuje odhad celkového počtu pacientov potenciálne vhodných na liečbu RIM vytvorený spoločnosťou Altamira Softworks s.r.o. (*Liečba akútnej migrény*) [37]. Zdrojom pre analýzu veľkosti cieľovej populácie pacientov s akútnou migrénou v závislosti od použitej liečby mali byť dáta o spotrebe liekov indikovaných na akútnu liečbu migrény za obdobie 2016 – 2020 v SR, ktoré zdravotné poisťovne poskytujú Národnému centru zdravotníckych informácií (NCZI) a iné publikované zdroje. Dáta o spotrebe boli podľa DR dostupné na úrovni jednotlivých pacientov (čo umožňuje elimináciu duplicity) aj podľa ŠÚKL kódu a diagnózy [10].

Kritériom pre vyselektovanie reprezentatívnej vzorky aktívne liečených pacientov bol predpis minimálne 1 liečiva zo skupiny triptánov bez ohľadu na diagnózu (nakoľko sú registrované len na akútnu liečbu migrény [38, 39, 40, 41, 42]) alebo minimálne jedného akéhokoľvek iného liečiva na vybrané diagnózy (G43 – migréna, G44 – iný syndróm bolesti hlavy, R51 – bolesť hlavy, R52 – akútna bolesť) v rokoch 2016 – 2020. Takýchto pacientov je za sledované obdobie celkovo 215 482. Z tohto počtu celkovo **8 546** pacientov malo predpísané minimálne 2 triptány. Z celkového počtu 215-tis. pacientov bolo identifikovaných 158 462, ktorí boli v rokoch 2016 – 2020 liečení akýmkoľvek iným liekom ako triptánmi. Z tejto populácie niektorí pacienti nedostávajú triptány, pretože sú kontraindikovaní/liečbu netolerujúci. DR uvádza, že v SR nie sú dostupné údaje o počte pacientov kontraindikovaných na triptány, preto bola využitá americká štúdia publikovaná v roku 2013, podľa ktorej je podiel pacientov s kardiovaskulárnym rizikom, a teda kontraindikovaných na liečbu triptánmi, 10,6 % [10, 43]. Z celkovo 158-tis. pacientov užívajúcich inú ako triptánovú liečbu počas rokov 2016 – 2020, počet **pacientov kontraindikovaných na triptány** predstavuje **16 797** pacientov. **Celkový odhadovaný počet pacientov vhodných na liečbu RIM predstavuje 25 343 pacientov.** Postupnosť pri odvodzovaní je schematicky znázornená na obrázku nižšie (Obrázok 7).

Obrázok 7: Postupnosť DR pri odvodzovaní cieľovej populácie pacientov s akútnou migrénou vhodných na liečbu RIM



*Kritériom pre vyselektovanie reprezentatívnej vzorky aktívne liečených pacientov bol predpis minimálne jedného liečiva zo skupiny triptánov (ATC N02CC) alebo minimálne jedného akéhokoľvek iného liečiva na vybrané diagnózy (G43 – migréna, G44 – iný syndróm bolesti hlavy, R51 – bolesť hlavy, R52 – akútna bolesť) v období rokov 2016 – 2020

**Odhad

Zdroj: 1) (Altamira Softworks s.r.o., 2022), 2) (Lipton RB., Buse DC., et al., 2013)

Zdroj: [10]

Predpokladaný počet pacientov liečených v nasledujúcich rokoch v prípade kategorizácie lieku Vydura je uvedený nižšie (Obrázok 8). DR v pôvodne dodaných podkladoch nevysvetlil presný spôsob, akým z údajov o výskyte ochorenia (cieľová populácia 25-tis. pacientov) odvodil odhadované ročné počty pacientov liečených RIM. Vyzvali

sme preto DR (v rámci výzvy na opravu č. 2), aby postup vysvetlil. V odpovedi na výzvu na opravu č. 2 uviedol, že použil tieto predpoklady:

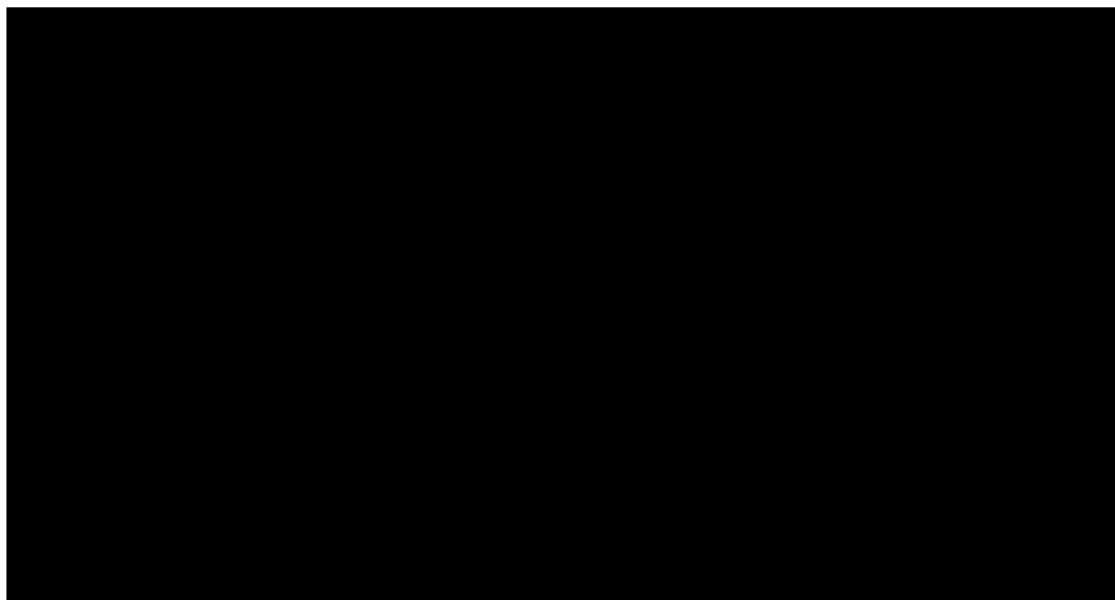
1. Populácia pacientov, ktorým boli predpísané minimálne 2 triptány

- V prvom roku od kategorizácie DR predpokladá 8 546 pacientov ako celkový potenciál pacientov vhodných na liečbu RIM. V ďalších rokoch od kategorizácie predstavuje celkový potenciál nových pacientov počet pacientov neefektívne liečených triptánmi z predchádzajúceho roka po odčítaní už liečených pacientov a pripočítaní každoročne pribúdajúcich ■■■ pacientov (pre 2. rok: ■■■■ pacientov; pre 3. rok: ■■■■ pacientov). Ako zdroj pre ročný prírastok pacientov v 2. a 3. roku od kategorizácie (■■■ pacientov) DR uvádza analýzu od spoločnosti Altamira.
- DR predpokladá, že 52 % pacientov nebude mať dostatočnú odpoveď na liečbu triptánmi. Podiel bol prevzatý z dotazníka Európskej aliancie pre migrény a bolesti hlavy (EMHA), v ktorom 52 % pacientov trpiacich migrénou odpovedalo, že zatiaľ nenašli účinnú liečbu [44].
- DR predpokladá ■■■ %-nú penetráciu pacientov v prvom roku od kategorizácie. V nasledujúcich rokoch penetrácia dosahuje ■■■ a ■■■ % (2. – 3. rok).

