

Liečivo erenumab (Aimovig) na profylaktickú liečbu migrény u dospelých pacientov po zlyhaní aspoň troch profylaktických liečob

Hodnotenie zdravotníckej technológie

Zrýchlené hodnotenie lieku

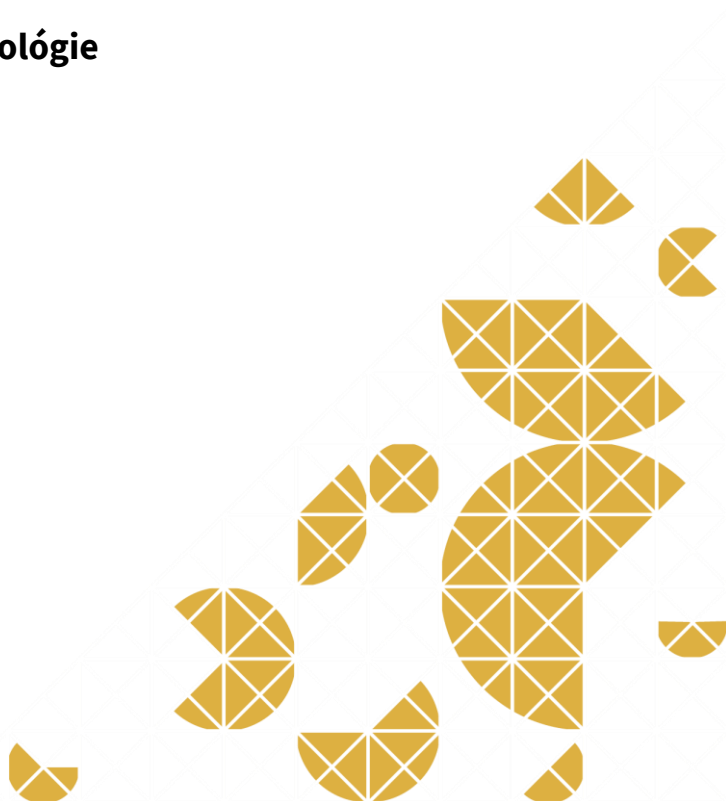
Číslo žiadosti:
31286

ATC skupina:
N02CD01

ŠÚKL kód:
1557D

Publikované dňa:
5.2.2025

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: ZHL100

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	20
4.4. Výsledky bezpečnosti	20
4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu	22
5. Hodnotenie nákladovej efektívnosti	23
5.1. Hodnotenie vstupov a fungovania predloženého farmako-ekonomického modelu (E0012, E0013)	23
5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)	24
5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)	25
6. Hodnotenie dopadu na rozpočet	26
6.1. Vyjadrenie NIHO k adekvátnosti základného scenáru predloženého DR	26
6.2. Projektovaný dopad na rozpočet podľa NIHO a miera neistoty	27
7. Etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty	28
7.1. Etická analýza	28
7.2. Organizačné aspekty	29
7.3. Sociálno-pacientske aspekty	29
7.4. Právne aspekty	29
8. Zdroje	31
9. Apendix	32
9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami	32
9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie	32

Tabuľky

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá	9
Tabuľka 2: Vývoj cien a úhrad v relevantnom období	17
Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií	18
Tabuľka 4: Prehľad publikácií predložených ako klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti ERE voči komparátorom	18
Tabuľka 5: Výsledky štúdií LIBERTY a 20120295 v ukazovateli podiel respondérov	19
Tabuľka 6: Výsledky štúdií LIBERTY a 20120295 v ukazovateli MMD	19
Tabuľka 7: Výsledky pre ukazovatele podiel respondérov a MMD voči komparátorom z NMA Soni et al	19

Tabuľka 8: Porovnanie bezpečnosti z NMA Soni et al.....	21
Tabuľka 9: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO	24
Tabuľka 10: odporúčanie dodatočnej zľavy podľa miery neistoty.....	25
Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky	26
Tabuľka 12: Odhadované dopady na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na roky	27
Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia	27

Obrázky

Obrázok 1: Fázy záchvatu migrény	15
Obrázok 2: Výsledky kvality života v štúdiu LIBERTY	20
Obrázok 3: Prehľad nežiaducich udalostí v štúdiu LIBERTY	20
Obrázok 4: Výsledky bezpečnosti v štúdiu 20120295.....	21

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
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	farmakoeconomický rozbor
FREM	fremanezumab
GBD	Global Burden of Disease, angl. globálna záťaž chorobou
GMB	galkanezumab
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
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 zvýšenie úhrady zdravotnej poisťovne za liek Aimovig v indikácii na profylaktickú liečbu migrény u dospelých pacientov po zlyhaní aspoň troch profylaktických liečob.

Odporúčame Ministerstvu zdravotníctva Slovenskej republiky (MZ SR) prehodnotiť lieky Emgality a Ajovy.

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:
 - **erenumab (ERE)**
- Komparátorom je:
 - **erenumab (ERE)** V NIHO považujeme za komparátor aj samotnú intervenciu, pretože predpokladáme, že vzhľadom na to, že je už v tejto indikácii kategorizovaná, tak v praxi by bola najviac nahrádzanou liečbou. Pacienti, ktorí dnes užívajú ERE budú po navýšení úhrady užívať predovšetkým ERE.
 - **galkanezumab (GMB)**
 - **fremanezumab (FREM)**

Klinický dôkaz a jeho limitácie

Klinickú účinnosť ERE považujeme pre účely tohoto hodnotenia za podobnú, ako majú komparátory.

- **V porovnaní s komparátormi predpokladáme podobnú účinnosť ERE** na základe NMA Soni et al, v ktorej boli medzi liečbami zistené štatisticky nesignifikantné rozdiely v účinnosti. **ERE preukázal prínos v liečbe pacientov s migrénou v porovnaní s placebom (PLA).** Prínos bol preukázaný na základe klinických štúdií LIBERTY a 20120295.
- **V NMA Soni et al boli v ukazovateli počet dní s migrénou za mesiac (MMD, z angl. Monthly Migraine Days) zistené štatisticky nesignifikantné rozdiely:** 0,41 (95 % CI -2,18 až 2,94) voči EPTI, -0,18 (95 % CI -2,87 až 2,26) voči FREM a 0,52 (95 % CI -2,24 až 3,54) voči GMB.
V ukazovateli MMD bol ERE štatisticky signifikantne lepší oproti PLA. Bolo pozorované zlepšenie o 1,59 dňa (95 % CI -2,67 až -0,51) v štúdiu LIBERTY a 2,45 dňa (95 % CI -3,51 až -1,38) v štúdiu 20120295.
- **V NMA Soni et al bol OR (pomer šancí, z angl. Odds Ratio) pre podiel respondérov štatisticky nesignifikantný pre všetky komparátory: 0,88 (95 % CrI 0,11 až 6,07) voči EPTI, 1,38 (95 % CrI 0,15 až 13,75) voči FREM a 0,92 (95 % CrI 0,09 až 8,78) voči GMB.**
V ukazovateli podiel respondérov dosiahol ERE voči PLA štatisticky signifikantné zlepšenie. OR bol 2,73 (95 % CI 1,43 – 5,19) v štúdiu LIBERTY a 2,34 (95 % CI 1,56 – 3,51) v štúdiu 20120295.
- **DR nepredložil dáta o kvalite života ERE voči komparátorom.** V štúdiu 20120295 a v NMA Soni et al sa kvalita života neporovnávala. Zlepšenie kvality života pri liečbe ERE voči PLA bolo v štúdiu LIBERTY štatisticky a klinicky významné.
- **Bezpečnosť** liečby ERE považujeme za podobnú ako bezpečnosť komparátorov. V porovnaní s komparátormi v NMA boli zistené štatisticky nesignifikantné rozdiely vo výskyte AE. Výskyt nežiaducich udalostí (AE z angl. adverse events) bol 55 % pri ERE vs 54 % pri PLA v štúdiu LIBERTY a 47 % pri ERE vs 39 % pri PLA v štúdiu 20120295. Výskyt závažných AE bol 2 % vs 1 % v štúdiu LIBERTY a 1 % vs 2% v štúdiu 20120295.

