

# Liečivo atogepant (Aquipta) na profylaktickú liečbu migrény u dospelých pacientov po zlyhaní aspoň troch profylaktických liečob

## Hodnotenie zdravotníckej technológie

### Zrýchlené hodnotenie lieku

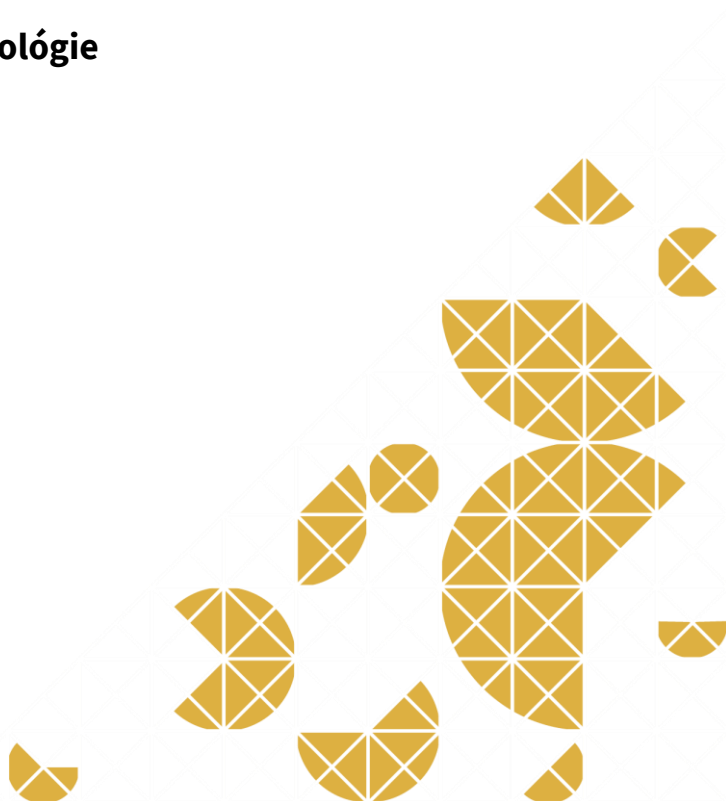
**Číslo žiadosti:**  
35001

**ATC skupina:**  
N02CD07

**ŠÚKL kód:**  
4291E

**Publikované dňa:**  
23.10.2024

**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  
<https://niho.sk/>

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

Hodnotenie číslo: ZHL136

## Obsah

|  |    |
|--|----|
| Obsah .....  | 3  |
| Použité skratky .....  | 4  |
| Záver odborného hodnotenia .....   | 6  |
| Časový prehľad priebehu hodnotenia .....   | 8  |
| 1. Predmet hodnotenia .....  | 9  |
| 1.1. Výskumné otázky .....   | 9  |
| 1.2. Inklúzne kritériá .....   | 9  |
| 2. Metóda .....  | 11 |
| 2.1. Výskumné podotázky .....  | 11 |
| 2.2. Zdroje použité pri tvorbe hodnotenia .....  | 11 |
| 3. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi .....  | 14 |
| 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200) .....           | 14 |
| 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024) .....   | 15 |
| 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025) .....   | 16 |
| 3.4. Opis intervencie (B0001) .....  | 16 |
| 3.5. Registrácia technológie (A0020) .....   | 16 |
| 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020) .....   | 16 |
| 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007) .....  | 16 |
| 3.8. Relevantné komparátory (B0001) .....  | 17 |
| 3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory .....  | 17 |
| 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti .....  | 18 |
| 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele účinnosti .....                         | 18 |
| 4.2. Výsledky účinnosti .....  | 19 |
| 4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnanie pre ukazovatele bezpečnosti .....                       | 22 |
| 4.4. Výsledky bezpečnosti .....  | 23 |
| 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinickému prínosu .....  | 23 |
| 5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti .....  | 25 |
| 5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013) ..... | 25 |
| 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006) .....                                | 26 |
| 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007) .....  | 26 |
| 6. Hodnotenie dopadu na rozpočet .....   | 28 |
| 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR .....                       | 28 |
| 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty .....                              | 29 |
| 7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty .....                                 | 31 |
| 7.1. Etická analýza .....  | 31 |
| 7.2. Organizačné aspekty .....   | 32 |
| 7.3. Sociálno-pacientske aspekty .....   | 32 |
| 8. Zdroje .....  | 34 |
| 9. Apendix .....   | 36 |
| 9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a pacientskymi organizáciami .....                        | 36 |
| 9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie .....   | 36 |

## Tabuľky

|   |    |
|---|----|
| Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá .....                           | 9  |
| Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií .....             | 18 |
| Tabuľka 3: Výsledky ukazovateľa MMD v štúdiách .....                | 19 |
| Tabuľka 4: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov v štúdiách ..... | 21 |
| Tabuľka 5: Prehľad štúdií .....                                     | 23 |
| Tabuľka 6: Naivné porovnanie výskytu AE .....                       | 23 |
| Tabuľka 7: Výsledky základného scenára DR .....                     | 26 |
| Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO .....            | 26 |
| Tabuľka 9: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty .....  | 26 |
| Tabuľka 10: Odhad počtu pacientov podľa DR .....                    | 28 |
| Tabuľka 11: Odhad počtu pacientov podľa NIHO .....                  | 29 |

|  |    |
|--|----|
| Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky .....    | 29 |
| Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia ..... | 30 |

## Obrázky

|   |    |
|---|----|
| Obrázok 1: Fázy záchvatu migrény .....  | 15 |
| Obrázok 2: Výsledky MMD z NMA 1 pre celkovú populáciu .....                             | 19 |
| Obrázok 3: Výsledky MMD z NMA 1 v populácii 3+TF .....                                  | 20 |
| Obrázok 4: Výsledky MMD z NMA 2 pre celkovú populáciu .....                             | 20 |
| Obrázok 5: Výsledky MMD z NMA 2 v populácii 3+TF .....                                  | 20 |
| Obrázok 6: Výsledky v ukazovateli podiel respondérov z NMA 1 v celkovej populácii ..... | 21 |
| Obrázok 7: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov z NMA 1 v populácii 3+TF .....       | 21 |
| Obrázok 8: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov z NMA 2 v celkovej populácii.....    | 22 |
| Obrázok 9: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov z NMA 2 v populácii 3+TF .....       | 22 |

## Použité skratky

|          |  |
|----------|--|
| 2+TF     | zlyhanie 2 a viacerých liečob, z angl. Treatment Failure   |
| 3+TF     | zlyhanie 3 a viacerých liečob, z angl. Treatment Failure   |
| AE       | nežiaduce udalosti, z angl. Adverse Events   |
| AESI     | nežiaduce udalosti osobitného významu, z angl. Adverse Events of Special Interest                        |
| AIM-D    | denník narušenia aktivity pri migréne, z angl. Activity Impairment in Migraine Diary                     |
| ALT      | alanínaminotransferáza   |
| AST      | aspartátaminotransferáza   |
| ATO      | atogepant  |
| CGRP     | peptid súvisiaci s génom pre kalcitonín, z angl. Calcitonin gene-related Peptid,                         |
| CMA      | analýza minimalizácie nákladov, z angl. Cost Minimization Analysis                                       |
| DR       | držiteľ registrácie  |
| EAG      | externá hodnotiaci skupina, z angl. External Assessment Group  |
| EBM      | medicína založená na dôkazoch, z angl. Evidence Based Medicine   |
| EHF      | Európska Federácia pre bolesť hlavy, z angl. European Headache Federation                                |
| EMA      | Európska lieková agentúra  |
| EPTI     | eptinezumab  |
| ERE      | erenumab   |
| FER      | farmakoekonomický rozbor   |
| FREM     | fremanezumab   |
| GBD      | Global Burden of Disease, angl. globálna záťaž chorobou  |
| GMB      | galkanezumab   |
| HIT-6    | test vplyvu bolesti hlavy, z angl. Headache Impact Test  |
| HRQoL    | kvalita života súvisiaca so zdravím, z angl. Health Related Quality of Life                              |
| ICHD     | medzinárodná klasifikácia bolesti hlavy, z angl. International Classification of Headache Disorders      |
| IO       | indikačné obmedzenie   |
| mAb      | monoklonálne protilátky, z angl. Monoclonal AntiBodies   |
| MKCH     | medzinárodná klasifikácia chorôb   |
| MMD      | počet dní s migrénou v mesiac, z angl. Monthly Migraine Days   |
| MOH      | bolesť hlavy z nadužívania liečiv, z angl. Medication Overuse Headache                                   |
| MSQ v2.1 | dotazník kvality života špecifickej pre migrénu, z angl. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire |
| NEU      | neuroológ  |

|        |  |
|--------|--|
| NICE   | National Institute for Care and Excellence, anglická HTA agentúra                |
| NIHO   | Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve                       |
| NMA    | sieťová metaanalýza, z angl. Network Meta Analysis                               |
| NSAID  | nesteroidné protizápalové liečivá, z angl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs  |
| OPS FE | odborná pracovná skupina pre farmakoekonomiku                                    |
| OR     | pomer šancí, z angl. Odds Ratio  |
| OS     | celkové prežívanie, z angl. Overall Survival                                     |
| PLA    | placebo  |
| RCT    | randomizovaná kontrolovaná štúdia, z angl. Randomized Controlled Trial           |
| SE     | štandardná chyba, z angl. Standard Error   |
| SoC    | štandardná liečba, z angl. Standard of Care                                      |
| SPC    | súhrn charakteristických vlastností, z angl. Summary of Product Characteristics  |
| SÚKL   | Státní ústav pro kontrolu léčiv  |
| TRAE   | nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou, z angl. Treatment Related Adverse Events |
| VZP    | verejné zdravotné poistenie  |
| YLD    | roky prežité s ochorením, z angl. Years Lived with Disability                    |

## 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 Aquipta, **pokiaľ držiteľ registrácie neupraví požadovanú výšku úhrady** na maximálne ■■■ € za balenie, čo zodpovedá ■■■ % zľave voči maximálnej úhrade vo verejnej lekární vo výške 376,08 € a zľave ■■■ % oproti požadovanej výške úhrady. Uvedenú výšku úhrady považujeme za maximálnu možnú pre splnenie kritérií nákladovej efektívnosti podľa §7 zákona 363/2011 Z. z.

Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je pri uvedenej úhrade spojený s vysokou mierou neistoty, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z nízkej kvality klinického dôkazu podobnej účinnosti lieku Aquipta a komparátorov. S prihliadnutím na §7 ods. 1 zákona 363/2011 Z. z., odporúčame požadovať od držiteľa registrácie (DR) dodatočnú zľavu (nad rámec ■■■ %), ktorá zníži túto neistotu. Informatívne uvádzame, že DR v žiadosti predpokladá úhradu vo výške ■■■ €, čo zodpovedá zľave ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 376,08 €.

### Odôvodnenie

#### Problematika a vzniknutá záťaž ochorením pre pacienta

Migréna je časté ochorenie, prejavujúce sa ako závažná bolesť hlavy. Obmedzuje bežné činnosti a znižuje kvalitu života pacientov. Pacienti podľa indikačného obmedzenia (s aspoň 8 dňami migrény za mesiac, u ktorých zlyhala liečba aspoň 3 profylaktickými liečivami) majú výrazne zníženú kvalitu života. Zároveň vytvárajú veľkú záťaž pre zdravotný a sociálny systém, keďže ich schopnosť pracovať je taktiež znížená.

- Hodnotený liečebný režim:
  - **atogepant (ATO)**
- Komparátorom je:
  - **erenumab (ERE)**
  - **galkanezumab (GMB)**
  - **eptinezumab (EPTI)**
  - **fremanezumab (FREM)**

#### Klinický dôkaz a jeho limitácie

- **ATO preukázal prínos v liečbe pacientov s migrénou v porovnaní s placebom (PLA)** na základe randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií (RCT, z angl. randomized controlled trials) ADVANCE (pacienti s epizodickou migrénou), ELEVATE (pacienti s epizodickou migrénou po zlyhaní 2-4 liečob) a PROGRESS (pacienti s chronickou migrénou).
- **Predpokladáme podobný účinok ATO a komparátorov** na základe výsledkov 2 sieťových metaanalýz (NMA, z angl. Network Meta Analysis). Rozdiely medzi účinnosťou ATO a komparátorov sú až na jeden prípad štatisticky nesignifikantné. Štatisticky nesignifikantný rozdiel však nie je dôkazom podobného účinku. Numerické výsledky navyše konzistentne favorizujú GMB a FREM oproti ATO. Predpoklad podobného účinku je spojený s veľkou neistotou.
- Ukazovatele mortality neboli v štúdiách sledované.
- **Počet dní s migrénou za mesiac (MMD, z angl. Monthly Migraine Days)** sa vo všetkých RCT štúdiách znížil viac v ramene ATO než v ramene PLA (rozdiel -1,72 v ADVANCE, -2,43 v ELEVATE a -1,82 v PROGRESS), tento rozdiel bol štatisticky signifikantný. Rozdiel v MMD oproti komparátorom je na základe výsledkov NMA bez štatistickej signifikancie (s výnimkou GMB v celkovej populácii s epizodickou migrénou, ktorý bol štatisticky signifikantne lepší). Pri ERE a EPTI nie sú numerické výsledky v rôznych populáciách jednoznačne ani v prospech intervencie ani v prospech komparátora. Pri GMB a FREM však numerické výsledky konzistentne favorizujú komparátor naprieč rôznymi populáciami, pri GMB v ukazovateli MMD v jednej z NMA aj štatisticky signifikantne. Akceptovali sme s vysokou neistotou predpoklad o podobnom účinku ATO a komparátorov.
- **Podiel respondérov** (pacienti so znížením MMD o 50 %) bol vo všetkých RCT štúdiách vyšší v ramene ATO než v ramene PLA, a tento rozdiel bol štatisticky signifikantný (OR = 3,55 v ADVANCE, OR = 5,15 v ELEVATE a OR = 1,90 v PROGRESS). Rozdiely v ukazovateli podiel respondérov sú na základe výsledkov

NMA bez štatistickej signifikancie. Pri ERE a EPTI nie sú numerické výsledky v rôznych populáciách jednoznačne ani v prospech intervencie ani v prospech komparátora. Pri GMB a FREM však numerické výsledky konzistentne favorizujú komparátor naprieč rôznymi populáciami. Akceptovali sme s vysokou neistotou predpoklad o podobnom účinku ATO a komparátorov.

- **Z hľadiska kvality života** bolo pri liečbe ATO preukázané štatisticky signifikantné zlepšenie oproti PLA. Údaje o kvalite života v porovnaní s komparátormi nie sú k dispozícii.
- **Z hľadiska bezpečnosti** je výskyt akýchkoľvek nežiaducich udalostí (AE, z angl. Adverse Events) pri liečbe ATO podobný ako pri PLA (54 % vs. 57 % v ADVANCE, 52 % vs. 54 % v ELEVATE a 63 % vs. 49 % v PROGRESS). Výskyt AE súvisiacich s liečbou (v angl. Treatment Related Adverse Events, TRAE) bol vyšší v ramenách ATO oproti PLA (20 % vs. 9 % v ADVANCE, 20 % vs. 9 % v ELEVATE a 17 % vs. 13 % v PROGRESS). Zvýšenie ALT/AST sledované ako nežiaduce udalosti osobitného významu boli vyššie v ramene PLA. V NMA sa v celkovom výskyte AE a v miere prerušenia liečby nezistili štatisticky významné rozdiely oproti komparátorom.
- **Validitu** predložených RCT štúdií považujeme za dobrú. V NMA bol použitý model fixných efektov, ktorý môže zaťažiť výsledky NMA neistotou. Zahrnuté štúdie však nevykazujú významné rozdiely, preto sme výsledky NMA akceptovali.

#### **Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie**

- **ATO pri požadovanej výške úhrady ■■■ € za balenie nespĺňa legislatívnu podmienku nákladovej efektívnosti.**
- DR predložil analýzu minimalizácie nákladov, ktorá predpokladá rovnaké prínosy pri znížení nákladov na liečbu. V pôvodnom nastavení modelu od DR dosahoval ATO rovnaké QALY ako komparátory pri inkrementálnych nákladoch ■■■ € v porovnaní s najlacnejším komparátorom (liek Vyepiti). V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili na klinicky hodnovernejšie.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje ATO rovnaké QALY ako komparátory a inkrementálne náklady oproti najlacnejšiemu komparátoru (liek Aimovig) vo výške ■■■ €. Aby liek Aquipta spĺňal kritériá nákladovej efektívnosti, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej cene vo verejnej lekárni vo výške 376,08 €.
- Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený so vysokou neistotou, že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Neistota vyplýva najmä z nízkej kvality klinického dôkazu.
- Nižšie uvádzame úpravy v NIHO nastavení oproti pôvodnému nastaveniu modelu od DR. Všetky úpravy vychádzajú zo zistených nedostatkov a sú detailnejšie popísané v časti 5.1:  
 Úpravy so zverejneným vplyvom (zoraďené podľa veľkosti vplyvu):
  - oprava jednotkových cien komparátorov podľa aktuálneho ZKL.

#### **Dopad na rozpočet**

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Aquipta pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zaradenia vo výške ■■■ mil. € a čistú úsporu v rozpočte vo výške ■■■ mil. €.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený so strednou neistotou, ktorá vyplýva najmä z odhadu počtu pacientov vhodných na liečbu liekom Aquipta.

#### **Poznámka**

- Kritériá nákladovej efektívnosti sú používané za účelom efektívnejšieho rozdeľovania zdrojov v zdravotníctve, aby financie mohli priniesť pacientom celkovo čo najviac zdravia. Používanie prostriedkov verejného zdravotného poistenia (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

|   |            |
|---|------------|
| <b>Podanie žiadosti o kategorizáciu</b>   | 31.08.2024 |
| <b>Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie</b> | 31.08.2024 |
| <b>Vydanie NIHO hodnotenia</b>  | 23.10.2024 |
| <b>Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)</b>                               | 53 dní     |



# 1. Predmet hodnotenia

## 1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva atogepant v porovnaní s relevantnými komparátormi u pacientov s migrénou v slovenskom kontexte na úrovni ukazovateľov relevantných pre mortalitu, morbiditu, kvalitu života a závažné nežiaduce udalosti?
2. Splňa atogepant zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva atogepant?

## 1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
| Populácia<br>(z angl. Population)     | <p><b>Diagnóza</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Migréna</li> <li>• MKCH-10<sup>1</sup>: G43.</li> </ul> <p><b>Populácia podľa EMA<sup>2</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dospelí, ktorí majú najmenej 4 dni s migrénou v mesiaci.</li> </ul> <p><b>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hradená liečba sa môže indikovať na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú minimálne 8 dní migrény za mesiac pri splnení nasledujúcich kritérií:</li> <li>• a) splňajú kritériá pre začatie profylaktickej liečby migrény podľa odporúčaní EHF (European Headache Federation) a</li> <li>• b) predchádzajúca liečba minimálne tromi účinnými látkami na profylaxiu migrény bola nedostatočne účinná alebo kontraindikovaná alebo pri nej došlo k výskytu nežiaducich reakcií alebo intolerancie/neznášanlivosti.</li> <li>• Ak sa po 3 mesiacoch od začatia podávania atogepantu nedosiahne redukcia počtu migrenózných dní o aspoň 50 % v porovnaní so stavom pred začatím liečby atogepantom, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.</li> <li>• Prehodnotenie liečby sa odporúča každých 6 mesiacov. Ak pacient v dvoch po sebe idúcich mesiacoch nedosiahne redukcii počtu migrenózných dní o aspoň 50 % v porovnaní so stavom pred začatím liečby atogepantom, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.</li> <li>• Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.</li> <li>• Návrh preskripčného obmedzenia: NEU (neuroológ)</li> </ul> |
| Intervencia<br>(z angl. Intervention) | <b>Atogepant</b>   |
| Komparátor<br>(z angl. Control)       | <b>Erenumab</b><br><b>Galkanezumab</b><br><b>Fremanezumab</b><br><b>Eptinezumab</b>  |
| Ukazovatele<br>(z angl. Outcomes)     |  |
| Klinická účinnosť                     | <p><b>Mortalita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>OS</b> (z angl. overall survival; celkové prežítie)</li> </ul> <p><b>Morbidita</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Počet dní s migrénou za mesiac</b> (MMD, z angl. Monthly Migraine Days)</li> <li>• <b>Podiel respondérov</b> (pacientov so znížením počtu MMD o 50%)</li> </ul>   |