2. Pacienti, ktorí sú kontraindikovaní na liečbu triptánmi

- DR predpokladá, že 10,6 % pacientov, ktorí sa liečia inak ako triptánmi sú kontraindikovaní (16 797 pacientov). Z toho je ■■■ pacientov priemerný ročný potenciál pacientov vhodných na liečbu liekom Vydura (rozrátané na 5 rokov). Penetrácia ■■■■ % je odhadom DR.

Obrázok 8: Odvodenie cieľovej populácie vhodnej na liečbu liekom Vydura podľa DR



*Predpoklad, že 52 % pacientov nedosahuje adekvátnu odpoveď

Zdroj: [10 (odpoveď na výzvu č. 2)]

6.2.2. Výsledky dopadu na rozpočet podľa DR

Odhady dopadu na rozpočet zdrojov verejného zdravotného poistenia (VZP) podľa DR sú odvodené v tabuľke nižšie.

Tabuľka 17: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet pacientov začínajúcich liečbu	1 439	2 554	1 707	1 360	1 057
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	975	2 554	3 429	3 991
Počet liečených pacientov spolu	1 439	3 529	4 261	4 789	5 048
Náklady Vydura = dopad na rozpočet	485 409 €	3 291 919 €	5 115 090 €	6 243 609 €	6 939 280 €

*v ZKL od 8/2023

Zdroj: [10]

Tabuľka 18: Odhadované dopady na rozpočet podľa DR, rozpočítané na obdobia

	1. – 12. mesiac (8/2023 – 7/2024)	13. – 24. mesiac (8/2024 – 7/2025)	25. – 36. mesiac (8/2025 – 7/2026)
Počet pacientov začínajúcich liečbu	3 118	1 897	1 486
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	2 055	3 107
Počet liečených pacientov spolu	3 118	3 952	4 593
Náklady Vydura = dopad na rozpočet	1 960 965 €	4 400 731 €	5 783 671 €

Zdroj: [10]

6.3. Dopad na rozpočet podľa NIHO

6.3.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR

DR v neverejnom podaní dodal model dopadu na rozpočet, ktorého nastavenia **neakceptujeme** a vo viacerých aspektoch sme ich upravili:

Cieľová populácia podľa NIHO

Cieľovú populáciu identifikovanú DR **neakceptujeme**. V scenári podľa NIHO sú predpoklady o cieľovej populácii založené na analýze od spoločnosti Altamira, niektorých predpokladoch DR a predpokladoch NIHO. Najväčšou zmenou je vzhľadom na NIHO navrhovanú úpravu indikačného obmedzenia zúženie cieľovej populácie na pacientov, ktorým zlyhala liečba 4 triptánmi s ponechaním na triptány kontraindikovaných/triptány netolerujúcich pacientov. Odhad dopadu na rozpočet v NIHO nastavení je spojený s neistotou plynúcou z odhadu veľkosti cieľovej populácie a odhadu penetrácie lieku Vydura na trhu v jednotlivých rokoch. Neistotu vytvára aj skutočnosť, že veľká časť pacientov s migrénou sa lieči voľnopredajnými liekmi, tzn. že nie sú zahrnutí v analýze od spoločnosti Altamira ani v našom výpočte. Jednotlivé nastavenia diskutujeme podrobne nižšie.

Identifikácia počtu prevalentných pacientov podľa NIHO

- Pre identifikáciu prevalentnej populácie sme využili analýzu od spoločnosti Altamira, v ktorej za rok 2020 zostalo na liečbe ■■■ pacientov, ktorí boli liečení triptánmi alebo inými liekmi na vybrané diagnózy v predchádzajúcich rokoch [37]. Túto populáciu pacientov sme považovali za základ pre výpočet prevalentnej populácie vhodnej na liečbu Vydurou v 1. a 2. roku od kategorizácie, vzhľadom na to, že počet prevalentných pacientov v analyzovanom období za jednotlivé roky (roky 2016 – 2020) sa výrazne nemenil. Odvodenie cieľovej populácie je zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

a) Pacienti liečení 4 triptánmi

- Z prevalentných pacientov (■■■) sme identifikovali pacientov liečených 4 triptánmi alebo 4 triptánmi + inými produktami, čo dokopy predstavuje ■■■ pacientov (podiel ■■■ % z ■■■). Tento podiel sme získali na základe analýzy od spoločnosti Altamira, v ktorej bolo za sledované obdobie liečených 4 triptánmi ■■■ pacientov (■■■/215 482 = ■■■ %). Napriek tomu, že v analýze boli využité dáta nielen od pacientov s migrénou, ale aj s inými bolesťami, odhad predstavuje výlučne pacientov s migrénou, pretože všetky na Slovensku kategorizované triptány sú podľa SPC určené iba na liečbu pacientov s akútnou migrénou [39 – 42].
- Následne sme predpokladali, že 75 % prevalentných pacientov liečených 4 triptánmi sa začne liečiť Vydurou v 1. roku a dodatočných 25 % v 2. roku (dokopy 100 % pacientov v druhý rok od kategorizácie).

b) Pacienti kontraindikovaní na triptány

- Z prevalentných pacientov (■■■) sme identifikovali ■■■ pacientov, na základe predpokladu DR o 10,6 percentnom zastúpení pacientov s migrénou, ktorí sú kontraindikovaní na triptány. Neakceptujeme však spôsob, akým DR toto percento použil. V publikácii ide o podiel pacientov z celkového počtu pacientov s migrénou a nie z pacientov liečených inak ako triptánmi. Tento postup sme rovnako použili.
- Analýza DR (Altamira) bola uskutočnená aj u pacientov s inými diagnózami bolesti hlavy (G44, R51 a R52), tzn. nielen u pacientov s migrénou (G43). NIHO však nedisponuje separátnymi údajmi pre pacientov s migrénou. Preto sme z analýzy Altamira identifikovali podiel pacientov s diagnózou G43 zo všetkých pacientov (■■■ %). Z vyššie identifikovaných ■■■ pacientov tak odhadujeme, že ■■■ pacientov trpí migrénami (■■■).
- Následne sme predpokladali, že 25 % prevalentných na triptány kontraindikovaných pacientov sa začne liečiť Vydurou v prvom roku a dodatočných 5 % v nasledujúcom roku (tzn. penetrácia v 2. roku je 30 %).

Identifikácia počtu incidentných pacientov podľa NIHO

- Pre identifikáciu incidentnej populácie sme využili analýzu od spoločnosti Altamira, v ktorej sa v roku 2020 začalo liečiť ■■■ pacientov, ktorí boli liečení triptánmi alebo inými produktami na vybrané diagnózy bolesti hlavy [37]. Túto populáciu pacientov sme považovali za základ pre výpočet incidentnej populácie vhodnej na liečbu Vydurou v nasledujúcich rokoch, vzhľadom na to, že počet incidentných pacientov v analyzovanom období za jednotlivé roky (roky 2016 – 2020) sa výrazne nemenil. Odvodenie cieľovej populácie je zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 19).

a) Pacienti liečení 4 triptánmi

- Z incidentných pacientov (■■■) sme identifikovali ■■■ pacientov, ktorí podstúpili 4 triptánové liečby, čo predstavuje podiel ■■■ %. Využili sme rovnaké predpoklady ako u prevalentných pacientov.
- Následne sme predpokladali, že 50 % prevalentných pacientov po zlyhaní 2 triptánových liečob sa začne liečiť Vydurou v 1. a 2. roku s penetráciou v 5. roku od kategorizácie na úrovni 60 %.

b) Pacienti kontraindikovaní na triptány

- Rovnako ako pri prevalentných pacientoch sme využili predpoklad o 10,6 percentnom zastúpení kontraindikovaných pacientov ($■■■ * 10,6 \% = ■■■$ pacientov) a následne prepočet pre získanie iba pacientov s migrénou (■■■ pacientov).
- Následne sme predpokladali, že 25 % incidentných na triptány kontraindikovaných pacientov sa začne liečiť Vydurou v prvom roku, 27 % pacientov v 2. roku a 30 % pacientov v 3. – 5. roku.