- **Validitu predložených štúdií považujeme za dobrú. Predpoklad podobného účinku je však spojený s neistotou, keďže štatisticky nesignifikančný rozdiel nie je možné považovať za dôkaz podobného účinku.** Numerické výsledky naznačujú lepšiu účinnosť ERE oproti GMB, ale horšiu účinnosť oproti FREM v oboch reportovaných ukazovateľoch účinnosti.

Analýza nákladovej efektívnosti a jej limitácie

Erenumab pri hodnotenej výške úhrady 272,98 € 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 držiteľa registrácie dosiahol ERE inkrementálne náklady ■■■ € oproti GMB a ■■■ € v prvom roku/■■■ € v ďalších rokoch oproti FREM. V predloženom základnom scenári sme identifikovali viacero nedostatkov, ktoré sme upravili.
- Podľa NIHO nastavenia dosahuje ERE inkrementálne náklady oproti najlacnejšiemu komparátoru (ERE so súčasnou úhradou) 886,20 €.
- **Aby liek Aimovig spĺňal kritériá nákladovej efektívnosti, úhrada za jedno balenie môže byť maximálne vo výške aktuálnej úhrady zdravotnej poisťovne 205,02 € uvedenej v ZKL, čo predstavuje zľavu 24,9 % oproti hodnotenej úhrade vo výške 272,98 €.**
- **Výsledok hodnotenia nákladovej efektívnosti je spojený s nízkou neistotou,** že v klinickej praxi nebudú splnené kritériá nákladovej efektívnosti, vzhľadom na potrebné splnenie nákladovej efektívnosti voči ERE.
- 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 zoradené podľa poradia v texte:

- Doplnenie komparátorov
- Úprava hodnotenej výšky úhrady intervencie
- Úprava úhrad komparátorov

Dopad na rozpočet

- **Odhadujeme sumárnu úhradu VZP (verejného zdravotného poistenia) za liečbu liekom Aimovig pri nákladovo efektívnej úhrade v tretí rok od zmeny charakteristík skupiny lieku Aimovig vo výške 1,4 mil. € a čistý dopad zmeny charakteristík skupiny lieku Aimovig vo výške 0€.** Odhad dopadu na rozpočet je spojený s nízkou neistotou.

Odôvodnenie odporúčania prehodnotiť komparátory:

Z pohľadu nákladovej efektívnosti nie je možné odporučiť vyhovieť žiadosti o zvýšenie úhrady, keďže by sa jednalo o zvyšovanie nákladov pri rovnakom účinku a nemá teda z pohľadu systému VZP opodstatnenie. Je však zrejmé, že pri zaraďovaní jednotlivých liekov do ZKL nebolo zo stany MZ SR vo všetkých prípadoch postupované rovnako a výsledkom je nekonzistentnosť v ÚZP jednotlivých liekov v danej indikácii v ZKL. Riešenie tejto situácie by malo spočívať v prehodnotení a úprave úhrad komparátorov FREM a GMB namiesto zvyšovania úhrady intervencie ERE.

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 zaoštvaniu 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	20.12.2023
Rozhodujúce začatie plynutia lehoty na vydanie rozhodnutia vo veci kategorizácie	21.12.2023
Začiatok NIHO hodnotenia	01.08.2024 ¹
Vydanie NIHO hodnotenia	5.2.2025
Celkové trvanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	189 dní
Trvanie od rozhodujúceho začiatku plynutia lehoty po vydanie hodnotenia (zohľadňuje prerušenia)	413 dní

¹ Zákonom 175/2024 Z. z. vznikla NIHO povinnosť od 1.8.2024 hodnotiť všetky žiadosti o kategorizáciu, vrátane dovtedy nerozhodnutých žiadostí.

1. Predmet hodnotenia

1.1. Výskumné otázky

1. Aká je účinnosť a bezpečnosť liečiva erenumab 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 erenumab zákonné kritériá nákladovej efektívnosti?
3. Aké sú ďalšie relevantné etické, organizačné, sociálno-pacientske a právne aspekty týkajúce sa potenciálnej úhrady liečiva erenumab?

1.2. Inklúzne kritériá

Inklúzne kritériá relevantných klinických štúdií sú sumarizované v tabuľke nižšie.

Tabuľka 1: PICO – Inklúzne kritériá

<p>Populácia (z angl. Population)</p>	<p>Diagnóza</p> <ul style="list-style-type: none"> • Migréna • MKCH-101: G43. <p>Populácia podľa EMA²</p> <ul style="list-style-type: none"> • dospelí, ktorí majú najmenej 4 dni s migrénou v mesiaci. <p>Populácia, pre ktorú DR požaduje úhradu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hradená liečba sa môže indikovať na profylaxiu migrény u dospelých pacientov, ktorí majú minimálne 8 dní migrény za mesiac pri splnení nasledujúcich kritérií: <ol style="list-style-type: none"> 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 erenumabu nedosiahne redukcia počtu migrenózných dní o aspoň 50 % v porovnaní so stavom pred začatím liečby erenumabom, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. • 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 erenumabom, ďalšia liečba nie je hradenou liečbou. <p>Hradená liečba podlieha predchádzajúcemu súhlasu zdravotnej poisťovne. Preskripčné obmedzenie: NEU</p>
<p>Intervencia (z angl. Intervention)</p>	<p>Erenumab</p>
<p>Komparátor (z angl. Control)</p>	<p>Erenumab Fremanezumab Galkanezumab</p>
<p>Ukazovatele (z angl. Outcomes)</p>	
<p>Klinická účinnosť</p>	<p>Mortalita</p> <ul style="list-style-type: none"> • OS (z angl. overall survival; celkové prežívanie)

² EMA z angl. European Medicines Agency – Európska lieková agentúra.

