

Висновок
уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій:
фреманезумаб

Державна оцінка медичних технологій проведена уповноваженим органом з державної оцінки медичних технологій відповідно до вимог Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 23.12.2020 №1300 та складається з результатів аналізу порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат та результатів аналізу впливу на бюджет лікарського засобу на основі даних заявника. Висновок уповноваженого органу з державної оцінки медичних технологій має рекомендаційний характер. Дані, надані у висновку, актуальні станом на дату його підготовки.

1. Інформація про дату проведення державної оцінки медичних технологій заявленого лікарського засобу: 23.01.2025

2. Інформація про заявлений лікарський засіб:

1) найменування (прізвище, ім'я, по батькові) заявника та назва виробника лікарського засобу:

Станом на 23.01 2025 в Державному реєстрі лікарських засобів¹:

АДЖОВІ™ - розчин для ін'єкцій, 225 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 або 3 шприци в картонній коробці;

РП UA/18633/01/01, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026.

Виробник - Веттер Фарма-Фертигунг ГмбХ і Ко КГ, Німеччина; АТ Фармацевтичний завод Тева, Угорщина; Вайтхауз Аналітікал Лабораторіз, ЛЛС, США; Меркле ГмбХ, Німеччина; Трансфарм Логістік ГмбХ/Тева Фармасьютикалз Юероп Б.В., Німеччина/Нідерланди.

Заявник - ТОВ "Тева Україна", Україна.

2) торговельна назва лікарського засобу:

АДЖОВІ™

3) міжнародна непатентована назва або синонімічне найменування:

Фреманезумаб/Fremanezumab

4) склад лікарського засобу (діючі та допоміжні речовини):

діюча речовина: фреманезумаб;

1 попередньо наповнений шприц (1,5 мл розчину) містить фреманезумабу 225 мг;

допоміжні речовини: L-гістидин, L-гістидину гідрохлориду моногідрат, сахароза, динатрієвої солі етилендіамінтетраоцтової кислоти (ЕДТА) дигідрат, полісорбат 80, вода для ін'єкцій.

¹ <http://www.drhz.com.ua/>

5) форма випуску:

Розчин для ін'єкцій, 225 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 або 3 шприци в картонній коробці.

6) спосіб застосування лікарського засобу:

Терапію має починати лікар, який має досвід у діагностиці та лікуванні мігрені.

АДЖОВІ™ призначений для застосування виключно шляхом підшкірних ін'єкцій. Не дозволяється внутрішньовенне або внутрішньом'язове введення даного лікарського засобу. Ін'єкції АДЖОВІ™ можна виконувати у ділянки живота, стегна або верхньої частини руки, які не є болісними, не мають синців, почервонінь або ущільнень. При багаторазових ін'єкціях необхідно змінювати ділянки введення препарату.

Пацієнти можуть виконувати ін'єкції самостійно за умови проведення медичним спеціалістом інструктажу для таких пацієнтів щодо техніки самостійного виконання підшкірних ін'єкцій.

Існують два варіанти дозування:

- 225 мг, один раз на місяць (застосування щомісячно) або
- 675 мг, один раз кожні три місяці (застосування щоквартально).

При зміні режиму дозування, першу дозу за новим режимом слід вводити в наступний запланований день для введення дози за попереднім режимом.

Дозування 675 мг один раз кожні три місяці вибрана заявником для подальшого аналізу для зменшення відвідувань лікувального закладу та більшої прихильності пацієнта до лікування.

На початку лікування фреманезумабом допускається продовження супутньої профілактичної терапії мігрені, якщо це вважається за доцільне лікарем.

Ефективність лікування оцінюється впродовж 3-х місяців після початку терапії. Всі подальші рішення щодо продовження лікування приймаються з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнта. У подальшому рекомендується регулярно оцінювати потребу в продовженні лікування.

7) інформація про наявність державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

АДЖОВІ™ - розчин для ін'єкцій, 225 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 або 3 шприци в картонній коробці; РП UA/18633/01/01, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026.

8) фармакологічна дія лікарського засобу та код за анатомо-терапевтично-хімічною класифікацією:

Фреманезумаб – гуманізоване моноклональне антитіло IgG2Δa/каппа, отримане на базі мишачого прекурсорю.