Tabuľka 19: Odvodenie cieľovej populácie vhodnej na liečbu liekom Vydura podľa NIHO

Prevalentní pacienti							
	Podiel		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Prevalentní pacienti	100 %	■■■	-	-	-	-	-
Z toho pacienti liečení 4 triptánmi	■■■	■■■	-	-	-	-	-
Penetrácia	-	-	75 %	100 %	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu RIM	-	-	20	7	-	-	-
Z toho na triptány kontraindikovaní pacienti	10,6 %	■■■	-	-	-	-	-
Prepočet na diagnózu G43	■■■	■■■	-	-	-	-	-
Penetrácia	-	-	25 %	30 %	-	-	-
Počet pacientov začínajúcich liečbu RIM	-	-	712	142	-	-	-
Spolu prevalentní pacienti začínajúci liečbu RIM	-	-	732	149	-	-	-
Incidentní pacienti							
	Podiel		1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Incidentní pacienti	100 %	■■■	-	-	-	-	-
Z toho pacienti liečení 4 triptánmi	■■■	■■■	-	-	-	-	-
Penetrácia	-	-	50 %	50 %	53 %	57 %	60 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu RIM	-	-	14	14	15	16	17
Z toho na triptány kontraindikovaní pacienti	10,6 %	■■■	-	-	-	-	-
Prepočet na diagnózu G43	■■■	■■■	-	-	-	-	-
Penetrácia	-	-	25 %	27 %	30 %	30 %	30 %
Počet pacientov začínajúcich liečbu RIM	-	-	743	803	892	892	892
Spolu incidentní pacienti začínajúci liečbu RIM	-	-	757	817	907	908	909
Spolu všetci pacienti začínajúci liečbu RIM	-	-	1 489	966	907	908	909

Zdroj: vlastné spracovanie NIHO na základe dodaného modelu dopadu na rozpočet

Základné údaje o pacientoch vstupujúce do modelu dopadu na rozpočet

Na základe predpokladov využitých v NIHO nastavení modelu nákladovej efektívnosti **neakceptujeme** údaje o prvotnej odpovedi na liečbu, zotrvaní na liečbe a počte migrenózných atakov u pacientov na RIM, ktoré vstupujú do modelu dopadu na rozpočet. Údaje o počiatkovej odpovedi na liečbu RIM (■■■ %) a o priemernom počte migrenózných atakov za mesiac (■■■) pochádzajú z post-hoc analýzy poolovaných dát od subpopulácie pacientov, ktorým zlyhali aspoň 2 triptánové liečby a ktorí boli zapojení do klinických štúdií 301-303. Na základe NIHO a NICE preferencií o cieľovej populácii v modeli nákladovej efektívnosti preferujeme použitie údajov reprezentujúcich

všetkých pacientov zapojených do štúdií 301-303 a 310 pre počiatočnú odpoveď na RIM (viac v diskusii k 5.2.3). Pre modelovanie priemerného počtu migrenózných atakov (■) sme využili Poisson distribúciu dát od všetkých pacientov z 201 (viac v diskusii k 5.2.2). Výhodisková distribúcia počtu migrenózných atakov za mesiac). Následne sme zohľadnili skutočnosť, že pacienti môžu zažívať migrény s trvaním dlhším ako 24 hodín, pričom podľa SPC je odporúčaná denná dávka 1 tableta za deň podľa potreby. Priemerný počet migrenózných dní za 28 dní predstavuje ■ (■). Údaj o podiele migrenózných atakov trvajúcich viac ako 24 hodín pochádza z mITT RCTs 310-303, 310. Získaný priemerný počet migrenózných dní za 28 dní vstupuje do výpočtu nákladov na RIM.

Rovnako **neakceptujeme** použitie subpopulácie pacientov s aspoň 2 zlyhanými triptánovými liečbami z 201 pre modelovanie ročnej miery ukončenia liečby. Preferujeme použitie celej populácie, čo je v súlade s NIHO preferenciou v modeli nákladovej efektívnosti (viac v diskusii k podkapitole 5.2.4 Markovov model časť 1.). NIHO preferované údaje sú zhrnuté v tabuľke nižšie (Tabuľka 20).

Tabuľka 20: NIHO preferované vstupy ovplyvňujúce dopad na rozpočet

Údaje od pacientov		Zdroj - populácia pacientov
Počiatočná odpoveď na RIM [%]	■	Poolované výsledky z klinických štúdií 301-303, 310 – celá populácia pacientov
Proporcía migrenózných atakov (> 24 h) [%]	■	Poolované výsledky z klinických štúdií 301-303, 310 – celá populácia pacientov
Počet migrenózných dní/cyklus	■	Klinická štúdia 201 – celá populácia pacientov (Poisson distribúcia) so zohľadnením % migrenózných atakov (> 24 h)
Ročná miera prerušenia liečby RIM [%]	■	Klinická štúdia 201 – celá populácia pacientov
Zotrvanie na liečbe, prepočet na cyklus [%]	■	Prepočet z ročnej miery prerušenia liečby
Počet tabliet v balení (prvý predpis) [ks]	2	-

Zdroj: [10]

Ďalšie aspekty

Neakceptujeme predpoklad DR o zaradení lieku Vydura do ZKL od augusta 2023. Vydura môže byť zaradená do ZKL najskôr v septembri 2023, preto sme v modeli pracovali s týmto dátumom.

Akceptujeme predpoklad, že všetci pacienti v prvom cykle dostanú 2-tbl balenie a náklady na nespotrebované balenie (+1 tbl) sa prirátajú pacientom, ktorí v 1. cykle liečbu RIM ukončili z dôvodu neodpovedania na liečbu (■ %). Ďalej sa v modeli náklady na nespotrebované balenia nezarátavajú.

6.3.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Predpokladáme, že ak by s DR bola dohodnutá minimálna zľava, ktorá je potrebná pre dosiahnutie nákladovej efektívnosti podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z.z., odhadujeme sumárnu úhradu VZP za liek Vydura v tretí rok od kategorizácie v septembri 2023 vo výške ■ mil. €. Odhad dopadu na rozpočet je spojený so stredne veľkou neistotou, ktorá spočíva najmä v odhade veľkosti cieľovej populácie a penetrácie trhu po kategorizovaní lieku Vydura.