	<p>Morbidita</p> <ul style="list-style-type: none"> • MMD (z angl. Monthly Migraine Days; počet dní s migrénou za mesiac) • Podiel respondérov (podiel pacientov so znížením MMD aspoň o 50 %) <p>Kvalita života</p> <ul style="list-style-type: none"> • HRQoL (z angl. health-related quality of life) meraná cez dotazník EQ-5D³ a dotazníky špecifické pre ochorenie
Bezpečnosť	<p>Frekvencia výskytu závažných nežiaducich udalostí:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Závažné nežiaduce udalosti (z angl. serious adverse events) • Nežiaduce udalosti stupňa 3, 4, 5 (z angl. severe adverse events) <p>Nežiaduce udalosti stupňa 1 a 2 Množstvo pacientov, ktorí predčasne ukončili liečbu</p>
Dizajn štúdií (z angl. Study design)	
Klinická účinnosť	<p>Randomizované kontrolované štúdie (RCTs) a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Ak nie sú dostupné, tak ďalšie dáta podľa hierarchie dôkazov EBM</p>
Bezpečnosť	<p>RCTs a metaanalýzy z nich ak nie sú dostupné, tak: Prospektívne nerandomizované kontrolované štúdie Nepriame porovnania zachovávajúce kauzalitu Prospektívne observačné štúdie Jednoramenné štúdie</p>
Ekonomické hodnotenie	<p>Podklady DR k ekonomickému hodnoteniu (farmako-ekonomický rozbor, model, model dopadu na rozpočet a pod.) a ďalšie zdroje</p>
Etické, organizačné, sociálnopacientské a právne aspekty	<p>Vstupy od zástupcov pacientov a odborníkov a z výsledkov hodnotenia.</p>

³ [EQ-5D](#) je dotazník kvality života v súvislosti so zdravím vytvorený skupinou EuroQol (z angl. Euro Quality of Life). Dotazník obsahuje 5 zdravotných domén (mobilita, sebestačnosť, bežné aktivity, bolesť/diskomfort a úzkosť/depresia). Pacient hodnotí číselne stupeň závažnosti príznakov pomocou trojstupňovej (3L) alebo päťstupňovej (5L) škály odpovedí, výsledkom je päťciferný kód.

2. Metóda

Vysvetlenie k zrýchlenému hodnoteniu:

Toto hodnotenie nie je štandardným hodnotením NIHO. Jedná sa 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 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 EHF⁴ a EAN⁵.
- Ručné vyhľadávanie klinických štúdií a meta-analýz v medicínskych databázach (ClinicalTrials.gov a PubMed).
- Hodnotenia NIHO č. ZHL136.
- Hodnotenia zahraničných HTA inštitúcií (NICE⁶)
- 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 16.12.2024 zverejnené oznámenie o hodnotení na webovej stránke NIHO. Termín pre zaslanie vstupu do hodnotenia bol 3.1.2025. Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani pacientska organizácia.

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?

⁴ EHF z angl. European Headache Federation

⁵ EAN z angl. European Academy of Neurology

⁶ NICE z angl. 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 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 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. 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 vyčiernením 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? 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 [1,2]

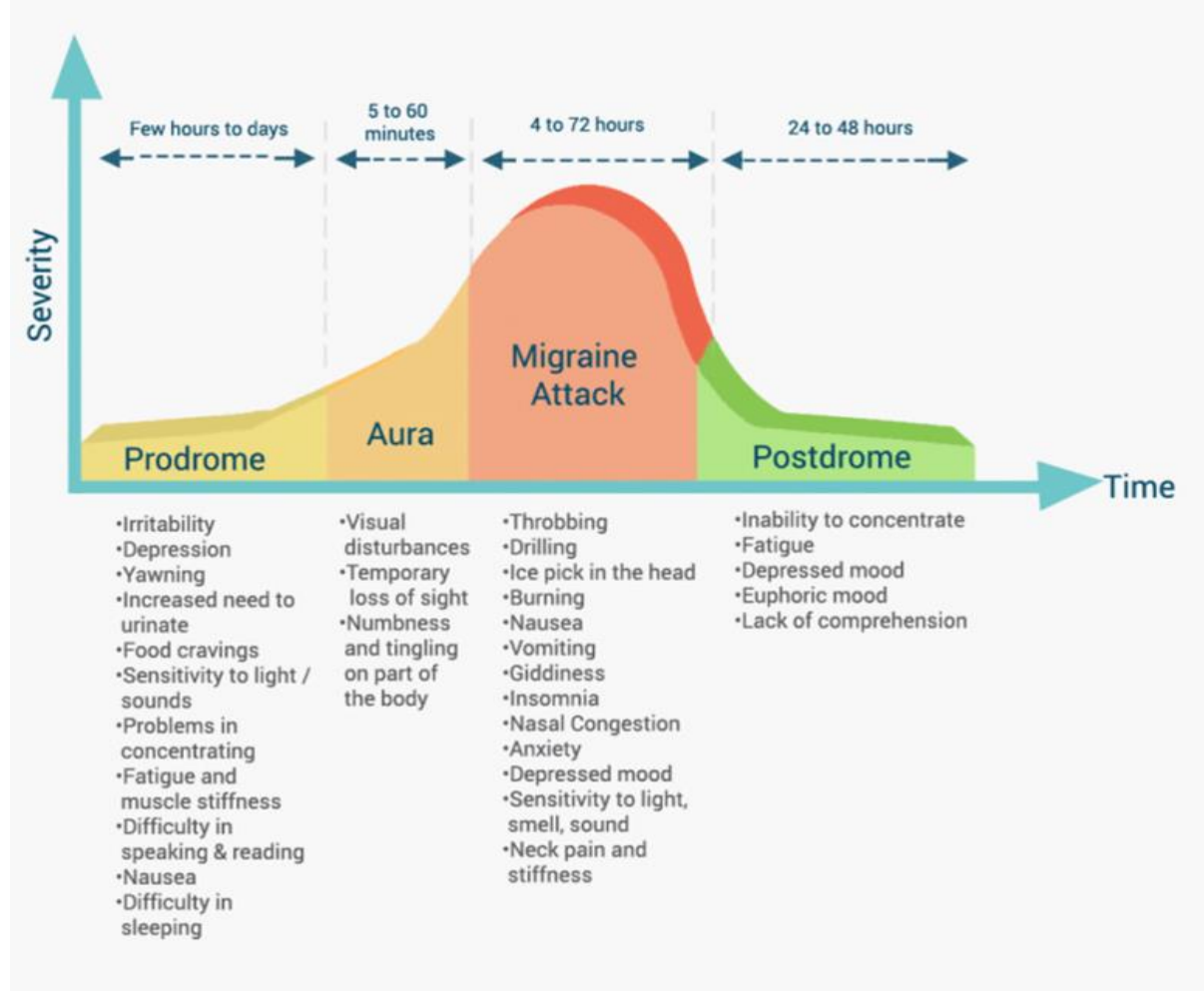
Podľa štúdie Global Burden of Disease (GBD) 2019 je migréna celosvetovo druhou najčastejšou príčinou rokov života so zdravotným postihnutím (YLD; Years Lived with Disability), hneď po bolestiach chrbta [1]. Migréna je napriek svojmu rozšíreniu stále poddiagnostikovaná a z toho dôvodu aj nedostatočne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

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 zrkavý - 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: [4]

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) [3,5].