<sup>1</sup> Medzinárodná klasifikácia chorôb - 10. revízia

<sup>2</sup> EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

|  |  |
|--|--|
|  | <b>Kvalita života</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>HRQoL</b> (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazníky špecifické pre ochorenie MSQ v2.1<sup>3</sup>, AIM-D<sup>4</sup>, HIT-6<sup>5</sup></li> </ul>   |
| Bezpečnosť   | Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events)</li> <li>• Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events)</li> </ul> Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2<br>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:<br>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie<br>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu<br>Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM  |
| Bezpečnosť   | RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak:<br>Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie<br>Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu<br>Prospektívne observačné štúdie<br>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.   |

<sup>3</sup> MSQ v 2.1 – z angl. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, dotazník kvality života špecifickej pre migrénu

<sup>4</sup> z angl. Activity Impairment in Migraine Diary, denník narušenia aktivity pri migréne

<sup>5</sup> z angl. Headache Impact Test, test vplyvu bolesti hlavy

## 2. Metóda

### Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Ide o zrýchlené hodnotenie zdravotníckej technológie v indikácii, v ktorej je na základe žiadosti predpokladaný relatívne nižší čistý dopad na rozpočet VZP. Aplikovanie rozdielneho prístupu k rozsahu hodnotení (teda používanie tzv. „adaptívneho hodnotenia zdravotníckych technológií“) z dôvodu dopadu na rozpočet je používané aj v zahraničí. Cieľom je efektívne zameranie analytických kapacít najmä na technológie s najväčším dopadom na rozpočet a rýchlejšia dostupnosť nových technológií pre pacientov. Rovnako ako pri štandardnom hodnotení, aj pri zrýchlenom hodnotení NIHO dbá na dodržanie všetkých platných právnych predpisov. Rozdiel oproti štandardnému hodnoteniu spočíva v rozsahu relevantných zdrojov, ktoré NIHO preveruje, v hĺbke ich preverovania a v rozsahu písaného textu v hodnotení. V zrýchlenom hodnotení napríklad neuvádzame všetky údaje a nastavenia držiteľa registrácie, ktoré sú verejne dostupné vo farmako-ekonomickom rozbere, ale iba stanoviská NIHO k jednotlivým aspektom.

### 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

- Dokumenty poskytnuté držiteľom registrácie ako súčasť žiadosti (farmako-ekonomický rozbor, publikácie, farmako-ekonomický model, model dopadu na rozpočet a ďalšie zdroje).
- Klinické postupy vypracované EHF a EAN.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenie EMA.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE<sup>6</sup>, SÚKL<sup>7</sup>).
- Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC).
- Ručné vyhľadávanie na webových stránkach relevantných zahraničných inštitúcií, nemocníc a pacientskych organizácií.
- Ďalšie zdroje.

Pre účely zapojenia odborníkov a pacientskych organizácií bolo dňa 4.9.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 18.9.2024. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani žiadna pacientska organizácia.

<sup>6</sup> NICE z angl. National Institute for Health and Care Excellence

<sup>7</sup> SÚKL z čes. Státní ústav pro kontrolu léčiv.

## Vysvetlenia k používaniu informácií zo zahraničných HTA hodnotení:

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

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

*Prečo preferujeme hodnotenia anglického NICE a českého SÚKL?*

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

*Aké informácie čerpáme zo zahraničných inštitúcií pri ekonomickom hodnotení?*

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

## Vysvetlenie k 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. Farmaceutické spoločnosti 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 neohrozí 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 vyčieraním vo verejnej časti. V opačnom prípade by hrozilo, že odporučíme 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. Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi

| Zdravotný problém a postavenie v klinickej praxi |  |
|--|--|
| Element ID                                       | Výskumná otázka  |
| A0002  | Čo je ochorenie alebo zdravotný problém v zameraní tohto hodnotenia?   |
| 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  | Aká je v súčasnosti cesta pacienta podľa štandardných postupov a v klinickej praxi?  |
| B0001  | Čo je predmetná technológia a aké má komparátory?  |
| 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 a Českej republike?<br>Akú úroveň úhrady navrhuje DR pre hodnotenú indikáciu na Slovensku? |

#### 3.1. Základná charakteristika ochorenia (A0002, A0003, A0005, A0006, H0002, H0200)

##### Ochorenie [1,2]

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].

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.

##### Závažnosť a symptómy [3,4]

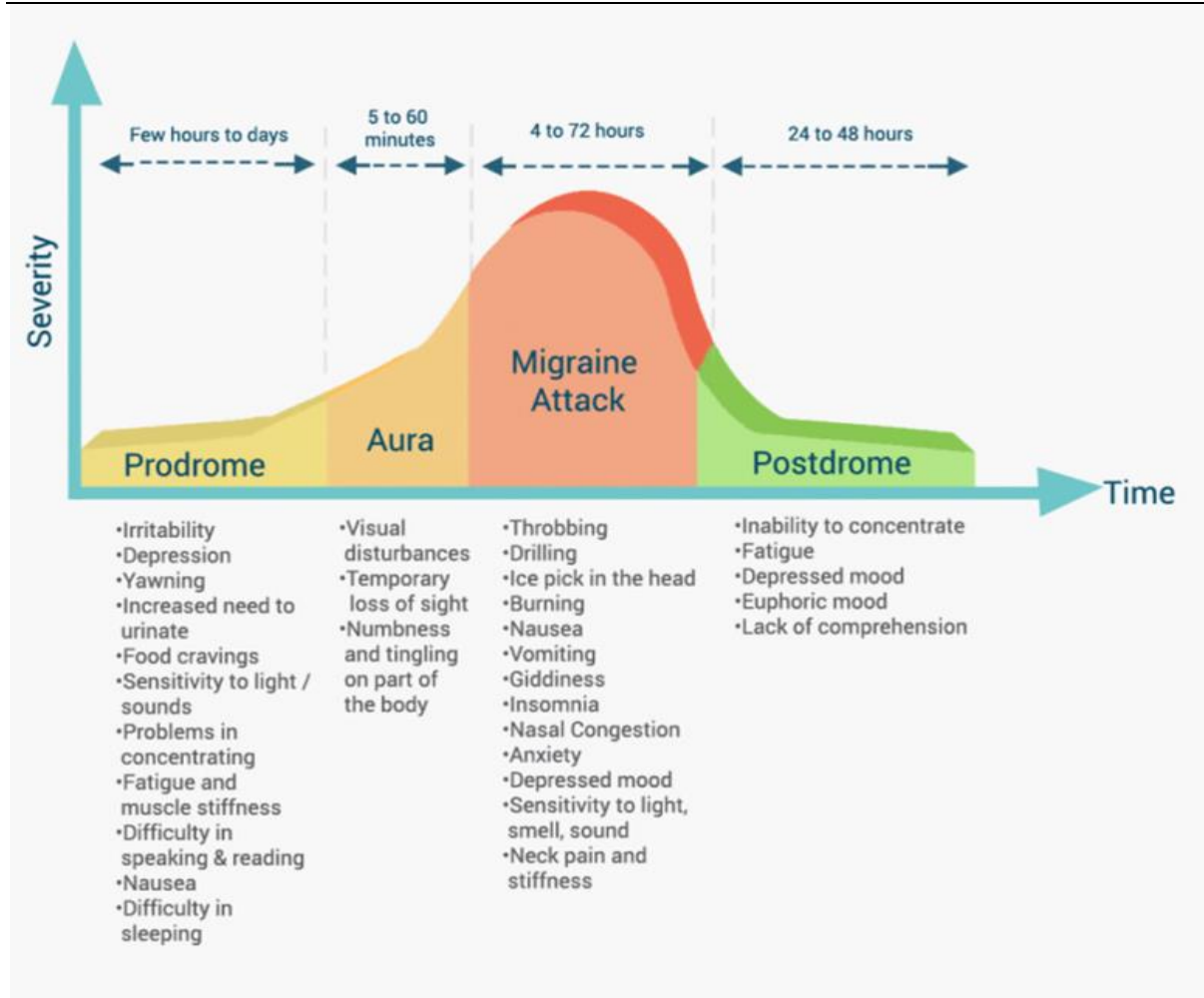
Podľa štúdie Global Burden of Disease (GBD) 2019 je migréna celosvetovo druhou najčastejšou príčinou rokov života so zdravotným postihnutím (YLD; Years Lived with Disability), hneď po bolestiach chrbta [1]. Migréna je napriek svojmu rozšíreniu stále poddiagnostikovaná a z toho dôvodu aj nedostatočne liečená [5]. 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.

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 obstipácia; 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: senzitivne, motorické, kmeňové, retinálne, či porucha reči. Typický záchvat migrény trvá 4 – 72 hodín a má 4 fázy: prodromálna, aura, bolesť hlavy a postdromálna fáza (Obrázok 1).

Podľa počtu dní v mesiaci s migrénou môžeme migrénu rozdeliť na epizodickú (do 14 dní) a chronickú (15 a viac dní).

Obrázok 1: Fázy záchvatu migrény



Zdroj: [6]

### 3.2. Diagnostika ochorenia (A0024)

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 atakov pri migréne bez aury, minimálne dva pri migréne s aurou - spĺňajúce kritériá uvedené na obrázku vyššie (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.

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

### 3.3. Manažment a liečba pacienta (A0025)

Liečba migrény sa delí na:

- Akútnu liečbu, ktorá sa podáva pri záchvate migrény. Používajú sa :
  - nesteroidné protizápalové liečivá (NSAID, z angl. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug), paracetamol alebo kombinované analgetiká s obsahom kofeínu pri miernej až stredne bolesti.
  - triptány, dihydroergotamín, ditany alebo gepanty pri strednej až silnej bolesti. Na Slovensku sú dostupné: sumatriptán, rizatriptán, frovatriptán, eletriptán a rimegepant.
- Profylaktickú liečbu. Tú je podľa medzinárodných odporúčaní vhodné podávať pri migréne, ktorá znižuje kvalitu života, zneschopňuje pacienta aspoň 2 dni za mesiaci, a zároveň akútna liečba nie je dostatočne účinná alebo nie je tolerovaná alebo existuje riziko nadužívania akútnej liečby. Pacient musí byť ochotný užívať liečbu denne. Ako profylaktická liečba sa používajú:
  - liečivá zo skupín antiepileptík, antidepresív, betablokátorov, blokátorov vápnikového kanála
  - liečivá, ktoré ovplyvňujú CGRP signálnu dráhu – monoklonálne protilátky (mAb, z angl. monoclonal antibodies) proti CGRP alebo jeho receptoru a antagonisty CGRP (tzv. gepanty). Na Slovensku sú v tejto indikácii kategorizované 4 mAb (erenumab, galkanezumab, fremanezumab, eptinezumab) [5,7].