Pri NIHO odporúčanej ■ %-nej zľave z nákladovo efektívnej úhrady z dôvodu neistoty odhadujeme úhradu VZP za liek Vydura v tretí rok od kategorizácie vo výške ■ mil. €. Podrobnosti o výsledkoch sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Tabuľka 21: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

	2023*	2024	2025	2026	2027
Počet začínajúcich pacientov	573	1 288	943	907	908
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	334	1 003	1 394	1 713
Spolu počet pacientov	573	1 622	1 946	2 301	2 621
Náklady na Vydura pri požadovanej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na Vydura pri nákladovo efektívnej úhrade	■	■	■	■	■
Náklady na Vydura pri NIHO odporúčanej úhrade	■	■	■	■	■

* v ZKL od 9/2023

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

Tabuľka 22: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1 – 12 mesiacov (9/2023 - 8/2024)	13 – 24 mesiacov (9/2024 - 8/2025)	25 – 36 mesiacov (9/2025 - 8/2026)
Počet začínajúcich pacientov	1 489	966	907
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	0	831	1 259
Spolu počet pacientov	1 489	1 797	2 166
Náklady na Vyduru pri požadovanej úhrade			
Náklady na Vyduru pri nákladovo efektívnej úhrade			
Náklady na Vyduru pri NIHO odporúčanej úhrade			

Zdroj: NIHO spracovanie na základe modelu dopadu na rozpočet, ktorý bol dodaný DR

7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty

Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	
Element ID	Výskumná otázka
G0007	Aký je odhadovaný dopad na rozpočet zaradenia predmetnej technológie?
Etická analýza	
F0011	Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre príbuzných, iných pacientov, organizácie, komerčné subjekty, spoločnosť atď.?
F0104	Existujú nejaké etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmach predmetnej technológie?
F0007	Prináša implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?
F0012	Ako implementácia predmetnej technológie alebo naopak jej stiahnutie zo systému ovplyvňuje distribúciu zdrojov zdravotnej starostlivosti?
H0012	Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?
Organizačné aspekty technológie	
G0001	Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?
D0023	Ako modifikuje predmetná technológia potrebu po iných technológiách a využívanie zdrojov?
G0009	Kto rozhoduje o tom, ktorí ľudia majú na túto technológiu nárok a na akom základe?
B0004	Kto administruje predmetnú technológiu a komparátory a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?
B0008	Aké prostredie je potrebné na použitie predmetnej technológie a komparátorov?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?
D0017	Je použitie predmetnej technológie hodnotné z patientskeho pohľadu?
H0201	Existujú skupiny pacientov, ktorí v predmetnej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?
D0014	Aký je vplyv technológie na schopnosť pacienta pracovať?
D0016	Ako používanie predmetnej technológie vplyva na aktivity denného života?
H0203	Aké konkrétne informácie je potenciálne potrebné komunikovať pacientom, aby sa zlepšila adherencia?
C0005	Ktorým skupinám pacientov má predmetná technológia potenciál spôsobiť ujmu na zdraví?
F0005	Používa sa technológia pre jednotlivcov, ktorí sú obzvlášť zraniteľní?
Právne aspekty	
I0002	Aké sú právne požiadavky na poskytovanie vhodných informácií pacientovi a ako by to malo byť adresované pri implementácii predmetnej technológie?
I0034	Kto môže udeliť súhlas za neplnoleté osoby a osoby nespôsobilé na rozhodovanie?
I0008	Čo vyžadujú zákony / záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

7.1.1. Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0011, F0104)

Migréna je vysoko zneschopňujúce chronické ochorenie, preto každé liečivo prispievajúce k skoršiemu odzneniu príznakov migrenózneho záchvatu má potenciál urýchliť návrat migrenika k bežným aktivitám a tým zmierniť socio-ekonomické dopady migrény.

Klinické dáta preukazujú prínos akútnej liečby rimegepantom v porovnaní s placebom vo vzťahu k ukazovateľom ako kompletný ústup bolesti hlavy, odznenie najobťažujúcejšieho príznaku migrény či ústup bolesti hlavy do 2 hodín. Pre posúdenie dlhodobé prínosu však chýbajú klinické dôkazy o konzistentnosti efektu liečby počas viacerých záchvatov migrény u jedného pacienta.

Užívanie rimegepantu sa nespája s výrazne zvýšeným výskytom nežiadúcich udalostí; bezpečnostný profil lieku je priaznivý. Neboli identifikované výrazne potenciálne straty na zdraví v dôsledku implementácie rimegepantu pre akútnu liečbu migrény. Neboli ani identifikované špecifické etické prekážky pri generovaní dôkazov o prínosoch a ujmách predmetnej technológie

Kedže rimegepant nepôsobí vazokonstrikčne a profil kardiovaskulárneho (KV) rizika sa zdá byť priaznivý, v SPC lieku Vydura nefigurujú žiadne KV kontraindikácie. Ako však poznamenala EMA (pozri časť 4.4 Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu), pacienti s nekontrolovaným, nestabilným alebo nedávno diagnostikovaným KV ochorením boli z RCTs vylúčení. Zostáva preto nejasné, ktorí pacienti s existujúcimi kontraindikáciami triptánov by boli skutočne vhodní na liečbu rimegepantom. Pacienti s anamnézou KV ochorení sú preto predmetom zvýšenej pozornosti (farmakovigilancie) zo strany EMA a mali by byť sledovaní v rámci post-autorizačnej bezpečnostnej štúdie (PASS, z angl. post-authorization safety study) [30]. Na druhej strane sa však najvyšší prínos očakáva práve pre túto skupinu pacientov, čo sa nám vo svetle spomenutých faktov javí spojené s etickou neistotou.

7.1.2. Profesionálne hodnoty (F0007)

Počas hodnotenia sme neidentifikovali informácie o vplyve potenciálneho kategorizovania rimegepantu na vzťah lekára a pacienta. Odborník A žiadne potenciálne výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti v súvislosti s implementáciou hodnoteného liečiva neuviedol. Taktiež nepredpokladáme, že by sa u lekárov, ktorí pracujú s pacientami trpiacimi migrénou, aktuálne prejavovala frustrácia zo zaostávania za najlepším medzinárodným štandardom, keďže rimegepant zatiaľ nie je bežne používaný ani v iných európskych krajinách. Kategorizovanie rimegepantu však môže vyvolať zvýšený záujem zo strany pacientov o jeho predpísanie aj v prípade, kedy nespĺňajú indikačné obmedzenie, čo by mohlo pre lekárov predstavovať výzvu vo vzťahu k profesionálnej etike. Predpokladáme, že pri liekoch s indikačným obmedzením je kladený vyšší dôraz na komunikáciu lekára s pacientom ohľadom dostupných liečebných možností.

7.1.3. Rovnosť (F0012, H0012)

Hradenie rimegepantu ukrojí časť finančných zdrojov VZP, ktoré by mohli byť použité v iných oblastiach zdravotnej starostlivosti. Odhad dopadu na rozpočet bol diskutovaný v časti 6.

Migréna môže mať veľký vplyv na absentizmus, prezentizmus a produktivitu práce, čo môže viesť k strate zamestnania alebo zníženiu možnosti pracovného postupu [8]. Vzhľadom na to, že migréna je približne trikrát častejšia u žien ako u mužov, nedostatočne zvládnutá migréna môže mať väčší vplyv na pracovný výkon a následné pracovné možnosti a ohodnotenie žien. Rimegepant by tak potenciálne mohol prispieť k zmierneniu rodovej nerovnosti vyplývajúcej zo zdravotného znevýhodnenia.

Navyše, vďaka mechanizmu účinku, ktorý na rozdiel od triptánov nezaťháva vazokonstrikciu, by mal rimegepant poskytnúť liečebnú alternatívu pacientom trpiacim KV komorbiditami, ktorí majú kontraindikáciu na liečbu triptánmi.

7.2. Organizačné aspekty

7.2.1. Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)

Rimegepant si vzhľadom na liekovú formu podáva pacient sám pri výskyte záchvatu migrény, nepredpokladáme preto žiadne zvýšenie organizačnej záťaže v súvislosti s podávaním lieku. Výskyt vážnych nežiaducich účinkov bol nízky, pričom prípad bolesti hlavy z nadmerného užívania liekov (s možným súvisom s liečbou predmetnou technológiou) sa v dlhodobej štúdii 201 vyskytol len u jedného účastníka [30]. Nepredpokladáme preto nárast v potrebe následnej liečby či monitorovania v súvislosti s akútnou liečbou rimegepantom.