Фреманезумаб селективно зв'язується з лігандом пептиду CGRP (CGRP – пептид, що кодується геном кальцитоніну) і блокує зв'язування обох ізоформ CGRP (α- і β-CGRP) з рецептором CGRP. Точний механізм дії завдяки якому фреманезумаб попереджає мігренозні атаки невідомий, однак вважається, що превенція мігрені досягається за рахунок модуляції системи трійчастого нерву.

Встановлено, що під час мігрени рівні CGRP суттєво підвищуються і повертаються до нормальних значень при зменшенні головного болю.

Фреманезумаб має високу специфічність до CGRP і не зв'язується зі спорідненими елементами (такими як амілін, кальцитонін, інтермедин та адреномедулін).

Фармакотерапевтична група: Антагоністи пептиду, який кодується геном кальцитоніну. Код АТХ N02CD03.

9) показання до медичного застосування, за яким подавалася заява:

Превентивна терапія дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії.

Заявником зазначено, що згідно з інструкцією для медичного застосування, фреманезумаб показаний для превентивної терапії мігрени у дорослих, у яких мігренозні атаки спостерігаються щонайменше 4 дні на місяць.

Визначення того, що мігренозні атаки спостерігаються щонайменше 4 дні на місяць відповідає як епізодичній мігрени так і хронічній мігрени. Відповідно до ICHD-3, хронічною вважається мігрень, за якої головний біль виникає 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, і такий біль принаймні 8 днів на місяць має ознаки мігренозного. Найбільший виражений вплив на працездатність та якість життя має хронічна мігрень. У популяції пацієнтів, яким діагностовано мігрень, саме субпопуляція пацієнтів, які потребують превентивного лікування та вже зазнали неефективного лікування із застосуванням 2 або більше попередніх ліній терапії, має обмежені можливості ефективного, безпечного та цілеспрямованого лікування їх захворювання.

Таким чином, враховуючи більш важкий перебіг хронічної мігрени порівняно із епізодичною, прогалини в наданні медичної допомоги пацієнтам після неефективності щонайменше 2 попередніх ліній превентивної терапії, а також обмежені можливості поточних видатків державного бюджету для ЛЗ, саме пацієнти із хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії визначені цільовою популяцією. Зазначена популяція відповідає показанню для медичного застосування, проте є дещо звуженою порівняно із зареєстрованим показанням.

10) показання до медичного застосування відповідно до інструкції для медичного застосування, затвердженої МОЗ, за наявності державної реєстрації лікарського засобу в Україні:

АДЖОВІ™ показаний для превентивної терапії мігрени у дорослих, у яких мігренозні атаки спостерігаються щонайменше 4 дні на місяць.

11) інформація про наявність показань до медичного застосування лікарського засобу для використання під час надання медичної допомоги при станах, що зазначені у пріоритетних напрямках розвитку сфери охорони здоров'я:

Мігрень не входить до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки згідно наказу МОЗ України від 07.10.22 року № 1832

«Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки»².

3. Висновок уповноваженого органу щодо результатів порівняльної ефективності (результативності), безпеки, ефективності витрат на лікарський засіб та аналізу впливу на показники бюджету:

1) дані щодо пріоритетності захворювання (стану)

Мігрень (МКХ-10 G43) — хронічне неврологічне захворювання, що характеризується нападами пульсуючого, часто одностороннього головного болю, які посилюються під час фізичної активності й пов'язані з фотофобією, фонофобією, нудотою та блюванням. Мігрень є одним з найпоширеніших типів первинного головного болю та вважається сімейним, епізодичним і комплексним сенсорним порушенням, яке пов'язане з сукупністю симптомів і головним болем³.

При класифікації мігрени враховують наявність або відсутність аури, а також частоту нападів головного болю. Згідно з Міжнародною класифікацією головного болю третього видання (The International Classification of Headache Disorders; ICHD-3) розрізняють такі типи мігрени: мігрень без аури, мігрень з аурою, хронічна мігрень, ускладнення мігрени, можлива мігрень (раніше вживався термін «мігренозний розлад»), епізодичні синдроми, які можуть бути пов'язані з мігренню⁴. Епізодична мігрень офіційно не визначена за ICHD-3, але загальноприйнято вважати її головним болем менше 15 днів на місяць⁵. У досє зазначається, що щороку приблизно у 2,5-3,0% пацієнтів з епізодичною мігренню розвивається хронічна мігрень (тобто відбувається хронізація хвороби)^{6 7 8}.