### 3.4. Opis intervencie (B0001)

Atogepant je antagonistu CGRP. Väzbou na receptor pre CGRP bráni naviazaniu CGRP a aktivácii receptora. Keďže tento receptor má významnú úlohu v patogenéze migrény, jeho blokovaním by mal atogepant znížiť frekvenciu a intenzitu záchvatov migrény. Atogepant je dostupný v tabletovej forme a podáva sa perorálne jedenkrát denne v dávke 60 mg [8,9].

### 3.5. Registrácia technológie (A0020)

Atogepant je v EMA registrovaný od 08/2023 na profylaktickú liečbu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú migrénu aspoň 4 dni v mesiaci. Nemá orphan dezináciu [10].

### 3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Atogepant v súčasnosti nie je na Slovensku kategorizovaný v žiadnej indikácii [11].

### 3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

Navrhovaná výška úhrady za balenie lieku Aquipta 28x60 mg je ■■■ €, čo predstavuje zľavu ■■■ % oproti maximálnej úhrade zdravotnej poisťovne vo verejnej lekární vo výške 376,08 €.

Navrhované indikačné obmedzenie:

Hradená liečba sa môže indikovať na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú minimálne 8 dní migrény za mesiac pri splnení nasledujúcich kritérií:

- a) spĺňajú kritériá pre začatie profylaktickej liečby migrény podľa odporúčaní EHF (European Headache Federation) a
- b) predchádzajúca liečba minimálne tromi účinnými látkami na profylaxiu migrény bola nedostatočne účinná alebo kontraindikovaná alebo pri nej došlo k výskytu nežiaducich reakcií alebo intolerancie/neznášanlivosti.

Ak sa po 3 mesiacoch od začatia podávania atogepantu nedosiahne redukcia počtu migrenózných dní o aspoň 50 % v porovnaní so stavom pred začatím liečby atogepantom, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Prehodnotenie liečby sa odporúča každých 6 mesiacov. Ak pacient v dvoch po sebe idúcich mesiacoch nedosiahne redukciu počtu migrenózných dní o aspoň 50 % v porovnaní so stavom pred začatím liečby atogepantom, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou.

Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne.



PO: NEU

Indikačné obmedzenie je užšie než indikácia uvedená v SPC.

### **3.8. Relevantné komparátory (B0001)**

Za relevantné komparátory považujeme erenumab, galkanezumab, fremanezumab a eptinezumab (ďalej aj mAb) v súlade s DR. Bližšiu diskusiu uvádzame nižšie:

- Požadované IO je zhodné s IO kategorizovaných mAb.
- Postavenie atogepantu v odporúčaníach je podobné ako postavenie mAb.
- V hodnotení SÚKL boli akceptované rovnaké komparátory.
- V hodnotení NICE boli akceptované ako komparátory okrem mAb aj rimegepant a botulotoxín, ktoré však na Slovensku nie sú v danej indikácii kategorizované.

### **3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory**

- Rimegepant
- SoC

## 4. Hodnotenie klinickej účinnosti a bezpečnosti

| Klinická účinnosť |   |
|-------------------|---|
| Element ID        | Výskumná otázka   |
| D0001             | Aký je očakávaný prínos predmetnej technológie v mortalite?   |
| 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 s 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 frekvencia a závažnosť poškodenia zdravia pacienta v čase alebo v inom kontexte?                            |
| C0007             | Sú predmetná technológia alebo jej komparátory spojené so škodami na zdraví závislými od používateľa?                   |

### 4.1. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele účinnosti

Zahrnuté boli RCTs, ktoré spĺňali kritériá definované v PICO. Do úvahy boli brané prebiehajúce a ukončené štúdie fázy 3 u dospelých pacientov s migrénou, u ktorých bol podávaný atogepant (ATO) a niektorý z komparátorov. Boli nájdené RCT štúdie s placebom (PLA). Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 3 štúdie (Tabuľka 2).

Tabuľka 2: Prehľad relevantných klinických štúdií

| NTC         | Názov    | Intervencia   | Komparátor | Počet pacientov | Stav     |
|-------------|----------|---------------|------------|-----------------|----------|
| NCT03777059 | ADVANCE  | ATO10/30/60   | PLA        | 214:223:222:214 | ukončená |
| NCT04740827 | ELEVATE  | ATO60         | PLA        | 155:154         | ukončená |
| NCT03855137 | PROGRESS | ATO2x30/ATO60 | PLA        | 257:262:259     | ukončená |

ATO10 – atogepant 10 mg denne; ATO30 – atogepant 30 mg denne; ATO2x30 – atogepant 30mg 2x denne; ATO60 – atogepant 60mg denne; PLA – placebo;

Zdroj: [12,13,14]

Štúdie ADVANCE, ELEVATE a PROGRESS boli dvojito zaslepené randomizované štúdie s dospelými pacientami s migrénou v trvaní 12 týždňov, s rôznymi inklúznymi kritériami. Do štúdie ADVANCE boli zahrnutí pacienti s epizodickou migrénou, do ELEVATE boli zahrnutí pacienti s epizodickou migrénou (EM, počet dní s migrénou v mesiaci 4 – 14) so zlyhaním 2 – 4 profylaktických liečiv a do PROGRESS pacienti s chronickou migrénou (CM, počet dní s migrénou v mesiaci 15 a viac).

DR v žiadosti dokazuje účinnosť ATO voči komparátorom pomocou nepriameho porovnania dvoma sieťovými meta-analýzami (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA). NMA 1 zahŕňala ■ štúdií s pacientami s EM a NMA 2 zahŕňala ■ štúdií s pacientami s CM. Výsledky porovnania účinnosti boli v oboch NMA reportované pre celkovú populáciu, populáciu po zlyhaní aspoň 2 liečob (2+TF, z angl. Treatment Failure) a populáciu po zlyhaní aspoň 3 liečob (3+TF).

### Čas analýzy dát

Všetky reportované výsledky pochádzajú z finálnych analýz.

## 4.2. Výsledky účinnosti

### 4.2.1 Mortalita (D0001)

Ukazovatele mortality sa v štúdiách nesledovali.

### 4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

**MMD** – z angl. Monthly Migraine Days, počet dní s migrénou v mesiaci. ATO preukázal v štúdiách ADVANCE, ELEVATE a PROGRESS štatisticky významné zlepšenie v tomto ukazovateli v porovnaní s placebom (Tabuľka 3). Nie je dostupné priame porovnanie s komparátormi, DR predložil výsledky dvoch NMA, z ktorých vyplýva, že rozdiel medzi účinnosťou ATO a komparátorov je štatisticky nesignifikantný v celkovej populácii a v populácii 3+TF, s výnimkou účinnosti galkanezumabu v celkovej populácii v NMA 1.

Galkanezumab (GMB) je štatisticky významnejšie účinný než ATO v celkovej populácii. V populácii 3+TF bol rozdiel štatisticky nesignifikantný, pričom do tohto porovnania boli zahrnuté štúdie ELEVATE (71 pacientov na ATO s 3+TF) a CONQUER (99 pacientov na GMB s 3+TF).

Porovnanie s eptinezumabom v populácii 3+TF nie je dostupné ani v jednej NMA. Je dostupné porovnanie v celkovej populácii. Výsledky NMA 1 sumarizuje Obrázok 2 a Obrázok 3, výsledky NMA 2 sumarizuje Obrázok 4 a Obrázok 5.

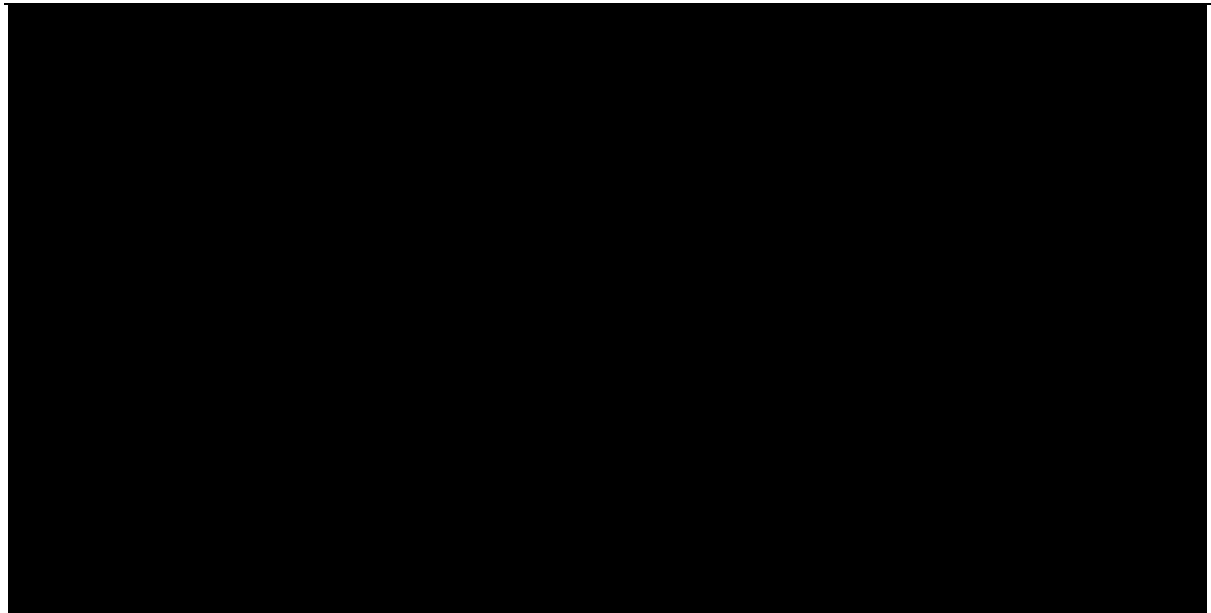
Tabuľka 3: Výsledky ukazovateľa MMD v štúdiách

| Názov    | ATO60 (SE)   | PLA (SE)     | Rozdiel (CI)           | p-hodnota |
|----------|--------------|--------------|------------------------|-----------|
| ADVANCE  | -4,20 (0,21) | -2,48 (0,21) | -1,72 (-2,28 až -1,15) | < 0,001   |
| ELEVATE  | -4,29 (0,40) | -1,86 (0,39) | -2,43 (-3,27 až -1,59) | < 0,001   |
| PROGRESS | -6,88 (0,41) | -5,02 (0,41) | -1,82 (-2,89 až -0,75) | 0,0009    |