7.2.2. Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

O spôsobilosti na liečbu bude musieť rozhodovať predpisujúci lekár podľa návrhu indikačného obmedzenia. Vzhľadom na znenie obmedzenia musí lekár obzvlášť posúdiť potenciálny prínos a riziká liečby súčasným štandardom liečby, t. j. triptánmi, a prípadne zdôvodniť nevhodnosť liečby triptánmi v prípade daného pacienta.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

7.3.1. Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)

Nemáme informácie od slovenských patientskych organizácií, avšak predpokladáme, že očakávania by sa týkali najmä rýchleho nástupu účinku lieku v potlačení príznakov migrenózneho záchvatu. Podľa literatúry pripisujú pacienti najvyššiu prioritu rýchlemu a kompletnému odzneniu bolesti, t. j. do 2 hodín [25]. Anglická patientska organizácia The Migraine Trust vidí hlavný prínos rimegepantu v poskytnutí liečebnej alternatívy pacientom, pre ktorých je aktuálne dostupná liečba nevhodná, či už z dôvodu kontraindikácií (triptány – KV ochorenia), rizika rozvoja MOH alebo neakceptovateľných vedľajších účinkov (únava, závrate a pod.). Vyjadrili tiež očakávanie, aby mal rimegepant popri všetkých výhodách, ktoré údajne poskytuje (orálna forma podania, menej NU), aj porovnateľnú účinnosť ako triptány [15].

7.3.2. Rovnosť v prístupe (H0201)

Podľa odborníka A aktuálne na Slovensku nemáme skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám. Avšak pacienti s kardiovaskulárnymi ochoreniami, ktoré predstavujú častú komorbiditu spojenú s migrénou [12], majú aktuálne veľmi obmedzené liečebné možnosti, keďže sú formálne kontraindikovaní na liečbu triptánmi. Tieto a ďalšie obmedzenia sprevádzajúce používanie triptánov motivovali vývoj inovatívnych liečiv ako rimegepant [10]. Aktuálne by sa mohla táto skupina pacientov považovať za znevýhodnenú a hradenie akútnej liečby migrény liekom Vydura by tak pre ňu mohlo predstavovať naplnenie medicínskej potreby podľa najnovších medzinárodných štandardov.

7.3.3. Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)

Identifikovali sme post-hoc analýzu štúdie 201, v ktorej DR tvrdí, že akútna liečba rimegepantom 75 mg ponúka významné ($p < 0,0001$) zlepšenie absentizmu o 44 % (~ 8 dní), prezentizmu o 43 % (~ 7 dní) a zlepšuje stratu produktivity o 44 % (~ 11 dní za mesiac menej), čo odzrkadľuje potenciálne zlepšenie produktivity na pracovisku [45]. Je ťažké porovnať veľkosť vplyvu rimegepantu na každodenný život s komparátorom – triptánmi – z dôvodu absentujúcich komparatívnych štúdií.

7.3.4. Komunikácia doktor-pacient (H0203)

Pacienti by mali byť predpisujúcim lekárom oboznámení o príznakoch ochorenia, dostupných liečebných možnostiach, spôsobilosti na liečbu rimegepantom v súvislosti s indikačným obmedzením (pozri časť 7.2.2), ako aj o dávkovaní a interakciách v prípade začatia liečby rimegepantom. Podľa SPC sa neodporúča súbežné podávanie rimegepantu so silnými inhibítormi CYP3A4 a so silnými a stredne silnými induktormi CYP3A4 [13].

7.3.5. Zraniteľné patientske skupiny (C0005, F0005)

Rimegepant sa podáva dospelým pacientom. U starších pacientov (vo veku 65 rokov alebo starších) nie je potrebná žiadna úprava dávky, pretože farmakokinetika rimegepantu nie je ovplyvnená vekom [13]. Údaje o používaní rimegepantu u tehotných žien sú obmedzené, aktuálne v USA prebiehajú observačné štúdie BHV3000-402 a BHV3000-403 skúmajúce vystavenie rimegepantu na tehotenstvo [30]. Ako preventívne opatrenie je vhodné vyhnúť sa používaniu lieku Vydura počas gravidity. Je tiež potrebné vyhnúť sa používaniu rimegepantu u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek, ako aj u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene [13]. Pacienti s anamnézou KV ochorení sú predmetom zvýšenej pozornosti (farmakovigilancie) zo strany EMA a mali by byť sledovaní v rámci PASS s finálnym reportom publikovaným do 4 rokov od získania oprávnenia (t. j. do roku 2026) [30].

7.4. Právne aspekty

7.4.1. Informácie pacientom (I0002)

Právne požiadavky v súvislosti s poskytovaním vhodných informácií pacientom sú upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. o zdravotnej starostlivosti, službách súvisiacich s poskytovaním zdravotnej starostlivosti a o zmene a doplnení niektorých zákonov (ďalej len zákon č. 576/2004). Právne náležitosti spočívajú v poskytnutí náležitého poučenia

pacienta o účele, povahe, následkoch a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti, o možnostiach voľby navrhovaných postupov a rizikách poskytnutia zdravotnej starostlivosti ošetrojúcim zdravotníckym pracovníkom, ako i o udelení informovaného súhlasu s postupom poskytovania zdravotnej starostlivosti. Cieľom by malo byť poskytnutie čo možno najširšieho povedomia pacienta o poskytovaní zdravotnej starostlivosti a jeho úplné a slobodné rozhodnutie.

7.4.2. Komunikácia s príbuznými (I0008)

Právne požiadavky v súvislosti s informovaním blízkej osoby o spôsobe poskytovania zdravotnej starostlivosti sú primárne upravené v zák. č. 576/2004 Z. z. Ťažiskovou témou je pochopenie rozdielu medzi poskytovaním informácie o zdravotnom stave pacienta osobe odlišnej od pacienta, a nahliadaním do zdravotnej dokumentácie. Ďalšie rozdiely spočívajú v jednotlivých formách informovania pri osobnom styku a diaľkovom styku s osobou odlišnou od osoby pacienta, a to aj s poukazom na aplikáciu zák. č. 18/2018 Z. z. o ochrane osobných údajov, implementáciu spôsobov poskytovania informácií osobám odlišným od pacienta a ich identifikáciu.

Autori

Vedúci projektu pre klinickú časť (kapitoly 1 - 4 a 7):	MUDr. Matej Palenčár
Vedúca projektu pre ekonomickú časť (kapitoly 5 - 6):	Ing. Kristína Kráľovičová
Autorka (kapitoly 1 – 4, 7):	Dott. Diana Sziváková
Autorka (kapitoly 5 – 6):	Mgr. Zuzana Majerčíková, PhD.
Konzultácie:	Daniel Kozák, M.Sc.

Podpora

Interná kontrola:	Ing. Kristína Kráľovičová; MUDr. Matej Palenčár
Klinickí odborníci:	

Korešpondencia

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava
kancelaria@niho.sk

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Majercikova Z., Szivakova D., Palencar M., Kralovicova K., Kozak D.: Liečivo rimegepant (Vydura) na akútnu liečbu migrény u dospelých. Hodnotenie pre Kategorizačnú komisiu číslo 32/2022; 2023; Bratislava: NIHO.