Відповідно до ICHD-3, хронічною вважається мігрень, за якої головний біль виникає 15 або більше днів на місяць протягом більше 3 місяців, і такий біль принаймні 8 днів на місяць має ознаки мігренозного.

Заявником зазначено, що **цільовою популяцією** в Україні є дорослі пацієнти обох статей з хронічною мігренню, для яких попередні дві профілактичні лінії терапії виявились неефективними.

Вибір хронічної мігрени базувався на даних того, що хронічна мігрень є найбільш соціально важливою та витратною для системи охорони здоров'я, важко піддається лікуванню. Удосконалена профілактична терапія зі стійким і постійним профілем ефективності у пацієнтів з хронічною мігренню зменшує кількість мігренозних нападів та відповідно зменшує використання лікарських засобів для лікування гострих нападів, днів непрацездатності пацієнтів. Як зазначає заявник, ефективна профілактична терапія хронічної мігрени має великий соціальний вплив та зменшує тягар на систему охорони здоров'я.

²Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.10.2022 № 1832 “Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023 - 2025 роки” <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1832282-22#Text>

³Goadsby P. J., Holland P. R. An update: pathophysiology of migraine. *Neurol Clin* [Internet]. 2019; 37: 651–671. doi: 10.1016/j.ncl.2019.07.008

⁴Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1–211. <https://ichd-3.org/> 2018. <https://ichd-3.org/1-migraine/>

⁵Lipton R., Serrano D., Pavlovic J. M. et al. Improving the classification of migraine subtypes: an empirical approach based on factor mixture models in the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) Study. *Headache*. 2014; 54(5): 830–849. doi: 10.1111/head.12332.

⁶Manack A. N., Buse D. C., Lipton R. B. Chronic migraine: epidemiology and disease burden. *Curr. Pain Headache Rep.* 2011; 15(1): 70–78. doi: 10.1007/s11916-010-0157-z.

⁷Buse D. C., Manack A. N., Fanning K. M. et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012; 52(10): 1456–1470. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x.

⁸Buse D. C., Greisman J. D., Baiqi K. et al. Migraine progression: a systematic review. *Headache*. 2019;59(3):306–338. doi: 10.1111/head.13459. 2018

При розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі, заявником зазначено, що згідно з офіційними даними Державної служби статистики України та піраміди населення України⁹ за 2015-2022 роки, доросле населення становить від 35 144 957 осіб у 2015 році до 33 649 167 у 2022 році.

На основі цих даних заявником було проведено регресійний аналіз та визначено кількість дорослого населення України, що становила від 33 317 373 осіб у 2024 році до 32 271 858 осіб у 2029 році.

Для розрахунку потреби охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі заявником було також враховано наступні показники:

- 1) поширеність хронічної мігрені на основі аналізу поширеності мігрені в Сумській області України – 0,9%¹⁰;
- 2) захворюваність на хронічну мігрень серед дорослого населення на основі дослідження *Baykan et al., 2015* – 0,066%¹¹;
- 3) частка пацієнтів з хронічною мігренню, які звертаються до лікаря (40,8%¹²) та яким встановлюють діагноз хронічна мігрень (24,6%¹³);
- 4) частка пацієнтів, які отримують профілактичну терапію хронічної мігрені – ██████% (внутрішні дані компанії «Тева Україна», отримані за результатами опитування клінічних фахівців, що було проведено заявником);
- 5) неефективність першої лінії (пропранолол) – 62,6% (середнє значення за даними публікацій *Chowdhury et al., 2021*¹⁴, *Millan-Guerrero et al., 2013*¹⁵, *Stovner et al., 2014*¹⁶, *Ludinet et al., 1989*¹⁷);
- 6) неефективність другої лінії (топірамат) – 74,5% (середнє значення за даними публікацій *Rothrocket et al., 2019*¹⁸, *Laiet et al., 2017*¹⁹, *Silberstein et al., 2009*²⁰).