PLA – placebo, ATO60 – atogepant 60mg denne, SE – standard error (z angl. štandardná chyba)

Zdroj: [15,16, 17]

Obrázok 2: Výsledky MMD z NMA 1 pre celkovú populáciu



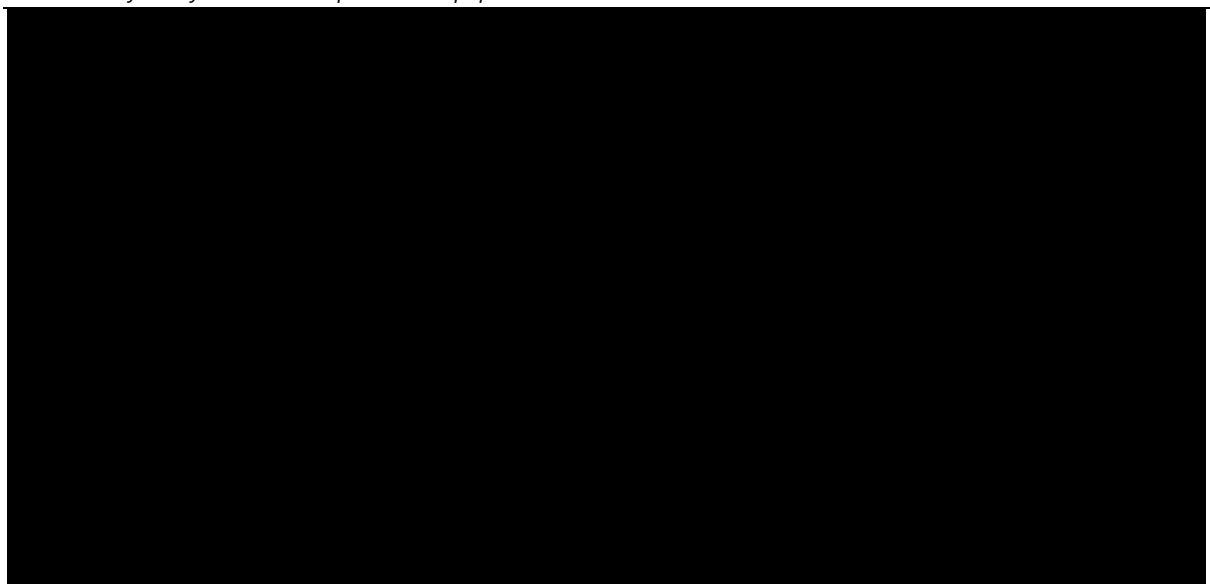
Zdroj: [8]

Obrázok 3: Výsledky MMD z NMA 1 v populácii 3+TF



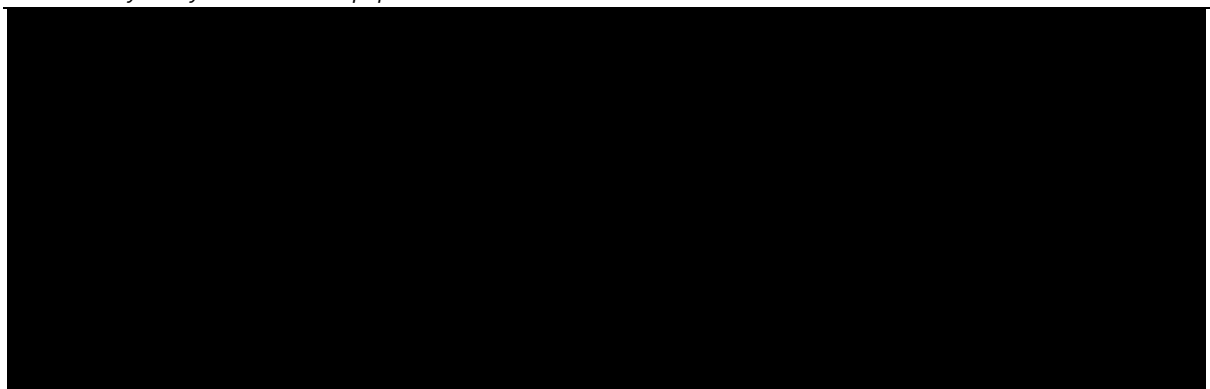
Zdroj: [8]

Obrázok 4: Výsledky MMD z NMA 2 pre celkovú populáciu



Zdroj: [8]

Obrázok 5: Výsledky MMD z NMA 2 v populácii 3+TF



Zdroj: [8]

**Podiel respondérov** (pacientov s aspoň 50%-ným znížením MMD oproti východiskovej hodnote). ATO preukázal v štúdiách ADVANCE, ELEVATE a PROGRESS štatisticky signifikantné zlepšenie oproti placebo (Tabuľka 4). Nie je dostupné priame porovnanie s komparátormi, DR predložil dve NMA, z ktorých výsledkov vyplýva štatisticky nesignifikantný rozdiel v účinnosti ATO v porovnaní s komparátormi v celkovej populácii aj v populácii 3+TF. Porovnanie s eptinezumabom v populácii 3+TF nie je dostupné ani v jednej NMA, je dostupné porovnanie

s eptinezumabom v celkovej populácii. Výsledky NMA 1 sumarizuje Obrázok 6 a Obrázok 7, výsledky NMA 2 sumarizuje Obrázok 8 a Obrázok 9.

Tabuľka 4: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov v štúdiách

| Názov      | PLA | ATO60 | OR (95 % CI)       | p-hodnota |
|------------|-----|-------|--------------------|-----------|
| ADVANCE    | 29% | 59%   | 3,55 (2,39 - 5,28) | < 0,001   |
| ELEVATE    | 18% | 51%   | 5,15 (3,02 - 8,79) | < 0,001   |
| PROGRESS   | 27% | 40%   | 1,90 (1,29 - 2,79) | 0,002     |
| LONG TERM* | -   | 84%   | -                  | -         |

\*Štúdiá bola nezaslepená a MMD nebolo uvedené v protokole ako ukazovateľ, výsledok je z obdobia 49.-52. týždňa sledovania

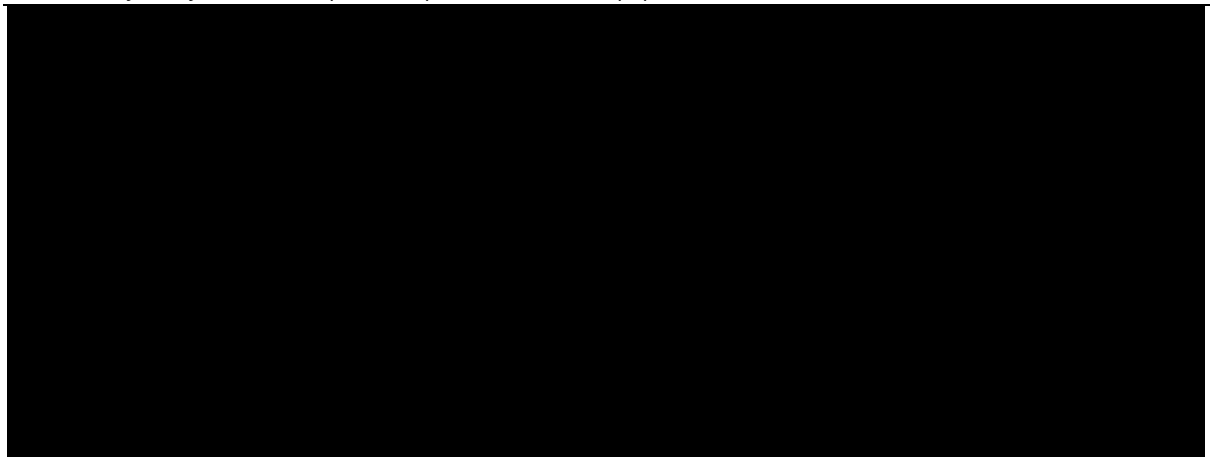
Zdroj: [15,16,17,18 ]

Obrázok 6: Výsledky v ukazovateli podiel respondérov z NMA 1 v celkovej populácii



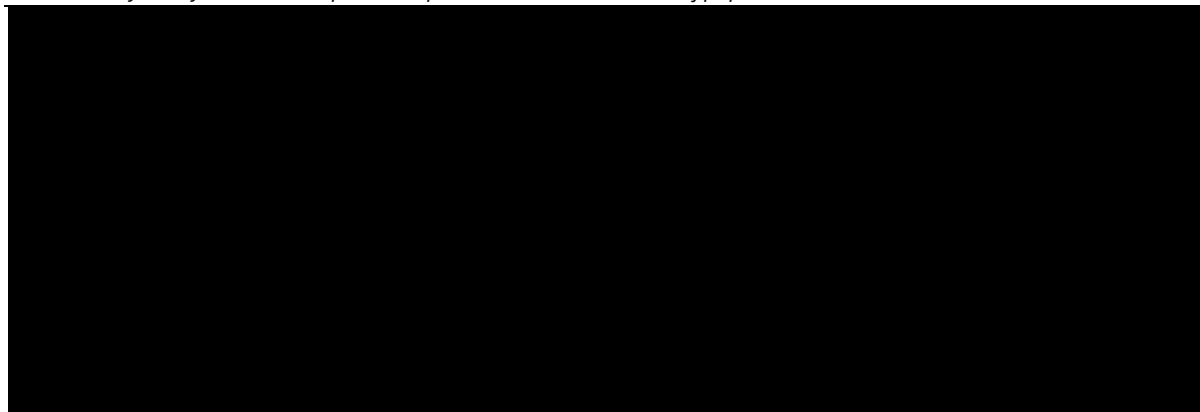
Zdroj: [8]

Obrázok 7: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov z NMA 1 v populácii 3+TF