3.4. Opis intervencie (B0001)

Erenumab je humánna monoklonálna protilátka proti receptoru CGRP. Blokovaním tohto receptora má predchádzať aktivácii tejto dráhy a tým aj vzniku migrenózneho záchvatu. Podáva sa subkutánne 1x za mesiac v dávke 70 mg alebo 140 mg.

3.5. Registrácia technológie (A0020)

Erenumab je v EMA registrovaný od 08/2018 v indikácii na profylaxiu migrény u dospelých, ktorí majú aspoň 4 dni s migrénou za mesiac.

3.6. Stav kategorizácie na Slovensku (A0020)

Na Slovensku je v súčasnosti kategorizovaný v predmetnej indikácii erenumab v balení 140 mg, pričom výška úhrady zdravotnej poisťovne je 205,02 € a maximálna cena v lekárni je vo výške 272,98 €.

3.7. Požadované podmienky úhrady (A0001, A0007)

DR v zmenovej žiadosti navrhuje úhradu vo výške ■■■ €. Výška úhrady presahuje maximálnu cenu v aktuálnom ZKL, pretože žiadosť bola podávaná v 12/2023, odkedy došlo k zníženiu maximálnych cien a úhrad ERE (a tiež GMB a FREM) v súvislosti s referencovaním a revíziou úhrad.

- V čase podania žiadosti bola maximálna cena v lekárni vo výške 369,40 € a úhrada ZP 277,42 € (s doplatkom pacienta 91,98 €). DR požiadala o zvýšenie úhrady na ■■■ €, čím by sa znížil doplatok pacienta na ■■■ €. Na základe informácií od pacientov a lekární DR doplatok v lekárni pacientom kompenzoval, pacienti tak za liek Aimovig platili menej než bol doplatok uvedený v ZKL.
- MZ SR v pravidelnom konaní vo veci porovnávania úradne určených cien znížilo maximálnu cenu lieku na 285,98 €. Následne prebehla revízia úhrad, pri ktorej bola upravená výška úhrady podľa pôvodného podielu doplatku na maximálnej cene na 214,76 € (s doplatkom pacienta 71,22 €).
- Od 1/2025 sa zmenila DPH, čím sa maximálna cena znížila na 272,98 € a úhrada na 205,20 € (s doplatkom pacienta 67,96 €). Po kompenzácii doplatku pacient podľa našich informácií v lekárni momentálne zaplatí približne 39 €.
- Aktuálna maximálna cena 272,98 € je nižšia než úhrada, ktorú DR požaduje vo svojej žiadosti.

Vývoj cien v období 12/2023 – 1/2025 uvádzame v tabuľke (Tabuľka 2).

Pri hodnotení žiadosti sme preto predpokladali najvyššiu možnú úhradu, teda úhradu vo výške maximálnej ceny (bez doplatku pacienta). Hodnotená úhrada predstavuje 272,98 €.

Tabuľka 2: Vývoj cien a úhrad v relevantnom období

ZKL	12/2023	08/2024	10/2024	01/2025
pozn.	v čase podania žiadosti	po znížení ceny (referencovanie)	po znížení úhrady (revízia)	po zmene DPH
cena	369,40	285,98	285,98	272,98
úhrada	277,42	277,42	214,76	205,02
doplatok pacienta	91,98	8,56	71,22	67,96
ÚZP 2	4,954	4,954	3,835	3,661

Cena – maximálna cena lieku vo verejnej lekární; úhrada – maximálna úhrada zdravotnej poisťovne podľa ZKL; ÚZP2 – úhrada zdravotnej poisťovne za 1 štandardnú dávku liečiva

Zdroj: [6]

3.8. Relevantné komparátory (B0001)

Za komparátory považujeme **erenumab (ERE)**, **galkanezumab (GMB)** a **fremanezumab (FREM)**. DR považuje za komparátory galkanezumab a fremanezumab.

Za komparátory považujeme všetky liečby, ktoré by po schválení žiadosti mohli byť nahradené hodnotenou intervenciou. Zahrnuli sme medzi komparátory všetky liečivá s rovnakou indikáciou zaradené v ZKL v čase podania žiadosti. Preto je komparátorom aj samotný erenumab s aktuálnou úhradou.

3.9. Postupy nepovažované za relevantné komparátory

Za komparátor nepovažujeme atogepant, ktorý je v rovnakej indikácii v procese kategorizácie a eptinezumab, ktorý bol zaradený do ZKL po podaní žiadosti.

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 2 a 3 u dospelých pacientov s migrénou, u ktorých bol podávaný ERE a niektorý z komparátorov. Boli nájdené štúdie jedine s PLA. Štúdie museli sledovať aspoň jeden z vybraných ukazovateľov. Kritériám zodpovedali 3 štúdie vid' Tabuľka 3.

DR v žiadosti dokazuje účinnosť ERE voči komparátorom pomocou prehľadu literatúry, výsledkov retrospektívnej štúdie a 2 nepriamych porovnaní sieťovými meta-analýzami (z angl. network meta-analysis, ďalej len NMA), ich prehľad uvádzame v tabuľke (Tabuľka 4).

Tabuľka 3: Prehľad relevantných klinických štúdií

NCT	Poznámka	Intervencia	Komparátor	Počet pacientov	Stav
NCT02456740	STRIVE	ERE140/ERE70	PLA	(319:317):319	ukončená
NCT03096834	LIBERTY	ERE140	PLA	121:125	ukončená
NCT02066415	20120295	ERE140/ERE70	PLA	(190:191):286	ukončená

ERE70 – erenumab 70 mg; ERE140 – erenumab 140 mg, PLA – placebo

Zdroj: [7,8,9]

Tabuľka 4: Prehľad publikácií predložených ako klinický dôkaz účinnosti a bezpečnosti ERE voči komparátorom

Publikácia	Typ publikácie
Sevivas H & Fresco P. Treatment of resistant chronic migraine with anti-CGRP monoclonal antibodies: a systematic review. (54)	Prehľad literatúry
Cantarelli L et al. Efficacy and Safety of Erenumab, Galkanezumab, and Fremanezumab in the Treatment of Drug-Resistant Chronic Migraine: Experience in Real Clinical Practice. (55)	Výsledky reálnej klinickej praxe (retrospektívna štúdia)
Messina R et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta-analysis. (56)	Prehľad literatúry a NMA
Soni P & Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. (57)	Prehľad literatúry a NMA

Zdroj: [10]

Z predložených RTC reportujeme štúdiu LIBERTY a štúdiu 20120295. Štúdia STRIVE má obmedzenú externú validitu, keďže boli exklúznymi kritériami vylúčení pacienti po zlyhaní viac než 2 profylaktických liečob.

