

---

## Nyilvános összefoglaló

---

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem az **Emgality 120 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött**, támogatását kéri a következő létesítésre javasolt indikációs ponton:

*„Migrén profilaxis indikációban (legalább 4 migrénes fejfájásos nap havonta), olyan epizódikus vagy krónikus migrénes betegek kezelésére, akiknél legalább két rendelkezésre álló gyógyszeres terápia kudarcot vallott, vagy akik társbetegségek, mellékhatások vagy rossz együttműködés miatt nem képesek más profilaktikus gyógyszereket használni.”*

A kérelem továbbá támogatási érték nélküli támogatási kategóriában is kéri a készítmény befogadását.

A készítmény hatóanyaga, a **N02CD02** (korábban: N02CX08) ATC-kódú **galcanezumab** jelenleg nem támogatott.

Az **Emgality 120 mg oldatos injekció előretöltött injekciós tollban, 1x** készítmény alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

*„Az Emgality a migrén profilaxisára javallott olyan felnőtteknél, akiknek legalább 4 migrénes napjuk van havonta.”*

### 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelési alternatívák

A nemzetközi szakmai szervezetek a kérelmezett indikációban béta-blokkoló, triciklikus antidepresszáns, antiepileptikum, Ca-csatorna blokkoló, angiotenzin-receptor blokkoló, szerotonin receptor antagonist, valamint egyéb (riboflavin, magnézium, Coenzim Q10) hatóanyagokat tartalmazó készítmények alkalmazását ajánlják.

A közelmúltban engedélyezett calcitonin gene-related peptide (CGRP) antagonist monoklonális antitestek új terápiás lehetőséget nyújtanak a migrén profilaxisában. Európában jelenleg három CGRP-antitest (erenumab, galcanezumab, fremanezumab) van forgalomban. A rendelkezésre álló evidenciák alapján a nemzetközi ajánlások javasolják az új kezelési mód alkalmazását.

### 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező az egészség-gazdaságtani elemzésben a BSC-t választotta komparátornak.

Indoklásában kiemelte, hogy a rendelkezésre álló bizonyítékok limitációira való tekintettel, a standard orális kezeléssel való összehasonlítás nem lehetséges.

### **A Technológia-értékelő Főosztály megjegyzései:**

A kérelmezett indikációban számos támogatott terápia elérhető, ezért a komparátorválasztás nem tekinthető teljeskörűnek.

#### 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak értékelése

##### 4.1. Terápiás hatás jellege, klinikai jelentősége

A galcanezumab hatásosságát és biztonságosságát felnőttek körében három randomizált, placebo-kontrollos, kettősvak, fázis III-as vizsgálatban értékelték. Az EVOLE-1 és EVOLVE-2 vizsgálatokba olyan epizodikus migrénben szenvedő betegeket választottak be, akik az ICHD diagnosztikus kritériumainak megfelelő (aurával járó vagy aura nélküli) migrénben szenvedtek, és havonta 4-14 migrénes napjuk volt. A REGAIN vizsgálatba olyan betegeket választottak be, akik megfeleltek a krónikus migrén ICHD kritériumainak, havonta 15 vagy annál több fejfájásos napjuk volt, amelyek közül legalább 8 migrénes jellegű volt. A betegek mindhárom vizsgálatban placebót, 120 mg/hó galcanezumabot (az első hónapban 240 mg-os kezdő telítő dózissal) vagy 240 mg/hó galcanezumabot kaptak, és lehetőségük volt arra, hogy a migrén akut kezelésére gyógyszert szedjenek. Mindhárom vizsgálatban a havonkénti migrénes napok számának a vizsgálat megkezdéséhez viszonyított teljes átlagos változása volt az elsődleges hatásossági mutató. A betegek megközelítőleg 16%-a részesült korábban már legalább 2 olyan profilaktikus kezelésben, amely nem volt megfelelően hatásos.

Az EVOLVE-1 és EVOLVE-2 vizsgálatok egy 6 hónapos, kettős vak, placebo-kontrollos kezelési időszakot foglaltak magukban. Placebóval összehasonlítva a 120 mg és a 240 mg galcanezumabbal kezelt kezelési csoportokban egyaránt statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulás mutatkozott a havonkénti migrénes napok számának átlagos változásában a kiindulási értékhez képest. Azoknál a betegeknél, akiknél kettő vagy több profilaktikus kezelés sikertelen volt, a 120 mg galcanezumab- és a placebo-kezelés közötti különbség -2,64 nap ( $p < 0,001$ ) volt, a 240 mg galcanezumab- és a placebo-kezelés közötti különbség pedig -3,04 nap ( $p < 0,001$ ) volt.