При обґрунтуванні вибору такої цільової популяції, а також лікарських засобів, які попередньо отримає пацієнт, заявником також було зазначено, що в

⁹ Державна служба статистики України; Головне управління статистики у Львівській області. Піраміда населення України. <https://www.lv.ukrstat.gov.ua/dem/piramid/all.php>

¹⁰ Предиктори ефективності превентивного лікування мігрені залежно від клінічного перебігу та психоемоційних особливостей хворих: звіт про НДР (остаточний) / кер. О. О. Потапов. Суми: СумДУ, 2021. 70 с. № 0117U004939. <https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/89130>

¹¹ Baykan B, Ertas M, Karlı N, Uluduz D, Uygunoglu U, Ekizoglu E, Kocasooy Orhan E, Saip S, Zarifoglu M, Siva A. Migraine incidence in 5 years: a population-based prospective longitudinal study in Turkey. *J Headache Pain.* 2015;16:103. doi: 10.1186/s10194-015-0589-2

¹² Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Lipton RB. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache.* 2016 May;56(5):821-834. doi: 10.1111/head.12774. Epub 2016 May 3. PMID: 27143127; PMCID: PMC5084794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084794/>

¹³ Dodick DW, Loder EW, Manack Adams A, Buse DC, Fanning KM, Reed ML, Lipton RB. Assessing Barriers to Chronic Migraine Consultation, Diagnosis, and Treatment: Results From the Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study. *Headache.* 2016 May;56(5):821-834. doi: 10.1111/head.12774. Epub 2016 May 3. PMID: 27143127; PMCID: PMC5084794. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5084794/>

¹⁴ Chowdhury D., Bansal L., Duggal A., Datta D., Mundra A., Krishnan A., Koul A., Gupta A. TOP-PRO study: A randomized double-blind controlled trial of topiramate versus propranolol for prevention of chronic migraine. *Cephalalgia.* 2022 Apr;42(4-5):396-408. doi: 10.1177/03331024211047454. Epub 2021 Sep 27. PMID: 34579560.

¹⁵ Millán-Guerrero RO, Isais-Millán R, Guzmán-Chávez B, Castillo-Varela G. N alpha methyl histamine versus propranolol in migraine prophylaxis. *Can J Neurol Sci.* 2014 Mar;41(2):233-8. doi: 10.1017/s0317167100016632. PMID: 24534036

¹⁶ Stovner LJ, Linde M, Gravdahl GB, Tronvik E, Aamodt AH, Sand T, Hagen K. A comparative study of candesartan versus propranolol for migraine prophylaxis: A randomised, triple-blind, placebo-controlled, double cross-over study. *Cephalalgia.* 2014 Jun;34(7):523-32. doi: 10.1177/0333102413515348. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24335848

¹⁷ Ludin HP. Flunarizine and propranolol in the treatment of migraine. *Headache.* 1989 Apr;29(4):219-24. doi: 10.1111/j.1526-4610.1989.hed22904219.x. PMID: 2654068

¹⁸ Rothrock JF, Adams AM, Lipton RB, Silberstein SD, Jo E, Zhao X, Blumenfeld AM; FORWARD Study investigative group. FORWARD Study: Evaluating the Comparative Effectiveness of OnabotulinumtoxinA and Topiramate for Headache Prevention in Adults With Chronic Migraine. *Headache.* 2019 Nov;59(10):1700-1713. doi: 10.1111/head.13653. Epub 2019 Sep 26. PMID: 31559634; PMCID: PMC6899480.

¹⁹ Lai KL, Niddam DM, Fuh JL, Chen SP, Wang YF, Chen WT, Wu JC, Wang SJ. Flunarizine versus topiramate for chronic migraine prophylaxis: a randomized trial. *Acta Neurol Scand.* 2017 Apr;135(4):476-483. doi: 10.1111/ane.12626. Epub 2016 Jun 16. PMID: 27306581.