Ako dôkaz o účinnosti a bezpečnosti ERE voči komparátorom reportujeme NMA Soni et al, nakoľko NMA je dôkaz s vyššou kvalitou než samotný prehľad literatúry alebo RWE (z angl. Real World Evidence – dôkaz z klinickej praxe).

Čas analýzy dát

Všetky predložené štúdie sú ukončené, pričom zaslepené sledovanie je dostupné s dĺžkou 3 mesiace a nezaslepené sledovanie v otvorenom predĺžení je s dĺžkou 1 rok. V NMA sú rovnako použité dáta z ukončených štúdií s podobnou dĺžkou sledovania. Novšie dáta nie sú dostupné.

4.2. Výsledky účinnosti

4.2.1 Mortalita (D0001)

V predložených štúdiách nebola sledovaná mortalita v rámci hodnotenia účinnosti.

4.2.2 Morbidita (D0005, D0006, D0011)

Výsledky zo štúdií LIBERTY a 20120295 (porovnanie s PLA) v ukazovateli podiel respondérov uvádzame v tabuľke (Tabuľka 5) a v ukazovateli MMD v tabuľke (Tabuľka 6). Výsledky v ukazovateľoch podiel respondérov a MMD v NMA Soni et al (porovnanie s komparátormi FREM, GMB a EPTI) uvádzame v tabuľke (Tabuľka 7).

Tabuľka 5: Výsledky štúdií LIBERTY a 20120295 v ukazovateli podiel respondérov

	ERE140	PLA	OR (95 % CI)	p
LIBERTY, n (%)	30,3%	13,7%	2,73 (1,43 - 5,19)	0,002
20120295, n (%)	41,2%	23,5%	2,34 (1,56 - 3,51)	<0,001

Zdroj: [8,9]

Tabuľka 6: Výsledky štúdií LIBERTY a 20120295 v ukazovateli MMD

	ERE140	PLA	Rozdiel (95 % CI)	p
LIBERTY (SE)	-1,75 (0,43)	-0,16 (0,41)	-1,59 (-2,67 až -0,51)	0,004
20120295 (95 % CI)	-6,63 (-7,45 až -5,8)	-4,18 (-4,86 až -3,50)	-2,45 (-3,51 až -1,38)	<0,001

Zdroj: [8,9]

Tabuľka 7: Výsledky pre ukazovatele podiel respondérov a MMD voči komparátorom z NMA Soni et al

	ERE vs. EPTI	ERE vs. FREM	ERE vs. GMB
Podiel respondérov; OR (95 % CrI)	0,88 (0,11 až 6,07)	1,38 (0,15 až 13,75)	0,92 (0,09 až 8,78)
MMD; priemerný rozdiel (95 % CI)	0,41 (-2,18 až 2,94)	-0,18 (-2,87 až 2,26)	0,52 (-2,24 až 3,54)

Zdroj: [11]

4.2.3 Kvalita života (D0012, D0013)

Obrázok 2: Výsledky kvality života v štúdiu LIBERTY

	Weeks 1-4			Weeks 5-8			Weeks 9-12		
	Erenumab adjusted mean change (SE)	Placebo adjusted mean change (SE)	Mean difference (95%CI); p value	Erenumab adjusted mean change (SE)	Placebo adjusted mean change (SE)	Mean difference (95%CI); p value	Erenumab adjusted mean change (SE)*	Placebo adjusted mean change (SE)†	Mean difference (95%CI); p value
Monthly migraine days	-1.8 (0.4)	0.1 (0.3)	-1.8 (-2.7 to -0.9); <0.001	-2.3 (0.4)	0.1 (0.4)	-2.4 (-3.4 to -1.4); <0.001	-1.8 (0.4)	-0.2 (0.4)	-1.6 (-2.7 to -0.5); 0.004
MSMDs	-1.1 (0.2)	0.3 (0.2)	-1.4 (-2.0 to -0.8); <0.001	-1.3 (0.2)	0.6 (0.3)	-1.9 (-2.6 to -1.2); <0.001	-1.3 (0.2)	0.5 (0.3)	-1.7 (-2.4 to -1.0); <0.001
MPFID									
Physical impairment	-2.4 (0.6)	1.3 (0.6)	-3.7 (-5.3 to -2.1); <0.001	-3.3 (0.6)	1.3 (0.7)	-4.6 (-6.4 to -2.9); <0.001	-1.9 (0.8)	1.6 (0.8)	-3.5 (-5.7 to -1.2); 0.003
Everyday activities	-3.5 (0.6)	0.5 (0.6)	-3.9 (-5.6 to -2.3); <0.001	-4.4 (0.6)	0.5 (0.7)	-4.9 (-6.7 to -3.2); <0.001	-3.4 (0.8)	0.6 (0.8)	-3.9 (-6.1 to -1.7); <0.001

n=119 in the erenumab group and 124 in the placebo group. A linear mixed effects model includes treatment group, baseline value, stratification factor, scheduled visit, and the interaction of treatment group with scheduled visit. Unstructured covariance matrix assumed. MSMDs=monthly acute migraine-specific medication days. MPFID=Migraine Physical Function Impact Diary. *n=118. †n=120.

Table 3: Change from baseline in monthly migraine days, MSMDs, and MPFID items in the full analysis set

Zdroj: [13]

Prínos v kvalite života ERE voči PLA reportovaný v 12 týždni v štúdiu LIBERTY bol na úrovni -3,5 bodu v doméne fyzického obmedzenia a -3,9 bodu v doméne každodenných aktivít. Na základe štúdie Kawata et al [12] je tento prínos klinicky významný.

4.3. Klinické štúdie a nepriame porovnania pre ukazovatele bezpečnosti

Bezpečnosť ERE v porovnaní s PLA bola hodnotená v oboch reportovaných klinických štúdiách a bezpečnosť v porovnaní s komparátormi v reportovanej NMA (bližšie opísané v podkapitole 4.1).

4.4. Výsledky bezpečnosti

Komparatívna bezpečnosť (C0008)

Obrázok 3: Prehľad nežiaducich udalostí v štúdiu LIBERTY

	Erenumab group (n=119)	Placebo group (n=124)
At least one adverse event*	65 (55%)	67 (54%)
Any serious adverse event	2 (2%)	1 (1%)
Any adverse event leading to treatment discontinuation	0	1 (1%)
Injection site pain	7 (6%)	7 (6%)
Back pain	5 (4%)	2 (2%)
Nasopharyngitis	5 (4%)	12 (10%)
Dizziness	3 (3%)	2 (2%)
Fatigue	3 (3%)	2 (2%)
Injection site erythema	3 (3%)	4 (3%)
Neck pain	3 (3%)	0
Upper respiratory tract infection	3 (3%)	0

Treatment-emergent adverse events recorded in at least 2% of patients in the erenumab group are included in the table. Data are n (%). If patients got the same adverse event more than once, it was counted only once. * Patients with more than one adverse event were counted only once.