A REGAIN vizsgálat egy 3 hónapos, kettős vak, placebo-kontrollos kezelési időszakból és egy azt követő 9 hónapos, nyílt elrendezésű, kiterjesztett időszakból állt. A havonkénti migrénes napok számának átlagos változásában a kiindulási értékhez képest szignifikáns és klinikailag jelentős javulás mutatkozott mindkét kezelési kar esetében placebohoz képest. Azoknál a betegeknél, akiknél kettő vagy több profilaktikus kezelés sikertelen volt, a 120 mg galcanezumab- és a placebo-kezelés közötti különbség -4,48 nap ( $p < 0,001$ ) volt, a 240 mg galcanezumab- és a placebo-kezelés közötti különbség pedig -1,86 nap ( $p < 0,01$ ) volt.

A vizsgálatot olyan epizodikus és krónikus migrénben szenvedő betegekkkel végezték, akiknél a megelőző 10 év során 2-4 profilaktikus kezeléstípus sikertelennek bizonyult. A vizsgálat alátámasztja a korábbi migrén hatásossági vizsgálatok fő megállapításait, vagyis a galcanezumab csökkentette a havonkénti migrénes napok átlagos számát (4,1 nappal, szemben a placebo csoportnál mért 1,0 nappal,  $p < 0,0001$ ).

##### 4.2. Orvosszakmai evidenciák értékelése

A készítmény rövid távú hatásosságát és biztonságosságát epizodikus és krónikus migrén prevenciója indikációban fázis III randomizált, placebo-kontrollos, jó minőségű vizsgálatokban értékelték.

A galcanezumab és az indikációban elérhető egyéb migrén-profilaktikus kezelések között végzett direkt összehasonító vizsgálatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

#### **4.3.Orvosszakmai limitációk, valamint az elemzés alapját képező hatásossági adatok, a kérelmezett indikáció és a hazai finanszírozási környezet koherenciájának bemutatása**

A készítmény hosszú távú hatásosságáról és biztonságosságáról nem áll rendelkezésre elegendő adat.

A galcanezumab és az indikációban elérhető egyéb terápiás alternatívák relatív hatásosságra és biztonságosságra vonatkozó adatok nem állnak rendelkezésre.

A jelenleg hatályos 32/2004. (IV. 26.) ESZCSM rendelet alapján a migrénelles szerekre nem adható érték nélküli (0%), vagy emelt, indikációhoz kötött támogatás.

### **5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása**

#### **5.1.Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa**

A kérelmező teljeskörű költség-hatékonysági elemzésben mutatta be a galcanezumab összehasonlítását BSC-vel szemben 25 éves időtávon. Az elemzésben figyelembe vett populáció átlagéletkora 46 év volt. Az elemzés során használt elsődleges végpont a migrénmentes napok számának alakulása.

#### **5.2.Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai**

Négy pivotális fázis III vizsgálat (EVOLVE-1 és EVOLVE-2 EM-ben; REGAIN CM-ben; és CGAJ, 12 hónapos nyílt elrendezésű biztonságossági vizsgálat EM-ben és CM-ben) és egy fázis IIIB vizsgálat (CONQUER, terápiarezisztens betegek) szolgáltatja az elemzés alapjául szolgáló evidenciákat. BSC-re vonatkozó felhasznált adatok a CONQUER vizsgálat placebo karjából származnak. Az alkalmazott modell havi ciklusokkal számol. A havi migrénes napok átlagos havi migrénes nap körüli eloszlásának becslésére, a post-értékelési időszakban (a modell második része), paraméteres eloszlások kerültek kiválasztásra és alkalmazásra.

A CONQUER vizsgálatban gyűjtött MSQ hasznossági értékeket, EQ-5D-3L –hez illesztették az életminőség becslésére. A hasznossági értékeket minden migrénes nap gyakorisághoz megbecsülték (0-30 napig).

A modellben a következő költségekkel számoltak: sürgősségi ellátás, kórházi ellátás, háziorvosi vizit, szakorvosi vizit, migrénes napok száma, amelyeken triptán használatra kerül sor, migrénes napok száma, amelyeken acetaminophen/paracetamol használatra kerül sor, migrénes napok száma, amelyeken NSAID/Aspirin használatra kerül sor, produktivitás veszteség (társadalmi nézőpont esetén).