²⁰ Silberstein S, Lipton R, Dodick D, Freitag F, Mathew N, Brandes J, Bigal M, Ascher S, Morein J, Wright P, Greenberg S, Hulihan J. Topiramate treatment of chronic migraine: a randomized, placebo-controlled trial of quality of life and other efficacy measures. *Headache.* 2009 Sep;49(8):1153-62. doi: 10.1111/j.1526-4610.2009.01508.x. PMID: 19719543.

Національному переліку основних лікарських засобів (далі - Національний перелік) для профілактики мігрені існує тільки перша лінія превентивної терапії — пропранолол, яка виявляється неефективною у 62,6% пацієнтів, а також те, що пацієнти, для яких пропранолол є неефективним в лікуванні, потребують подальшого лікування, — топірамат, який не включений в регуляторні переліки та фактично не закуповується за бюджетні кошти, проте має відповідне показання до застосування та є переважним лікарським засобом після застосування пропранололу згідно з опитуванням клінічних фахівців, визначений другою лінією терапії, яку пацієнт придбає за власні кошти. Враховуючи також досить високий показник неефективності топірамату (згідно з розрахунками — 74,5%), пацієнти із хронічною мігренню потребують подальшого лікування, яке в Україні наразі недоступне за кошти державного бюджету.

Заявником було враховано, що фреманезумаб застосовується максимально двома курсами лікування. Таким чином, всі пацієнти з хронічною мігренню в перший (2024) рік потребуватимуть перший курс лікування і ■■■% пацієнтів (внутрішні дані компанії «Тева Україна», згідно з опитуванням клінічних фахівців) потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу у наступний (2025) рік. В наступні роки (2025-2029 рр.) враховано пацієнтів, яким діагноз в поточних роках буде встановлений вперше, при цьому була також врахована частка пацієнтів, які потребуватимуть повторного курсу лікування, що припадає на наступний календарний рік.

Таким чином, кількість пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії, що потребуватиме застосування заявленого лікарського засобу за розрахунками заявника складає від ■■■ осіб у 2024 році, ■■■ – у 2025 році, ■■■ – у 2026 році, ■■■ – у 2027 році, ■■■ – у 2028 році, ■■■ – у 2029 році.

Додатково заявником для розрахунку кількості пацієнтів з хронічною мігренню, для яких можливе застосування фреманезумабу були також оцінені дані кількості дорослого населення України без урахування окупованих територій на основі публікації Libanova et al., 2023²¹; кількість пацієнтів, що потребуватиме застосування заявленого лікарського засобу, складала ■■■ осіб у 2024 році, ■■■ – у 2025 році, ■■■ – у 2026 році, ■■■ – у 2027 році, ■■■ – у 2028 році, ■■■ – у 2029 році.

Уповноваженим органом проведений верифікаційний аналіз розрахунку потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі та встановлено наступне.

При розрахунку потреби для системи охорони здоров'я в заявленому лікарському засобі враховано неефективність пропранололу, як першої лінії терапії, та топірамату, як другої лінії. Однак лікарський засіб топірамат відсутній як в Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я (затвердженого постановою КМУ від 7 березня 2022 р. № 216), так і в

²¹ Ella Libanova. 'Ukraine's Demography in the Second Year of the Full-Fledged War. On June 27, 2023; <https://www.wilsoncenter.org/blog-post/ukraines-demography-second-year-full-fledged-war#:~:text=As%20of%20January%201%2C%202023,controlled%20by%20the%20Ukrainian%20government>

Національному переліку основних лікарських засобів (затвердженого постановою КМУ від 25 березня 2009 р. № 333), а отже не закуповується наразі за кошти державного бюджету для превентивного лікування пацієнтів з мігренню. Єдиним лікарським засобом для превентивного лікування мігрени, що включений до Національного переліку, є пропранолол, про що також зазначає заявник.

При аналізі системи публічних закупівель Prozorro встановлено, що лікарський засіб за МНН топірамат закуповувався здебільшого дитячими закладами (лікарнями та будинками-інтернатами), а також закладами з надання психіатричної допомоги. Враховуючи наявність декількох показань до медичного застосування топірамату (парціальні напади, напади асоційовані з синдромом Леннокса – Гасто та профілактика мігрени), не можна вважати, що топірамат закуповується за рахунок регіонального бюджету та бюджету закладів охорони здоров'я саме для профілактики хронічної мігрени.