Zdroj: [13]

Obrázok 4: Výsledky bezpečnosti v štúdiu 20120295

	Placebo (n=282)	Erenumab 70 mg (n=190)	Erenumab 140 mg (n=188)
Adverse events	110 (39%)	83 (44%)	88 (47%)
Serious adverse events	7 (2%)	6 (3%)	2 (1%)
Abdominal adhesions	0	0	1 (<1%)
Abdominal pain	0	0	1 (<1%)
Cartilage injury	0	0	1 (<1%)
Intervertebral disc protrusion	1 (<1%)	1 (<1%)	0
Appendicitis	0	1 (<1%)	0
Costochondritis	0	1 (<1%)	0
Fibroma	0	1 (<1%)	0
Non-cardiac chest pain	0	1 (<1%)	0
Radius fracture	0	1 (<1%)	0
Cholecystitis	1 (<1%)	0	0
Migraine	1 (<1%)	0	0
Pancreatitis	1 (<1%)	0	0
Parotitis	1 (<1%)	0	0
Urinary tract infection	1 (<1%)	0	0
Vomiting	1 (<1%)	0	0
Adverse events leading to treatment discontinuation	2 (<1%)	0	2 (1%)
Constipation	0	0	1 (<1%)
Gastro-oesophageal reflux disease	1 (<1%)	0	0
Fatigue	0	0	1 (<1%)
Panic attack	1 (<1%)	0	0
Metrorrhagia	0	0	1 (<1%)
Cough	1 (<1%)	0	0
Dyspnoea	1 (<1%)	0	0
Adverse events occurring in ≥2% of patients			
Injection-site pain	3 (1%)	7 (4%)	7 (4%)
Upper respiratory tract infection	4 (1%)	5 (3%)	6 (3%)
Nausea	7 (2%)	4 (2%)	6 (3%)
Nasopharyngitis	16 (6%)	6 (3%)	3 (2%)
Constipation	1 (<1%)	0	8 (4%)
Muscle spasms	4 (1%)	1 (<1%)	7 (4%)
Migraine	3 (1%)	3 (2%)	5 (3%)

Data are number of patients (%).

Table 3: Summary of adverse events in the placebo and erenumab groups

Zdroj: [14]

Tabuľka 8: Porovnanie bezpečnosti z NMA Soni et al

	ERE vs. FREM	ERE vs. GMB
AE	1,00	1,00
RR (95 % CrI)	(0,40 - 2,60)	(0,40 - 2,59)
AE vedúce k prerušeniu liečby	0,58	1,11
RR (95 % CrI)	(0,00 - 449,31)	(0,00 - 652,43)
SAE	2,19	3,86
RR (95 % CrI)	(0,00 - 6 459,17)	(0,00 - 8 757,17)

Zdroj: [11]

Akceptujeme predložené dôkazy o bezpečnosti ERE. V NMA neboli zistené štatisticky významné rozdiely v bezpečnosti, bezpečnosť ERE považujeme za podobnú ako pri komparátoroch. Bezpečnosť všetkých predmetných liečiv bola už hodnotená pri ich zaradení do ZKL.

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

ERE sa podáva subkutánnou injekciou, po zaškolení si ho pacient podáva sám doma. Jedna naplnená injekčná striekačka obsahuje jednu dávku, ktorá sa podá naraz. Nie je potrebné dávku deliť. Je potrebné dodržať správne podmienky skladovania (v chladničke). Komparátory GMB a FREM sa podávajú rovnako.

4.5. Diskusia k hodnoteniu klinického prínosu

Predpoklad o podobnosti účinku ERE a komparátorov GMB a FREM na základe predloženej NMA je spojený s neistotou. Numerické výsledky naznačujú, že ERE je lepší než GMB, ale horší než FREM v oboch ukazovateľoch. Výsledky nie sú štatisticky signifikantné a 95 % intervaly kredibility, resp. konfidenčné intervaly sú veľmi široké. Takéto výsledky nemožno považovať za dostatočný dôkaz podobného účinku.

Predpoklad akceptujeme s prihliadnutím na predchádzajúce hodnotenia v rovnakej indikácii v konaní lieku Vyepti (hodnotenie OPS pre FE na MZSR [15]) a lieku Aquipta (hodnotenie NIHO [16]), kde sme rovnako akceptovali tento predpoklad na základe rovnakého typu dôkazu. Taktiež medzinárodné odporúčania uvádzajú túto skupinu liekov súhrnne a ani jeden z nich nie je v odporúčaní preferovaný.

Interná validita

Štúdie LIBERTY a 20120295

Interná validita predložených štúdií je dobrá. ERG v hodnotení pre NICE [17] uviedla, že riziko skreslenia je nízke. Limitáciou je krátke trvanie zaslepených častí štúdií.

NMA Soni et al.

NMA bola vykonaná s použitím modelu náhodných efektov. Zahrnuté štúdie mali krátke trvanie a boli kontrolované placebom, čo môže znížiť ich validitu.

Externá validita

Externá validita štúdií je akceptovateľná. Populácia v zahrnutej štúdii LIBERTY zodpovedá predpokladanej cieľovej populácii na Slovensku s epizodickou migrénou. Populácia v štúdii 20120295 s chronickou migrénou bola iba z menšej časti po zlyhaní 3 liečob, preto je jej externá validita nižšia.

NMA Soni et al

Porovnanie účinnosti a bezpečnosti v NMA nebolo vykonané samostatne v populáciách pacientov po zlyhaní určitého počtu liečob, čo znižuje externú validitu.

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

DR predložil v žiadosti analýzu minimalizácie nákladov (CMA, z angl. Cost-Minimization Analysis) na základe predpokladu o podobnej účinnosti a bezpečnosti hodnotenej intervencie a komparátorov. Bola vykonaná analýza voči komparátorom GMB a FREM. V súlade s diskusiou v časti 3.8 sme do analýzy doplnili komparátor ERE s aktuálnou výškou úhrady.

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.2 Zdroje údajov o účinnosti a dĺžke liečby

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.3 Populácia

Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.4 Klinická účinnosť

Vzhľadom na typ predloženej analýzy nie sú použité údaje o klinickej účinnosti. Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.5 Údaje o kvalite života

Vzhľadom na typ predloženej analýzy nie sú použité údaje o kvalite života. Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.6 Klinická bezpečnosť

Vzhľadom na typ predloženej analýzy nie sú použité údaje o bezpečnosti. Akceptujeme predložené nastavenie DR. Nezistili sme v ňom nedostatky, ktoré by mali relevantný vplyv na výsledok.