#### **5.3.Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése**

A vizsgált 25 éves időtávon galcanezumab terápia 0,633-mal magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a BSC terápiához képest epizodikus migrén esetén, valamint XXX-al magasabb QALY-t eredményezett és XXX Ft többletköltséggel járt a krónikus migrén esetén. A Kérelmező által kalkulált ICER értéke XXX Ft/QALY az epizodikus migrén esetén és XXX Ft/QALY a krónikus migrén esetén, így a galcanezumab inkrementális költséghatékonysági hányadosa alapesetben az egy főre jutó GDP értékének háromszorosából képzett küszöbérték alatt van mindkét populációban.

#### 5.4. Egészség-gazdaságtani elemzés limitációi

A Kérelmező bemutatta az elemzés limitációit, melyekből a hosszútávú hatásosság becslése jelenti a legnagyobb limitációt, melyet csak hosszútávú adatgyűjtéssel lehet leküzdeni.

A galcanezumab egyéb, az irányelvek alapján relevánsnak tekinthető komparátorokkal (például CGRP-gátlók) történő összevetése hiányában nem alkotható megfelelő költséghatékonysági konklúzió.

### 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

#### 6.1. Becsült betegszám

Kérelmezői becslés alapján a maximális elérhető betegszám évente 12 600 körül alakul, melyből az Emgality piaci részesedése 483, 926 és 1 363 lenne.

#### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A Kérelmező a következő éves költségekkel számolt:

Treatment Class	Treatment	Annual Dosing Frequency <sup>1</sup>	Total Annual Cost – Payer perspective	Total Annual Cost – Societal perspective
CGRP Inhibitors	Galcanezumab	13	XXX Ft	XXX Ft
	Erenumab	13	XXX Ft	XXX Ft
	Fremanezumab	12	XXX Ft	XXX Ft
Beta-blockers	Metoprolol	365	XXX Ft	XXX Ft
	Propranolol	365	XXX Ft	XXX Ft
Ca Channel Blockers	Flunarizine	365	XXX Ft	XXX Ft
Antiepileptics	Valproic acid	365	XXX Ft	XXX Ft
	Topiramate	365	XXX Ft	XXX Ft
Antidepressants	Clomipiramin	365	XXX Ft	XXX Ft
	Amitriptyline	365	XXX Ft	XXX Ft

<b>Neurotoxin</b>	Botulinum toxin*	4	XXX Ft	XXX Ft
-------------------	------------------	---	--------	--------

### 6.3. Költségvetési hatás

A várható nettó költségvetési hatás XXX millió Ft, XXX millió Ft és XXX millió Ft. A Kérelmező az elemzésében a lehetséges komparátorok szélesebb körét vette figyelembe, mint a költséghatékonysági elemzésben. A várható megtakarítás forrása a többi, hazánkban jelenleg csak egyedi méltányossági kérelemre elérhető CGRP-gátló gyógyszerkészítmény költségeinek elkerüléséből származik.

#### 7. Nemzetközi kitekintés

NICE: folyamatban

SMC: nem található értékelés

NCPE: nem található értékelés

CADTH: nem található értékelés

IQWIG: hozzáadott értéket azonosított azon betegek körében, akiknél a következő terápiák hatástalanok voltak, nem tolerálták őket vagy nem voltak alkalmasak a kezelésre: metoprolol, propranolol, flunarizine, topiramát, amitriptilin, valproát-sav, botulinum toxin A.

HAS: nem található értékelés

#### 8. Konklúzió

A készítmény rövidtávú hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan mind akut, mind pedig krónikus migrén indikációban nagy betegszámú, fázis III-as klinikai vizsgálatokból származó eredmények állnak rendelkezésre, mely vizsgálatokban a galcanezumab placeboval szemben statisztikailag szignifikáns és klinikailag jelentős javulás mutatott a havonkénti migrénes napok számának átlagos változásában a kiindulási értékhez képest. A készítmény tartós hatásosságára és biztonságosságára vonatkozóan nincs elegendő adat. A galcanezumab és az indikációban elérhető egyéb migrén-profilaktikus kezelések között végzett direkt összehasonlító vizsgálatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.

A Kérelmező által benyújtott elemzésből alapesetben kapható konklúzió alapján a galcanezumab többletköltségek mellett többlet-egészségnyereséget biztosít a komparátornak választott BSC kezeléshez képest. A Kérelmezett készítmény 25 éves időtávon várhatóan költséghatékony a vizsgált indikációban.