Konflikt záujmov

Všetci autori, ktorí sa podieľali na tvorbe tohto hodnotenia, vyhlásili, že nemajú žiadny konflikt záujmov vo vzťahu k predmetnej technológii v súlade formulárom konfliktu záujmov od EUnetHTA (<https://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2019/11/Declaration-of-Interest-DOI-Form.pdf?x37933>). To napríklad značí, že na chod svojej inštitúcie nepoberajú finančné príspevky na úrovni 40% a viac zo zdrojov farmaceutických firiem, ktoré by ich mohli dať do konfliktu záujmov k predmetnému hodnoteniu. Konflikty záujmov klinických odborníkov a zástupcov patientskych združení boli vyhodnotené na základe odpovedi vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

Vyhlásenie

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a nemusia všetci súhlasiť s jeho obsahom. NIHO je zodpovedný za chyby, ktoré mohli v hodnotení nastať. Za konečnú verziu a odporúčanie plne zodpovedá NIHO.

Pri tvorbe obsahu a/alebo štruktúry tohto hodnotenia bol použitý HTA Core Model®, vyvinutý v rámci EUnetHTA (www.eunetha.eu). Nasledujúca verzia modelu bola použitá: [3.0]. Používanie Core Modelu nezaručuje presnosť, úplnosť, kvalitu alebo užitočnosť akýchkoľvek informácií alebo služieb vytvorených alebo poskytovaných použitím modelu.

Zadanie hodnotenia prebehlo na základe zákonných povinností NIHO vyplývajúcich zo zákona 358/2021 Z.z.

8. Zdroje

- [1] Institute for Health Metrics and Evaluation; Global Health Metrics (2020); <https://www.thelancet.com/pb-assets/Lancet/gbd/summaries/diseases/migraine.pdf>
- [2] Ashina M. Migraine. *N Engl J Med.* 2020 Nov 5;383(19):1866-1876. doi: 10.1056/NEJMra1915327. PMID: 33211930.
- [3] Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, Diener HC, Mitsikostas DD, Sinclair AJ, Pozo-Rosich P, Martelletti P, et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. *Nat Rev Neurol.* 2021 Aug;17(8):501-514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34145431; PMCID: PMC8321897.
- [4] Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. *Headache.* 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160823.
- [5] Lipton RB, Pavlovic JM, Haut SR, Grosberg BM, Buse DC. Methodological issues in studying trigger factors and premonitory features of migraine. *Headache* 2014;54:1661-9.
- [6] Tumová I. Predstavujú CGRP monoklonálne protilátky pokrok v profylaxii migrény? *Prakt. lekárň.*, 2020;10(1-2):7-12.
- [7] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
- [8] Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain.* 2018 Sep 10;19(1):82. doi: 10.1186/s10194-018-0907-6. PMID: 30203163; PMCID: PMC6131678.
- [9] Steiner TJ, Stovner LJ, Jensen R, Uluduz D, Katsarava Z; Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. Migraine remains second among the world's causes of disability, and first among young women: findings from GBD2019. *J Headache Pain.* 2020 Dec 2;21(1):137. doi: 10.1186/s10194-020-01208-0. PMID: 33267788; PMCID: PMC7708887.
- [10] DR; Farmako-ekonomický rozbor lieku Vydura a jeho prílohy; ID konania 23648; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/23648>.
- [11] Turčáni P. Liečba migrény na Slovensku – súčasnosť a perspektívy. *Neurológia pre prax* č.6, 2018; 457-459.
- [12] Diener, H.-C. (2020), The Risks or Lack Thereof of Migraine Treatments in Vascular Disease. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60: 649-653. <https://doi.org/10.1111/head.13749>
- [13] SPC Vydura, 2022. Dostupné na: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vydura-epar-product-information_sk.pdf
- [14] EMA; Vydura; použité v 03/2023; <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vydura>
- [15] NICE; Committee Papers; Rimegepant for treating or preventing migraine [ID1539]; 2023; použité v 3/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10839/documents>
- [16] NICE; Rimegepant for treating or preventing migraine [ID1539]; 5/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10839>
- [17] SUKL; Spisová značka SUKLS43723/2023; 03/2023; <https://www.sukl.cz/modules/procedures/detail.php?spzn=SUKLS43723%2F2023>
- [18] Johnston, K.M., L'Italien, G., Popoff, E. et al. Mapping Migraine-Specific Quality of Life to Health State Utilities in Patients Receiving Rimegepant. *Adv Ther* 38, 5209–5220 (2021). <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01897-2>
- [19] Marcus, R., Goadsby, P. J., Dodick, D., Stock, D., Manos, G., and Fischer, T. Z. (2014). BMS-927711 for the acute treatment of migraine: a double-blind, randomized, placebo controlled, dose-ranging trial. *Cephalalgia* 34 (2), 114–125. doi: 10.1177/0333102413500727
- [20] Gao B, Yang Y, Wang Z, Sun Y, Chen Z, Zhu Y, Wang Z. Efficacy and Safety of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine: Evidence From Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol.* 2020 Jan 24;10:1577. doi: 10.3389/fphar.2019.01577. PMID: 32038251; PMCID: PMC6992660.
- [21] Lipton R, Stock E, Stock D, et al. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant 75 Mg, an oral CGRP receptor antagonist, for the acute treatment of migraine: Results from a double-blind, randomized, placebo-controlled trial, study 301 (Abstract PS123LB). *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2018;58:1336-1337.
- [22] Lipton RB, Croop R, Stock EG, Stock DA, Morris BA, Frost M, Dubowchik GM, Conway CM, Coric V, Goadsby PJ. Rimegepant, an Oral Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonist, for Migraine. *N Engl J Med.* 2019 Jul 11;381(2):142-149. doi: 10.1056/NEJMoa1811090.
- [23] Croop R, Goadsby PJ, Stock DA, Conway CM, Forshaw M, Stock EG, Coric V, Lipton RB. Efficacy, safety, and tolerability of rimegepant orally disintegrating tablet for the acute treatment of migraine: a randomised, phase 3, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019 Aug 31;394(10200):737-745. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31606-X. Epub 2019 Jul 13.
- [24] Shengyuan Yu, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Rimegepant 75 mg Orally Disintegrating Tablet for the Acute Treatment of Migraine: Results From a Phase 3, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial in Adults From China and Korea (Study BHV3000-310). Poster presented at The American Headache Society's® Annual Scientific Meeting. June 9-12, 2022 Denver, CO and Virtual.