5.1.7 Náklady

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

Zotrvanie na liečbe nebolo modelované. Podľa údajov uvedených v modeli BIA je zotrvanie na liečbe pri komparátoroch vyššie než pri intervencii a teda jeho nezpracovanie považujeme za konzervatívne nastavenie a akceptujeme predložené nastavenie DR.

Jednotkové náklady na lieky

Boli zahrnuté náklady na komparátory FREM a GMB podľa ZKL 12/2023. Dávkovanie liečiv je v súlade s SPC.

Neakceptujeme použité náklady. Výšku úhrady za jednotlivé liečivá sme upravili podľa ZKL 01/2025. Požadovanú úhradu za ERE sme upravili v súlade s diskusiou v časti 3.7 na hodnotenú úhradu 272,98 €.

Náklady na následnú liečbu

Neboli zahrnuté náklady na následnú liečbu. Akceptujeme predložené nastavenie DR.

Zahrnutie odpadu (z angl. wastage)

Neboli zahrnuté náklady na odpad. Akceptujeme s neistotou predložené nastavenie DR.

Ostatné náklady

Boli zahrnuté náklady na nácvik domáceho podania pre ERE, GMB a FREM. Nastavenie akceptujeme.

5.2. Hodnotenie výsledkov farmako-ekonomického modelu (E0006)

5.2.1 Výsledok nákladovej efektívnosti podľa NIHO

Ako vyplýva z tabuľky nižšie, náklady na ERE nie sú v NIHO nastavení nižšie než náklady na komparátory a preto nie je nákladovo efektívny pri hodnotenej úhrade.

Aby liek Aimovig bol nákladovo efektívny podľa § 7 odsek 2 zákona 363/2011 Z. z., úhrada za balenie môže byť maximálne vo výške 205,02 €, teda vo výške maximálnej úhrady v aktuálnom ZKL, čo predstavuje zľavu 24,9 % oproti hodnotenej úhrade vo výške 272,98 €.

Tabuľka 9: Výsledky ekonomického modelu podľa NIHO

	Náklady na liečbu v 1. roku	Rozdiel v nákladoch v 1. roku	Náklady na liečbu v ďalších rokoch	Rozdiel v nákladoch v ďalších rokoch
Aimovig 1x1 ml/140 mg (1557D) – erenumab	3 564,39 €	-	3 559,66 €	-
Emgality 1x1 ml/120 mg (0561D) – galkanezumab	3 899,66 €	-335,27 €	3 595,32 €	-35,66 €
AJOVY 1x1,5 ml/225 mg - striekačka (1179D) – fremanezumab	4 058,33 €	-493,94 €	4 053,60 €	-493,94 €
AJOVY 1x1,5 ml/225 mg - pero (3332D) - fremanezumab	4 058,33 €	-493,94 €	4 053,60 €	-493,94 €
Aimovig 1x1 ml/140 mg (1557D) so súčasnou ÚZP - erenumab	2 678,19 €	886,20 €	2 673,46 €	886,20 €

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

5.3. Analýza citlivosti a neistota výsledku (G0007)

Tabuľka 10: 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
Vysoká	Odporúčame požadovať dodatočnú zľavu
Extrémna	Kategorizovanie neodporúčame pokiaľ nebude v podmienkach MEA dostatočne adresovaná neistota.

Neistotu spojenú s výsledkom nákladovej efektívnosti považujeme za nízku. To znamená, že vnímame nízke riziko, že ani pri uvedenej NIHO nákladovo efektívnej úhrade nebudú v praxi splnené kritériá nákladovej efektívnosti.

- Pri CMA je základným predpokladom rovnaký účinok porovnávaných intervencií. Keďže v NIHO nastavení porovnáваме ERE voči ERE, predpoklad rovnakého účinku je splnený. Neistota, ktorá by vyplýva z nízkej kvality klinického dôkazu non-inferiority voči FREM a GMB, v tomto prípade nie je relevantná.
- Do CMA neboli zahrnuté náklady na nespotrebované časti balenia. Nepredpokladáme významný vplyv na výsledok.

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 scenáru predloženého DR

Akceptujeme spôsob odvodu predpokladaného počtu nových pacientov pre Aimovig navrhovaný DR. Počet nových pacientov je odvodený z predpokladaného počtu pacientov na liečbe všetkými mAb v budúcich rokoch a podielov na trhu za rok 2022.

Predpokladaný počet pacientov na liečbe všetkými mAb sme upravili v súlade s hodnotením lieku Aquipta. Náklady na komparátory sme upravili podľa ZKL k 01/2025. Požadovanú výšku úhrady sme upravili v súlade s nastavením v CMA a diskusiou v časti 3.7 na hodnotenú úhradu 272,98 €.

V súlade s nastavením v CMA a v súlade s predpokladom o podobnosti účinku porovnávaných liečob sme nezahrnuli mieru prerušenia liečby. Dátum zmeny úhrady v ZKL sme upravili na 5/2025.

V tabuľke (Tabuľka 11) uvádzame dopad na rozpočet podľa DR. Vzhľadom na zmeny v ZKL od podania žiadosti (referencovanie cien, revízia úhrad a zmena DPH) tento odhad nepovažujeme za relevantný, uvádzame ho informatívne. Pri výpočte tohto dopadu na rozpočet bola použitá pôvodná požadovaná výška úhrady pre Aimovig ■■■ € (v čase podania žiadosti bola výška konečnej ceny 369,40 €) a výšky úhrad pre lieky zahrnuté v nahrádzanej liečbe podľa ZKL k 12/2023.

Tabuľka 11: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa DR, rozpočítané na roky

	2024	2025	2026	2027	2028
Noví liečení pacienti za rok	15	95	125	144	159
Pokračujúci	295	298	327	362	403
Celkový počet pacientov	310	393	452	506	562
Náklady na Aimovig pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Náklady na nahrádzanú liečbu (ZKL 12/2023)	274 020 €	1 162 303 €	1 292 425 €	1 445 615 €	1 614 349 €
Čistý dopad pri požadovanej úhrade	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■

Zdroj: [10]

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 nových pacientov	40	95	125	144	159
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	321	336	431	556	700
Spolu pacientov	361	431	556	700	859
Náklady na Aimovig pri hodnotenej úhrade	642 190 €	1 368 995 €	1 770 548 €	2 255 634 €	2 796 953 €
Náklady na Aimovig pri nákladovo efektívnej úhrade*	566 265 €	1 012 799 €	1 287 526 €	1 609 202 €	1 953 636 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	573 391 €	1 040 040 €	1 354 507 €	1 741 029 €	2 177 926 €
náklady na Aimovig pri súčasnej úhrade	566 265 €	1 012 799 €	1 287 526 €	1 609 202 €	1 953 636 €
náklady na ostatné lieky	7 126 €	27 241 €	66 981 €	131 827 €	224 290 €
Čistý dopad pri hodnotenej úhrade	68 799 €	328 955 €	416 041 €	514 605 €	619 027 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade*	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €

* Náklady a čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade zahŕňajú iba pacientov, ktorí by boli na liečbe Aimovig pri aktuálnej úhrade. Keďže nákladovo efektívna úhrada je rovnaká ako aktuálna úhrada, nepredpokladáme žiadne rozdiely v podieloch na trhu a pacientov na iných liečbach sme nezahrnuli.