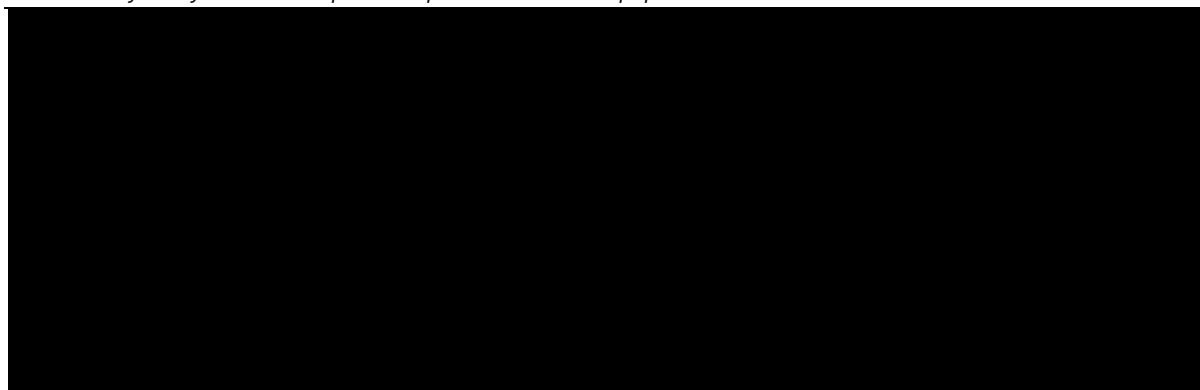
Zdroj: [8]

Obrázok 8: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov z NMA 2 v celkovej populácii



Zdroj: [8]

Obrázok 9: Výsledky ukazovateľa podiel respondérov z NMA 2 v populácii 3+TF



Zdroj: [8]

#### 4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

**MSQ v2.1** (z angl. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire, dotazník kvality života špecifickej pre migrénu) je dotazník so 14 položkami zostavený na meranie nedostatkov v kvalite života spojených s migrénou. Je rozdelený na 3 domény (obmedzenie bežných činností, znemožnenie bežných činností a emocionálne aspekty, pričom možné odpovede sú od 1 – nikdy po 5 – vždy). Vyššie výsledné skóre zodpovedá vyššej kvalite života.

**AIM-D** (z angl. Activity Impairment in Migraine Diary, denník narušenia aktivity pri migréne) je 11-položkový dotazník zameraný na ťažkosti s vykonávaním bežných činností a ťažkosti s pohybom (možné odpovede 0 – bez problémov, 1- s malými problémami, 2 – s určitými problémami, 3 – s veľkými problémami, 4 – s extrémnymi problémami, 5 – nie som schopný/á vykonať). Vyššie výsledné skóre zodpovedá väčšej záťaži ochorenia.

**HIT-6** (z angl. Headache Impact Test, test vplyvu bolesti hlavy) je 6-položkový dotazník, s výsledným skóre 36 - 78, pričom vyššie skóre zodpovedá väčšiemu vplyvu bolesti hlavy.

Dostupné výsledky kvality života preukázali oproti placebo zlepšenie so štatistickou signifikantnosťou v MSQ a AIM-D (štúdie ADVANCE, PROGRESS a ELEVATE) a HIT-6 (štúdie ADVANCE a PROGRESS). Komparatívne údaje o kvalite života nie sú k dispozícii, v NMA nebola kvalita života zahrnutá.

### 4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Ukazovatele bezpečnosti sa sledovali v 3 štúdiách uvedených v časti 4.1 a v jednej nezaslepanej randomizovanej štúdií s komparátorom SC (z angl. standard care, štandardná liečba podľa výberu lekára z možností uvedených v protokole) (Tabuľka 5).

Okrem ukazovateľov uvedených v tabuľke PICO (Tabuľka 1) bol sledovaný aj ukazovateľ nežiaduce udalosti súvisiace osobitného významu (z angl. Adverse Events of Special Interest, AESI), za ktoré sa v prípade gepantov považuje liekmi indukovaná hepatotoxicita. Sledovalo sa preto zvýšenie ALT a AST.

Tabuľka 5: Prehľad štúdií

| NTC         | Názov     | Intervencia | Komparátor | Počet pacientov | Stav     |
|-------------|-----------|-------------|------------|-----------------|----------|
| NCT03939312 | LONG TERM | ATO60       | SC         | 546:198         | ukončená |

Zdroj: [19]

## 4.4. Výsledky bezpečnosti

### Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Tabuľka 6: Naivné porovnanie výskytu AE

| Štúdia                        | ADVANCE |       | ELEVATE |       | PROGRESS |       | LONG TERM |       |
|-------------------------------|---------|-------|---------|-------|----------|-------|-----------|-------|
|                               | ATO 60  | PLA   | ATO 60  | PLA   | ATO 60   | PLA   | ATO 60    | SC    |
| Rameno                        |         |       |         |       |          |       |           |       |
| AE                            | 53,7%   | 56,8% | 51,9%   | 53,5% | 63,2%    | 49,4% | 67,0%     | 78,6% |
| TRAE                          | 19,5%   | 9,0%  | 19,9%   | 8,9%  | 17,2%    | 13,3% | 18,0%     | 36,2% |
| Úmrtia                        | 0,0%    | 0,0%  | 0,0%    | 0,0%  | 0,0%     | 0,0%  | 0,4%      | 0,0%  |
| Závažné AE                    | 0,0%    | 0,9%  | -       | -     | -        | -     | 4,4%      | 3,6%  |
| Závažné TRAE                  | 0,0%    | 0,0%  | 2,6%    | 0,0%  | 2,7%     | 1,2%  | -         | -     |
| AE vedúce k prerušeniu liečby | 2,6%    | 2,7%  | 1,9%    | 1,3%  | 3,4%     | 3,9%  | 5,7%      | 2,6%  |
| AESI *                        | 3,1%    | 6,4%  | 0,6%    | 2,6%  | 2,3%     | 5,1%  | 8,7%      | 8,4%  |

\*zvýšenie ALT alebo AST nad 1,5-násobok hornej hranice normálnej hodnoty

Zdroj: [8]

Bezpečnostný profil atogepantu je relatívne dobrý. Celkový výskyt AE v ramenách štúdií bol porovnateľný. Vo všetkých RCT štúdiách bol výskyt TRAE vyšší v ramenách ATO. Výskyt závažných TRAE alebo AE vedúcich k prerušeniu liečby bol porovnateľný. Výskyt AESI bol nižší v ramenách ATO vo všetkých RCT štúdiách a v dlhodobej otvorenej štúdiu mierne vyšší. Vo všetkých štúdiách boli najčastejšie sa vyskytujúce AE zápcha, nevoľnosť a únava. V troch RCT sa nevyskytlo žiadne úmrtie. V štúdiu LONG TERM sa vyskytli dve úmrtia v ramene ATO (príčinou jedného bola vražda a príčinou druhého syndróm toxického šoku), obe boli vyhodnotenú ako nesúvisiace s liečbou.

Výsledky bezpečnosti z NMA 1 a NMA 2 nepreukázali štatisticky významný rozdiel medzi ATO a komparátormi vo výskyte AE a miere prerušenia liečby.

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

Neboli identifikované žiadne relevantné riziká v súvislosti s administráciou a potenciálnou škodou na zdraví pacienta.

## 4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

### Interná validita

#### Štúdie ADVANCE, ELEVATE a PROGRESS

EAG v hodnotení pre NICE uvádza, že celková kvalita predložených RCT je dobrá. EAG poukázala na riziko skreslenia v analýze subpopulácií (3+TF) v štúdiu PROGRESS, pretože pacienti neboli na začiatku štúdie stratifikovaní na základe tejto charakteristiky. Celkové riziko skreslenia považuje za prijateľné [20].

#### NMA 1 a 2

Metaanalýzy predložené DR za účelom preukázania podobného účinku ATO voči komparátormi majú určité nedostatky v internej validite, vyplývajúce z rozdielov v dizajne štúdií (najmä času zberu dát). V NMA bol použitý model fixných efektov, ktorý pri veľkých rozdieloch v štúdiách generuje neistotu. Nepokladáme rozdiely v dizajne

za významné, preto sme výsledky NMA akceptovali. Výsledky v subpopulácii 3+TF sú málo robustné (majú výrazne širšie konfidenčné intervaly než v celkovej populácii) a nezahŕňajú žiadnu štúdiu s eptinezumabom.

### **Externá validita**

Externá validita predložených štúdií je dobrá. Celková populácia pacientov v štúdií ELEVATE a subpopulácie 3+TF v štúdiách ADVANCE a PROGRESS vykazujú dobrú zhodu v základných charakteristikách s predpokladanou cieľovou populáciou na Slovensku. V predložených NMA sú základné charakteristiky pacientov v zahrnutých štúdiách taktiež podobné.



## 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 komparátory?  |

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

#### 5.1.1 Popis a základné nastavenie farmako-ekonomického modelu

**Akceptujeme** predložený model typ CMA (z angl. Cost Minimization Analysis, analýza minimalizácie nákladov), na základe preukázanej podobnej klinickej účinnosti intervencie a komparátorov. DR porovnal náklady na liek Aquipta s najnižšími nákladmi za komparátor (Vyepti) v 1-ročnom horizonte a 10-ročnom horizonte s diskontáciou. Za základný scenár považujeme 1-ročný horizont. Pri chronickom ochorení a priemernom veku pacientov okolo 40-42 rokov by sme preferovali celoživotný horizont. Vzhľadom na typ analýzy, zrýchlený proces hodnotenia a pretože nepredpokladáme významné rozdiely v účinnosti a zotrvaní na liečbe, ktoré by výrazne ovplyvnili výsledok, akceptujeme 1-ročný horizont. Prípadné dopady na výsledok reportujeme ako rozdiel v 1-ročnom horizonte.

#### 5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Model nepracuje s údajmi o účinnosti a dĺžke liečby. **Akceptujeme** nezahrnutie údajov o účinnosti. Neakceptujeme nezahrnutie údajov o dĺžke liečby, model sme upravili, bližšie sa k tejto zmene vyjadrujeme v časti 5.1.7.

#### 5.1.3 Populácia

Model nepracuje s údajmi o populácii. Nastavenie **akceptujeme**.

#### 5.1.4 Klinická účinnosť

Model nepracuje s údajmi o klinickej účinnosti. Nastavenie **akceptujeme**, bol preukázaný podobný účinok voči komparátorom.