- [25] Diener H-C, Tassorelli C, Dodick DW, et al. Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of acute treatment of migraine attacks in adults: Fourth edition. *Cephalalgia*. 2019;39(6):687-710. doi:10.1177/0333102419828967
- [26] Lipton RB, Blumenfeld A, Jensen CM, et al. Efficacy of rimegepant for the acute treatment of migraine based on triptan treatment experience: Pooled results from three phase 3 randomized clinical trials. *Cephalalgia*. 2023;43(2). doi:10.1177/03331024221141686
- [27] Biohaven Presents New Migraine Data at 64th Annual Scientific Meeting of the American Headache Society, including First of Its Kind Study for Nurtec® ODT (rimegepant), and Complete Phase 3 Data for Zavegepant Nasal Spray; použité v 04/2023; <https://www.prnewswire.com/news-releases/biohaven-presents-new-migraine-data-at-64th-annual-scientific-meeting-of-the-american-headache-society-including-first-of-its-kind-study-for-nurtec-odt-rimegepant-and-complete-phase-3-data-for-zavegepant-nasal-spray-301566294.html>
- [28] Johnston K, Harris L, Powell L, Popoff E, Coric V, L'Italien G, Schreiber CP. Monthly migraine days, tablet utilization, and quality of life associated with Rimegepant - post hoc results from an open label safety study (BHV3000-201). *J Headache Pain*. 2022 Jan 17;23(1):10. doi: 10.1186/s10194-021-01378-5. PMID: 35038983; PMCID: PMC8903552.
- [29] Croop R, Berman G, Kudrow D. Long-Term Safety of Rimegepant 75 mg for the Acute Treatment of Migraine (Study 201)(Poster 4829). *Neurology*. 2020;94:4829.
- [30] EMA; Assessment report – Vydura; Procedure No. EMEA/H/C/005725/0000; 2022; https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vydura-epar-public-assessment-report_en.pdf
- [31] NICE; Appraisal consultation document; Rimegepant for treating or preventing migraine; 2023; použité v 3/2023; <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10839/documents>
- [32] Small Molecule Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists for the Acute Treatment of Migraine. Ottawa: CADTH; 2020 Mar. (CADTH Issues in Emerging Health Technologies; issue 184)
- [33] Evaluation of the Efficacy of Diclofenac Potassium and Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine (ATOM); ClinicalTrials.gov; použité v 03/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05211154>
- [34] Efficacy and Tolerability of Rimegepant for the Acute Treatment of Migraine in Adults Unsuitable for Triptan Use; ClinicalTrials.gov; použité v 03/2023; <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT05509400>
- [35] Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health*. 2010;13(5):509-518. doi:10.1111/j.1524-4733.2010.00700.x.
- [36] Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*. 2018;19(1):82. Published 2018 Sep 10. doi:10.1186/s10194-018-0907-6
- [37] Altamira Softworks s. r. o., 2022. „Liečba akútnej migrény“
- [38] ZKL 1.5.2023 – 31.5.2023; dostupné 5/2023 z odkazu: <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202305>
- [39] CINIE 100 (sumatriptán) SPC; dostupné 5/2023 z odkazu: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/cinie-100-738329.html>
- [40] Maxalt RPD 10 mg (rizatriptán) SPC; dostupné 5/2023 z odkazu: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/maxalt-rpd-10-mg-610364.html>
- [41] Relpax 40 mg (eletriptán) SPC; dostupné 5/2023 z odkazu: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/detail/relpax-40-mg-803744.html>
- [42] Frovamen (frovatriptán) SPC; dostupné 5/2023 z odkazu: <https://www.adc.sk/databazy/produkty/spc/frovamen-358306.html>
- [43] Lipton RB, Buse DC, Serrano D, Holland S, Reed ML. Examination of unmet treatment needs among persons with episodic migraine: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2013 Sep;53(8):1300-11. doi: 10.1111/head.12154. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23879870.
- [44] EMHA, Migraine Diagnosis Little Survey; dostupné 5/2023 z odkazu: <https://www.emhalliance.org/wp-content/uploads/EMHA-Resultados-encuesta-PACIENTES-Graficos.pdf>
- [45] L'Italien G, Croop R, Stock E, Thiry A, Rosenthal H, Lovegren M, et al. Acute Treatment of Migraine with Oral Rimegepant 75 mg Confers Robust Improvement in Absenteeism, Presenteeism and Productivity: Results from a One Year, Open-Label, Safety Study (BHV3000-201) (1864). *Neurology* 2020;94(15 Supplement):1864.

9. Apendix

9.1. Vstupy odborných organizácií a odborníkov bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od odbornej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.2. Vstupy odborných organizácií a odborníkov s konfliktom záujmov

Vstup odborníka A

Liečivo **VYDURA (rimegepant)** na akútnu liečbu **migrény** s aurou alebo bez nej u dospelých

Ďakujeme, že ste súhlasili s poskytnutím vášho odborného vstupu do hodnotenia predmetného liečiva. Môžete poskytnúť jedinečný pohľad na súčasnú klinickú prax na Slovensku, ktorý zvyčajne nie je dostupný z iných zdrojov a je kľúčový pre proces hodnotenia. Prosíme o vyplnenie nasledujúceho dotazníku. Nemusíte odpovedať na každú otázku. Vezmite prosím na vedomie, že spolu s týmto dokumentom je potrebné vyplniť dokument <i>Vyhlásenie o konflikte záujmov</i>. Inštrukcie o vyplnení tohto dotazníku: - Do tohto dokumentu prosím nekladajte iné dokumenty (napríklad PDF), ale iba na počítači písaný text. Ak by ste chceli priložiť akademický článok chráneným autorským právom, prosím citujte ho a neprikladajte do dokumentu. - Neuvádzajte zdravotné informácie o sebe alebo inej osobe, ktoré by mohli identifikovať vás alebo inú osobu. - Prosím, podčiarknite všetky dôverné informácie. - Vaša odpoveď by nemala byť dlhšia ako 5 strán.	
O vás	
Vaše meno	
Názov organizácie	
Pracovná pozícia	lekár
Vyberte z nasledovného zoznamu. Ste:	☐ zamestnanec alebo zástupca odbornej zdravotníckej organizácie, ktorá zastupuje lekárov ☒ špecialista na liečbu ľudí s predmetným ochorením ☐ iné (uvedte):
Konflikt záujmov (vyplní NIHO na základe vyplneného vyhlásenia)	Prednášajúci, účasť v poradnom výbore na liečbu migrény
Zdravotný problém a opis liečiva	
B0002 1. Čo považujete za relevantné klinické ukazovatele pri liečbe? 2. Aké výsledky by ste považovali za klinicky významnú odpoveď na liečbu? 3. Očakávate, že hodnotené liečivo má významný klinický	1. Ústup bolesti a sprievodných symptómov a príznakov Návrat k denným aktivitám Nutnosť opakovaného podania lieku alebo záchranej medikácie Ústup bolesti do 2 hodín od podania pretrvávajúci 24 hodín Konzistentný efekt v minimálne 2-3 atakoch Žiadne, resp. minimálne nežiaduce účinky 2. Za klinicky významnú odpoveď môže byť považovaná signifikantná úľava od bolesti a sprievodných symptómov do 2 hodín od podania, návrat k denným aktivitám a pretrvávajúci ústup bolesti minimálne na 24 hodín