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

Tabuľka 13: Odhadovaný dopad na rozpočet podľa NIHO, rozpočítané na obdobia

	1-12 mesiacov	13-24 mesiacov	25-36 mesiacov
Počet nových pacientov	83	119	151
Počet pacientov z predchádzajúceho obdobia	316	395	512
Spolu pacientov	399	514	663
Náklady na Aimovig pri hodnotenej úhrade	1 060 942 €	1 491 017 €	1 924 782 €
Náklady na Aimovig pri nákladovo efektívnej úhrade*	877 486 €	1 097 267 €	1 391 061 €
Náklady na nahrádzanú liečbu	890 877 €	1 135 541 €	1 476 430 €
náklady na Aimovig pri súčasnej úhrade	877 486 €	1 097 267 €	1 391 061 €
náklady na ostatné lieky	13 392 €	38 274 €	85 369 €
Čistý dopad pri hodnotenej úhrade	170 064 €	355 476 €	448 352 €
Čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade*	0 €	0 €	0 €

* Náklady a čistý dopad pri nákladovo efektívnej úhrade zahŕňajú iba pacientov, ktorí by boli na liečbe Aimovig pri aktuálnej úhrade. Keďže nákladovo efektívna úhrada je rovnaká ako aktuálna úhrada, nepredpokladáme žiadne rozdiely v podieloch na trhu a pacientov na iných liečbach sme nezahrnuli.

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
Etická analýza	
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?
Organizačné aspekty technológie	
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?
Sociálno-pacientske aspekty technológie	
H0100	Aké očakávania a prania 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?
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 a záväzné pravidlá v súvislosti s informovaním príbuzných o výsledkoch?

7.1. Etická analýza

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

Vzhľadom na to, že ERE je v súčasnosti v ZKL zaradený, neočakávame významný vplyv vyhovenia žiadosti o zmenu charakteristik v oblasti prínosu a straty na zdraví.

Profesionálne hodnoty (F0007)

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa profesionálnych hodnôt.

Rovnosť (F0012, G0007)

Hradenie erenumabu 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)

Neočakávame významný vplyv na proces poskytovania zdravotnej starostlivosti.

Rozhodovanie o spôsobilosti na liečbu (G0009)

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa rozhodovania o spôsobilosti na liečbu.

7.3. Sociálno-pacientske aspekty

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

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa pacientskych očakávaní.

Rovnosť v prístupe (H0201, H0012)

Zvýšením úhrady a tým znížením doplatku pacienta na liek Aimovig sa môže zvýšiť rovnosť v prístupe pre sociálne slabších pacientov.

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

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa vplyvu na prácu a každodenný život.

Komunikácia doktor-pacient (H0203)

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa komunikácie.

Zraniteľné pacientske skupiny (C0005, F0005)

V priebehu hodnotenia neboli identifikované relevantné aspekty týkajúce sa zraniteľných pacientskych skupín.

7.4. Právne aspekty

Navrhnutá výška úhrady v žiadosti bola vyššia než aktuálna maximálna konečná cena vychádzajúca z Európskej referenčnej ceny. Maximálnu konečnú cenu nie je možné prekročiť. Upravili sme preto výšku požadovanej úhrady na maximálnu možnú výšku, teda na 272,98 €.

Autori

Mgr. Katarína Colotková
Mgr. Nina Královič, PhD.

Rola autorov: KC je prvou autorkou hodnotenia; NK 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

Toto hodnotenie má byť citované nasledovne

Colotková K., Královič N. : Liečivo erenumab (Aimovig) na profylaktickú liečbu migrény u dospelých pacientov po zlyhaní aspoň troch profylaktických liečob. Zrýchlené hodnotenie lieku ZHL100; 2025; 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). 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] Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211.
- [2] 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.
- [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] The stages of a migraine - migraine attack. 2018. (Accessed 26 April, 2021, at <https://migrainebuddy.com/the-stages-of-a-migraine-migraine-attack/>)
- [5] Tumová I. Predstavujú CGRP monoklonálne protilátky pokrok v profylaxii migrény? Prakt. Lekár.,2020;10(1-2):7-12.
- [6] MZ SR: Zoznamy kategorizovaných liekov; použité v 12/2024; <https://www.health.gov.sk/?zoznam-kategorizovanych-liekov>
- [7] Clinicaltrials.gov; Štúdia STRIVE; použité v 12/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02456740>
- [8] Clinicaltrials.gov; Štúdia LIBERTY; použité v 12/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03096834>
- [9] Clinicaltrials.gov; Štúdia 20120295; použité v 12/2024; <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02066415>
- [10] DR; Žiadosť o zmenu charakteristík referenčnej skupiny lieku Aimovig a jej prílohy; ID 31286; dostupné z <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/31286> a neverejnej časti portálu kategorizácie MZ SR;
- [11] Soni P, Chawla E. Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis. Clin Neurol Neurosurg. 2021 Oct;209:106893. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.106893. Epub 2021 Aug 13. PMID: 34464833.
- [12] Kawata, AK et al. Development of a Responder Definition for the Migraine Physical Function Impact Diary (MPFID). Value in Health, Volume 19, Issue 7, A383 <https://doi.org/10.1016/j.jval.2016.09.211>
- [13] Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari MD, Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. Lancet. 2018 Nov 24;392(10161):2280-2287. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32534-0. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30360965.
- [14] Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes JL, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017 Jun;16(6):425-434. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30083-2. Epub 2017 Apr 28. PMID: 28460892.
- [15] MZ SR: Konanie o žiadosti o zaradenie lieku Vyepti; použité v 01/2025; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/28464>
- [16] MZ SR: Konanie o žiadosti o zaradenie lieku Aquipta; použité v 01/2025; <https://kategorizacia.mzsr.sk/Lieky/Common/Details/35001>
- [17] NICE: Erenumab for preventing migraine; Committee papers; použité v 01/2025; <https://www.nice.org.uk/guidance/ta682/evidence/appraisal-consultation-committee-papers-pdf-9021642589>

9. Apendix

9.1. Komunikácia s klinickými odborníkmi a patientskymi organizáciami

Do hodnotenia sa nezapojil žiadny odborník ani patientska organizácia.

9.2. Komunikácia s držiteľom registrácie

V priebehu hodnotenia neprebehla žiadna komunikácia s DR.