#### 5.1.5 Údaje o kvalite života

Model nepracuje s údajmi o kvalite života. Nastavenie **akceptujeme**.

#### 5.1.6 Klinická bezpečnosť

Model nepracuje s údajmi o klinickej bezpečnosti. Nastavenie **akceptujeme**, bola preukázaná podobná bezpečnosť pri komparátoroch a intervencii.

#### 5.1.7 Náklady

##### Zotrvanie na liečbe (z angl. time on treatment, TOT)

Model nepracuje s údajmi o zotrvaní na liečbe. Nastavenie **akceptujeme**.

### Jednotkové náklady na lieky

V modeli sú použité náklady na komparátory podľa ZKL k 1.8.2024. Náklady sme opravili podľa najnovšieho ZKL k 1.10.2024. Touto úpravou dôjde k zmene najlacnejšieho komparátora, voči ktorému sa porovnáva ATO v CMA z eptinezumabu na erenumab, a inkrementálne náklady sa zvýšia o 0,8-tisíc eur. Výpočet nákladov na lieky je v súlade s dávkovaním uvedeným v SPC jednotlivých liekov.

### Náklady na následnú liečbu

Model nezahŕňa náklady na následnú liečbu. Nastavenie **akceptujeme**.

### Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Model nezahŕňa náklady na odpad. Nastavenie **akceptujeme**. Vzhľadom na 1-ročný horizont a nízku ročnú mieru prerušenia nepredpokladáme významný potenciálny vplyv na výsledok.

### Ostatné náklady

Model zahŕňa jednorazové náklady na nácvik podania pri liečivách podávaných subkutánne a náklady na podanie pri liečive podávanom intravenóznou infúziou. Nastavenie **akceptujeme**.

## 5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

### 5.2.1 Výsledok základného scenára predloženého DR

Tabuľka 7: Výsledky základného scenára DR

|         | Ročné náklady na liečbu v 1. roku | Ročné náklady na liečbu v ďalších rokoch | Náklady na 10 rokov liečby nediskontované | Náklady na 10 rokov liečby diskontované |
|---------|-----------------------------------|--|---|---|
| Vyepti  | 3 615 €                           | 3 615 €                                  | 36 154 €                                  | 29 313 €                                |
| Aquipta | ■                                 | ■  | ■   | ■                                       |
| Rozdiel | ■                                 | ■  | ■   | ■                                       |

Zdroj: NIHO spracovanie na základe FEM, ktorý bol dodaný DR

### 5.2.2 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

V NIHO nastavení modelu je liečba liekom Aquipta nákladnejšia než liečba komparátormi. Liek Aquipta pri požadovanej výške úhrady nespĺňa podmienku nákladovej efektívnosti. Pre splnenie tejto podmienky výška úhrady za balenie lieku Aquipta môže byť maximálne vo výške ■ €, čo predstavuje zľavu ■ %.

Tabuľka 8: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

|         | Náklady na liečbu v 1. roku | Náklady na liečbu v ďalších rokoch | Náklady na 10 rokov liečby nediskontované | Náklady na 10 rokov liečby diskontované |
|---------|-----------------------------|------------------------------------|---|---|
| Aimovig | 2 806 €                     | 2 801 €                            | 28 019 €                                  | 22 752 €                                |
| Aquipta | ■                           | ■                                  | ■   | ■                                       |
| Rozdiel | ■                           | ■                                  | ■   | ■                                       |

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

## 5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 9: Odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty

|  |   |
|--|---|
| Miera neistoty výsledku (v NIHO nastavení) | Potreba dodatočnej zľavy z nákladovo efektívnej úhrady. Pokiaľ požadovaná úhrada je nákladovo efektívna, zľava sa vzťahuje k nej. |
| Nízka až mierna                            | Bez potreby dodatočnej zľavy  |
| Stredná                                    | Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu  |
| <b>Vysoká</b>                              | <b>Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu</b>   |
| Extrémna                                   | Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.                                      |

**Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za vysokú.** To znamená, že vnímame veľké riziko, že pri požadovanej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti. Odporúčame žiadať od DR dodatočnú zľavu z nákladovo efektívnej úhrady (nad rámec potrebnej zľavy diskutovanej v časti *Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO*). Diskusiu uvádzame nižšie:

- Predpoklad podobného účinku, na ktorom je založená analýza minimalizácie nákladov, je podložený klinickým dôkazom s nižšou kvalitou. Nie je k dispozícii priame porovnanie s komparátormi, iba NMA, ktorej výsledkom je štatisticky nesignifikantný rozdiel v účinnosti. Štatisticky nesignifikantný rozdiel nie je dôkazom podobného účinku. Numerické výsledky navyše konzistentne favorizujú GMB a FREM oproti ATO. Predpoklad podobného účinku je spojený s veľkou neistotou.

## 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 v prípade zaradenia predmetnej technológie? |

### 6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenára predloženého DR

Ako počet pacientov vhodných na liečbu liekom Aquipta DR uviedol počet pacientov s liekom Aquipta v konaní SÚKL [21], prepočítaný na počet obyvateľov SR, s penetráciou do 18 %. DR uviedol aj počet pacientov užívajúcich v súčasnosti mAb na preventívnu liečbu migrény z FER lieku Vyepti (konanie ID 28464), s penetráciou do 53 %. Výsledný počet vhodných pacientov je pri oboch výpočtoch rovnaký (pozri . Z predloženého FER nie je jasné, ktoré údaje považuje DR za smerodajné. Použiť dva rôzne výpočty s rovnakým výsledkom nepovažujeme za metodicky správny postup. DR uvádza, že počty pacientov z FER Vyepti validovala OPS FE, avšak OPS FE vo svojom hodnotení v konaní Vyepti uvádza iné čísla než FER Vyepti.

Tabuľka 10: Odhad počtu pacientov podľa DR

|                                     | 2025       | 2026       | 2027       | 2028       | 2029        |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|-------------|
| Vyepti FER                          | 1161       | 1372       | 1622       | 1917       | 2148        |
| Penetrácia                          | 22 %       | 48 %       | 53 %       | 51 %       | 51 %        |
| SÚKL Aquipta                        | 6331       | 8071       | 9811       | 11551      | 13291       |
| SÚKL Aquipta po prepočte na SR      | 3172       | 4044       | 4916       | 5788       | 6660        |
| Penetrácia                          | 8 %        | 16 %       | 17 %       | 17 %       | 17 %        |
| <b>Počet vstupujúcich pacientov</b> | <b>260</b> | <b>652</b> | <b>859</b> | <b>985</b> | <b>1105</b> |

Zdroj: [8]

Takýto predpoklad nepovažujeme za hodnoverný a počet pacientov sme neakceptovali. Vytvorili sme vlastný odhad (Tabuľka 11):

- Na základe údajov OPS FE v konaní Vyepti, kde bol použitý počet pacientov v rokoch 2020-2022 a ich medziročný nárast o 18,19 %, sme odhadli počet pacientov na liečbe MAB v rokoch 2025-2029 (1722-3971 pacientov).
- Tieto odhady sme overili s použitím dát o penetrácii a podieloch vhodných pacientov z analýzy dopadu na rozpočet v konaní o lieku Aquipta v NICE (pri použití tohto výpočtu NICE je počet pacientov užívajúcich MAB na SR 1825).
- Navýšili sme počet pacientov o 5 % (odhad NIHO), keďže predpokladáme, že určitý počet pacientov vhodných na ATO z rôznych dôvodov neužíva liečbu MAB.
- Vzhľadom na to, že ide o piaty liek, ktorý bude kategorizovaný s rovnakým IO, ako maximálnu penetráciu uvažujeme 20 % (= 100 % / 5). Dosiachnutie maximálnej penetrácie predpokladáme v 2. roku pri pacientoch v súčasnosti vhodných na liečbu (PSVL) a v 3. roku pri pacientoch v budúcnosti vhodných na liečbu (PBVL).
- Výsledné počty pacientov na liečbe sú v súlade s počtom pacientov v hodnotení OPS FE pre liek Vyepti (749 liečených v piatom roku) a výrazne nižšie než odhad DR lieku Aquipta.

Tabuľka 11: Odhad počtu pacientov podľa NIHO

|   |  | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | 2029 | 2030 |      |
|---|--|------|------|------|------|------|------|------|
| A | Odhad pacientov na liečbe mAb (OPS FE ID 28464)                            | 1457 | 1722 | 2035 | 2405 | 2843 | 3360 | 3971 |
| B | V súčasnosti na liečbe mAb   |      |      |      |      |      |      |      |
| C | V budúcnosti nasadení na mAb (rozdiel medzi dvoma nasledujúcimi rokmi v A) |      | 265  | 313  | 370  | 438  | 517  | 611  |
| D | Pacienti vhodní na liečbu, ale momentálne neužívajú (5 % z B/C)            | 73   | 13   | 16   | 19   | 22   | 26   | 31   |
| E | V súčasnosti vhodní (B+D)  | 1530 | 1530 |      |      |      |      |      |
| F | Penetrácia   |      | 10%  | 20%  |      |      |      |      |
| G | Nasadení na liečbu PSVL (E*F)  |      | 153  | 153  |      |      |      |      |
| H | V budúcnosti vhodní (C+D)  |      | 278  | 329  | 389  | 459  | 543  | 642  |
| I | Penetrácia   |      | 10%  | 15%  | 20%  | 20%  | 20%  | 20%  |
| J | Nasadení PBVL (H*I)  |      | 28   | 49   | 78   | 92   | 109  | 128  |
| K | Spolu nasadení (G+J)   |      | 181  | 202  | 78   | 92   | 109  | 128  |
| L | Pokračujúci z minulého roku (K)  |      |      | 181  | 383  | 461  | 553  | 661  |
| M | <b>Spolu na liečbe (K+L)</b>   |      | 181  | 383  | 461  | 553  | 661  | 790  |

Zdroj: [Spracovanie NIHO]

Neakceptujeme zloženie nahrádzanej liečby. V súlade s predpokladom o 5 % vhodných pacientov, ktorí momentálne neužívajú liečbu, sme rovnaký podiel zahrnuli aj do nahrádzanej liečby.

Akceptujeme použité náklady a predpokladaný dátum vstupu lieku Aquipta do Zoznamu kategorizovaných liekov (ZKL) k 1.3.2025.