prínos v porovnaní so štandardom zdravotnej starostlivosti?	3. Áno, je to liečivo s odlišným mechanizmom účinku ako doteraz používané lieky (selektívny malomolekulový antagonista CGRP receptora)
A0023 1. Koľko očakávate na Slovensku pacientov vhodných na liečbu novým liečivom? 2. Predpokladáte, že sú podskupiny pacientov, pre ktorých by bolo liečivo viac alebo menej efektívne (alebo vhodné)? Ak áno, prosím napíšte ktoré.	1. 30 – 40 000 2. Podľa dostupných klinických dát budú profitovať všetci dospelí pacienti s akútnym atakom migrény s aurou alebo bez aury porovnateľne, bez ohľadu na predchádzajúcu liečbu, bez väčších odchýlok v účinnosti aj v bezpečnosti
A0001 Pre ktoré indikácie je hodnotené liečivo nad rámec SPC (tzv. off label) používané?	Nijaké off label indikácie nie sú zatiaľ známe
A0025, A0024, B0001 Aké je v súčasnosti cesta pacienta v klinickej praxi? 1. Ako je ochorenie v súčasnosti diagnostikované v klinickej praxi? 2. Aké intervencie (komparátori) sa používajú v súčasnej klinickej praxi? 3. Existujú národné ŠDTP? 4. Ako sa v bežnej klinickej praxi postupuje pri liečbe migrény u pacientov s kardiovaskulárnymi ochoreniami, ktoré sú vymenované v kontraindikáciách triptánov? (napríklad stredne závažná artériová hypertenzia a podobne)	1. Vzhľadom na charakteristický klinický obraz, diagnostika je založená na dôslednej anamnéze a klinickej identifikácii definovaných charakteristík migrény podľa ICHD-3rd ed. 2018 (https://ichd-3.org/) a vylúčení iných možných príčin bolesti hlavy 2. Ako lieky prvej voľby sú používané nesteroidné antiflogistiká (ibuprofén, diclofenac, naproxén atď.) prípadne paracetamol. Ak sa nedostaví adekvátna odpoveď, tak pacient prechádza na špecifickú liečbu, ktorou sú triptány. Praktický lekár môže zo skupiny triptánov predpísať len sumatriptán, ostatné triptány sú preskripčne obmedzené na špecializáciu neurológ. 3. V súčasnosti na Slovensku neexistujú národné štandardné postupy, postupuje sa podľa Európskych odporúčaní EHF/EAN 2021 na liečbu a manažment migrény (Eigenbrodt AK et al, Nature Reviews – Neurology 2021, 17:501-514) 4. Ak má pacient kontraindikované používanie triptánov, väčšinou sa indikuje liečba inými (nešpecifickými) liekmi, najmä rýchlo účinkujúcimi nesteroidnými antiflogistikami príp. paracetamolom. Užívanie nesteroidných antiflogistik je takisto obmedzené kvôli gastrointestinálnym nežiaducim účinkom.
B0004 Kto administruje hodnotené liečivo a jeho komparátori a v akom kontexte je starostlivosť poskytovaná?	Rimegepant si aplikuje pacient sám a môže ho užiť kedykoľvek
Etické a organizačné aspekty	
H0201 Existujú skupiny pacientov, ktorí v hodnotenej indikácii	nie

v súčasnosti nemajú dobrý prístup k dostupným terapiám?	
F0007 Prináša implementácia hodnoteného liečiva alebo naopak jej stiahnutie zo systému výzvy pre profesionálne hodnoty poskytovateľov zdravotnej starostlivosti, ich etické presvedčenie, alebo ich tradičné role?	nie
G0009 Kto by hodnotené liečivo podľa Vás mal mať možnosť predpisovať a pri splnení akých kritérií?	Liečivo by mal predpisovať neurológ pacientom, ktorým triptany nezaberajú alebo sú kontraindikované alebo majú neakceptovateľné nežiaduce účinky
Ďalšie problémy	
Existujú ďalšie relevantné problémy, ktoré by ste radi pomenovali?	- Nedostatočná, resp. neefektívna liečba vedie ku chronifikácii migrény a k rozvoju medication over-used headache (MOH)
Hlavná správa	
Maximálne v 5 bodoch zosumarizujte to, čo považujete za hlavné body vášho vstupu: - Rimegepant je liečivo s novým mechanizmom účinku - Zrealizované klinické štúdie naznačujú veľmi dobrú klinickú účinnosť, priaznivý bezpečnostný profil a tolerabilitu rimegepantu - Rimegepant má potenciál významne zefektívniť liečbu migrény a znížiť socio-ekonomické dopady migrény	
Ďakujeme za váš čas a za vyplnenie tohto dotazníka!	

9.3. Vstupy patientskych organizácií bez konfliktu záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia nemal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.4. Vstupy patientskych organizácií s konfliktom záujmov

Do hodnotenia sme nedostali žiaden vstup od patientskej organizácie, v ktorej by spracovateľ podkladu podľa vyhlásenia mal akýkoľvek konflikt záujmov.

9.5. Komunikácia s držiteľom registrácie

S DR sme v procese hodnotenia liečiva rimegepant v predmetnej indikácii komunikovali prostredníctvom 2 Výziev na opravu cez portál kategorizácie. Priebeh komunikácie je popísaný v tabuľkách nižšie (Tabuľka 23, Tabuľka 24). Kompletne dokumenty výziev a odpovedí je možné poskytnúť účastníkom konania a relevantným poradným orgánom na vyžiadanie.

Tabuľka 23: Výzva číslo 1 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadovaná oprava Dátum zverejnenia výzvy: 21.3.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 5.4.2023	Vyhodnotenie odpovede od držiteľa registrácie
1. Žiadali sme o dodanie porovnania klinickej účinnosti a bezpečnosti s komparátormi zo skupiny triptány (sumatriptán, frovatriptán, rizatriptán, eletriptán), zapracovanie porovnania do farmako-ekonomického modelu a napokon stanovenie nákladovej efektívnosti voči týmto komparátorom.	1. DR trvá na svojom názore, že výber len jedného komparátora (najlepšia podporná liečba – BSC) je správny, pričom predložil medicínske argumenty spochybňujúce adekvátnosť použitia tretieho triptánu po zlyhaní dvoch, poukazujúc na fakt, že tento prístup uznali klinickí experti z NICE.	Odpoveď neakceptujeme , keďže v praxi sa tretí triptán predpisuje. Komparátor má byť liečba, ktorá sa súčasnosti v danej patientskej populácii používa a kategorizáciou nového lieku bude nahradená. Porovnanie tak musí byť dodané. Prihliada sa k súčasnej praxi, nie k praxi budúcej (keď už bude dostupný liek Vydura).

Tabuľka 24: Výzva číslo 2 v zmysle ustanovenia § 75 ods. 9 zákona č. 363/2011 Z.z.

Požadovaná oprava Dátum zverejnenia výzvy: 20.4.2023	Odpoveď držiteľa registrácie Dátum odpovede: 11.5.2023	Vyhodnotenie odpovede od držiteľa registrácie
1. Doplniť najaktuálnejšie dáta vo forme publikácie alebo spracovaných výsledkov zo štúdie BHV3000-310.	1. DR požadované dáta doplnil.	Odpoveď akceptujeme .
2. Doplniť vyššie zmienené výsledky do farmako-ekonomického modelu vo forme, aká je podľa predbežného odporúčania preferovaná v NICE.	2. DR do modelu nákladovej efektívnosti výsledky doplnil, nezahrnul ich však do základného scenára aktualizovaného modelu.	Doplnenie požadovaného akceptujeme . Uvedené výsledky sme použili v NIHO preferovanom nastavení modelu nákladovej efektívnosti.
3. Doplniť do modelu možnosti parametrických distribúcií východiskového počtu migrenózných atakov za mesiac pre obe populácie pôvodne zahrnuté v modeli (MITT BHV3000-201 a BHV3000-201 2+ triptan failures) spolu s vyhodnotením ich štatistického fitu voči pozorovaným dátam.	3. DR požadované doplnil, nezahrnul ich však do základného scenára aktualizovaného modelu.	Doplnenie požadovaného akceptujeme . Modelovanie východiskového počtu migrenózných atakov pomocou Poisson distribúcie sme využili v NIHO preferovanom nastavení modelu nákladovej efektívnosti.
4. Vysvetliť spôsob odvodenia počtu pacientov liečených RIM za roky 2023 – 2027 z identifikovanej cieľovej populácie vhodnej na liečbu RIM.	4. DR požadované vysvetlil.	Odpoveď častočne akceptujeme . Niektoré predpoklady DR sme upravili podľa NIHO preferovaných predpokladov.