## 6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty

Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky

|  | 2025      | 2026        | 2027        | 2028        | 2029        |
|--|-----------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| Počet začínajúcich pacientov                                   | 181       | 202         | 78          | 92          | 109         |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia                     | 0         | 181         | 383         | 461         | 553         |
| Počet pacientov spolu  | 181       | 383         | 461         | 553         | 661         |
| <b>Náklady na liek Aquipta pri požadovanej úhrade</b>          | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           |
| <b>Náklady na liek Aquipta pri nákladovo efektívnej úhrade</b> | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           |
| Náklady na nahrádzanú liečbu                                   | 524 138 € | 1 323 643 € | 1 591 367 € | 1 913 187 € | 2 282 813 € |
| <b>Čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>                      | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           |
| <b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>             | ■         | ■           | ■           | ■           | ■           |

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

Tabuľka 13: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

|  | 1-12 mesiacov | 13-24 mesiacov | 25-36 mesiacov |
|--|---------------|----------------|----------------|
| Počet začínajúcich pacientov                                   | 215           | 182            | 80             |
| Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia                     | 30            | 215            | 396            |
| Počet pacientov spolu  | 245           | 396            | 476            |
| <b>Náklady na liek Aquipta pri požadovanej úhrade</b>          | ■             | ■              | ■              |
| <b>Náklady na liek Aquipta pri nákladovo efektívnej úhrade</b> | ■             | ■              | ■              |
| Náklady na nahrádzanú liečbu                                   | 744 745 €     | 1 368 263 €    | 1 645 004 €    |
| <b>Čistý dopad pri požadovanej úhrade</b>                      | ■             | ■              | ■              |
| <b>Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade</b>             | ■             | ■              | ■              |

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

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

| <b>Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty</b> |   |
|--|---|
| <b>Element ID</b>  | <b>Výskumná otázka</b>  |
| <b>Etická analýza</b>  |   |
| F0010  | Aké prínosy a ujmy prináša predmetná technológia pre pacientov?   |
| 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?   |
| <b>Organizačné aspekty technológie</b>                           |   |
| G0001  | Ako ovplyvňuje predmetná technológia súčasné pracovné procesy?  |
| D0023  | Ako modifikuje predmetná technológia potrebu použitia iných technológií a využívanie zdrojov?   |
| G0007  | Aký je odhadovaný dopad na rozpočet v prípade zaradenia predmetnej technológie?   |
| 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?   |
| <b>Sociálno-pacientske aspekty technológie</b>                   |   |
| H0100  | Aké očakávania a priania majú pacienti v súvislosti s predmetnou technológiou a čo očakávajú, že od technológie získajú?  |
| D0017  | Ako je použitie predmetnej technológie hodnotné z pohľadu pacientov?  |
| H0012  | Existujú faktory, ktoré by mohli zabrániť skupine alebo osobe získať prístup k predmetnej technológii?  |
| 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 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?  |
| <b>Právne aspekty</b>  |   |
| 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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?  |

### 7.1. Etická analýza

#### Analýzy prínosu a straty na zdraví (F0010, F0011, F0104)

Na základe klinického dôkazu predpokladáme prínosy v znížení frekvencie a intenzity migrenózných záchvatov a zvýšení kvality života. Neidentifikovali sme potenciálne straty na zdraví spojené s intervenciou, bezpečnostný profil lieku Aquipta považujeme za relatívne dobrý.

#### Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia neboli zistené informácie ohľadne ohrozenia profesionálnych hodnôt v súvislosti s hodnotenou intervenciou.

### **Rovnosť (F0012, G0007)**

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

## **7.2. Organizačné aspekty**

### **Proces poskytovania zdravotnej starostlivosti (G0001, D0023, B0004, B0008)**

Vzhľadom na perorálnu formu lieku Aquipta považujeme proces poskytovania zdravotnej starostlivosti spojený s jeho užívaním za jednoduchší než u komparátorov. Subkutánne podávané komparátory vyžadujú zaučenie pacienta a je potrebné ich pred podaním uchovávať v chladničke. Infúzne podávané lieky vyžadujú dochádzanie na ambulantné podanie.

### **Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)**

Hodnotená intervencia má určené indikačné a preskripčné obmedzenie rovnaké ako komparátory. Rozhodovanie o spôsobilosti prináleží lekárovi, ktorý po splnení IO a po zvážení pacientových preferencií môže zvoliť liečbu.

## **7.3. Sociálno-pacientske aspekty**

### **Pacientske očakávania a úsudok o hodnote technológie (H0100, D0017)**

Neboli identifikované žiadne informácie o pacientskych očakávaniach.

### **Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)**

Kategorizovaním lieku Aquipta sa zlepší prístup k liečbe pre pacientov, ktorí z rôznych dôvodov nemohli užívať parenterálnu liečbu.

### **Vplyv technológie na prácu a každodenný život (D0014, D0016)**

Predpokladáme pozitívny vplyv na prácu a každodenný život pacientov. Pri znížení počtu migrenóznych dní sa zníži miera práceneschopnosti a taktiež sa zlepší sociálny život pacientov.

### **Komunikácia doktor-pacient (H0203)**

Neidentifikovali sme aspekty relevantné pre komunikáciu medzi lekárom a pacientom.

### **Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)**

Neidentifikovali sme špecifické aspekty týkajúce sa zraniteľných pacientskych skupín.



**Autori**

Mgr. Katarína Colotková  
Lucia Grajcarová, MSc.

Rola autorov: KC je prvou autorkou hodnotenia; LG je druhou autorkou hodnotenia.

**Podpora**

Klinickí odborníci: -

Pacientske organizácie: -

**Korešpondencia**

Národný inštitút pre hodnotu a technológie v zdravotníctve  
Zámocké schody 2/A, 811 01, Bratislava  
[kancelaria@niho.sk](mailto:kancelaria@niho.sk)

**Toto hodnotenie má byť citované nasledovne**

Colotková K., Grajcarová L., Palenčár M.: Liečivo atogepant (Aquipta) na profylaktickú liečbu migrény u dospelých pacientov. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL136; 2024; 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 s 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 v prípade ich zapojenia boli vyhodnotené na základe odpovedí vo formulári a sú pomenované v Apendixe.

**Vyhlásenie**

Osoby uvedené v časti Podpora nie sú spoluautormi hodnotenia a s jeho obsahom nemusia všetci súhlasiť. 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](http://www.eunetha.eu)). Bola použitá nasledujúca verzia modelu: [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/pbassets/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] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] The stages of a migraine - migraine attack. 2018. (Accessed 26 April, 2021, at <https://migrainebuddy.com/the-stages-of-a-migraine-migraine-attack/>)
- [7] Tumová I. Predstavujú CGRP monoklonálne protilátky pokrok v profylaxii migrény? *Prakt. Lekár.*,2020;10(1-2):7-12.
- [8] DR; Žiadosť o kategorizáciu lieku Aquipta a jej prílohy; ID 35001; dostupné z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35001> a neverejnej časti portálu kategorizácie MZ SR;
- [9] EMA; SPC lieku Aquipta; dostupné 09/25024 z [https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aquipta-epar-product-information\\_sk.pdf](https://www.ema.europa.eu/sk/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_sk.pdf)
- [10] EMA; SPC lieku Aquipta <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/aquipta>
- [11] MZ SR; Zoznam kategorizovaných liekov 09/2024; <https://www.health.gov.sk/Clanok?lieky202409>
- [12] Clinicaltrials.gov; štúdia ADVANCE; použité v 09/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03777059>
- [13] Clinicaltrials.gov; štúdia PROGRESS; použité v 09/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137>
- [14] Clinicaltrials.gov; štúdia ELEVATE; použité v 09/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04740827>
- [15] štúdia ADVANCE: Ailani J, Lipton RB, Goadsby PJ, Guo H, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM; ADVANCE Study Group. Atogepant for the Preventive Treatment of Migraine. *N Engl J Med.* 2021 Aug 19;385(8):695-706. doi: 10.1056/NEJMoa2035908. PMID: 34407343.
- [16] štúdia ELEVATE: Tassorelli C, Nagy K, Pozo-Rosich P, Lanteri-Minet M, Sacco S, Nežádal T, Guo H, De Abreu Ferreira R, Forero G, Trugman JM. Safety and efficacy of atogepant for the preventive treatment of episodic migraine in adults for whom conventional oral preventive treatments have failed (ELEVATE): a randomised, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2024 Apr;23(4):382-392. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00025-5. Epub 2024 Feb 13. PMID: 38364831.
- [17] štúdia PROGRESS: Pozo-Rosich P, Ailani J, Ashina M, Goadsby PJ, Lipton RB, Reuter U, Guo H, Schwefel B, Lu K, Boinpally R, Miceli R, De Abreu Ferreira R, McCusker E, Yu SY, Severt L, Finnegan M, Trugman JM. Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023 Sep 2;402(10404):775-785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01049-8. Epub 2023 Jul 26. Erratum in: *Lancet.* 2023 Sep 2;402(10404):774. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01812-3. Erratum in: *Lancet.* 2023 Oct 14;402(10410):1328. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02236-5. PMID: 37516125.
- [18] štúdia LONG TERM: Ashina M, Tepper SJ, Reuter U, Blumenfeld AM, Hutchinson S, Xia J, Miceli R, Severt L, Finnegan M, Trugman JM. Once-daily oral atogepant for the long-term preventive treatment of migraine: Findings from a multicenter, randomized, open-label, phase 3 trial. *Headache.* 2023 Jan;63(1):79-88. doi: 10.1111/head.14439. Epub 2023 Jan 18. Erratum in: *Headache.* 2024 Mar;64(3):329. doi: 10.1111/head.14691. PMID: 36651532; PMCID: PMC10107835.
- [19] Clinicaltrials.gov; štúdia LONGTERM; použité v 09/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03939312>
- [20] NICE; Atogepant for preventing migraine; TA 973; Committee papers; použité v 09/2024; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta973/evidence/committee-papers-pdf-13423870765>

---

21] SÚKL: Hodnotící zpráva o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku AQUIPTA, Správní řízení sp. zn. SUKLS304891/2023; použité v 09/2024 z [https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp\\_spis&\\_idspis=764836347](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=764836347)

## **9. Apendix**

### **9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami**

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani žiadna patientska organizácia.

### **9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie**

V priebehu hodnotenia nebola uskutočnená žiadna komunikácia s držiteľom rozhodnutia.