З метою проведення аналізу реальної клінічної практики в Україні щодо превентивного лікування хронічної мігрени уповноважений орган звернувся до закладів охорони здоров'я. Результати проведеного опитування представлені у таблиці 1.

Таблиця 1. Інформація щодо превентивного лікування хронічної мігрени за даними клінічних фахівців

Заклад охорони здоров'я	Превентивне лікування хронічної мігрени
КНП “Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради”	Топірамат, вальпроат натрію, бета-блокатори, кандесартан, трициклічні антидепресанти, онаботулотоксин типу А, моноклональні антитіла.
ДНУ “Центр інноваційних технологій охорони здоров'я”	Блокатори кальцієвих каналів, бета-блокатори, трициклічні антидепресанти, топірамат, натрію вальпроат.
КНП “Вінницька обласна клінічна психоневрологічна лікарня”	Перша лінія: бета-блокатори, антагоністи кальцієвих каналів, нестероїдні протизапальні препарати. Друга лінія: антидепресанти, антиконвульсанти. Третя лінія: триптани, ерготамін.
Кафедра неврології ЛНМУ ім. Данила Галицького	Перша лінія: метопролол, пропранолол, топірамат, кандесартан, анти-CGRP антитіла. Друга лінія: флунаризин, амітриптилін, вальпроат натрію.
КНП “Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського”	Перша лінія: топірамат. Друга лінія: ботулотоксин. Третя лінія: фреманезумаб (досвід застосування відсутній).
Кафедра неврології та нейрохірургії ФПО ВНМУ ім. М. Пирогова	Перша лінія: найчастіше обирається топірамат, рідше бета-блокатори (пропранолол). Друга лінія: амітриптилін, міртазапін та венлафаксин. Третя лінія: ботулотоксин, транскраніальна магнітна стимуляція, анти-CGRP антитіла.

Відповідно до даних, отриманих уповноваженим органом від клінічних фахівців встановлено, що лікарський засіб топірамат застосовується для

превентивного лікування хронічної мігрени. В той же час, клінічні фахівці зазначають, що загалом лікування забезпечується за кошти пацієнта.

Враховуючи вищезазначене, існують організаційні бар'єри щодо доступу до лікарських засобів превентивної терапії, що передують застосуванню фреманезумабу у дорослих пацієнтів з хронічною мігренню, для яких попередні дві профілактичні лінії терапії виявились неефективними.

При розрахунку потреби заявником враховано показник поширеності хронічної мігрени (0,9%), що є децю нижчим за міжнародні дані (1-2%)²², проте є прийнятним. При цьому заявником також враховано частку пацієнтів, які звертаються до лікаря (40,8%) та частку пацієнтів, яким встановлено діагноз хронічна мігрень (24,6%). В той же час, дані показники (40,8% та 24,6%) базуються на результатах епідеміологічного дослідження, проведеного в США у 2012 - 2013 рр. (Dodick et al., 2016), де система охорони здоров'я відрізняється порівно з Україною. В Україні відповідно до статті в медичній газеті "Здоров'я України" (Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» №4 (67) 2023 р.)²³ спостерігається значний прогрес у діагностиці та лікуванні мігрени. Клінічні фахівці кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (далі - ЛНМУ) підтверджують поступове покращення діагностики і лікування мігрени в Україні протягом останніх років, проте зазначають, що мігрень все ще недооцінюють та значна частина пацієнтів не знає свого діагнозу, а ті, що знають, часто зупиняються на самому базовому превентивному лікуванні неспецифічними лікарськими засобами, яке рідко дає можливість досягнути бажаних результатів.

Також за результатами опитування клінічних фахівців заявником було враховано частку пацієнтів з хронічною мігренню, яким призначають профілактичну терапію (28,90%). Проте за результатами опитування уповноваженим органом клінічних фахівців кафедри неврології ЛНМУ, КНП "Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради", КНП "Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради, Державної наукової установи "Центр інноваційних технологій охорони здоров'я", кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М. Пирогова було встановлено, що всі пацієнти з хронічною мігренню потребують превентивної терапії.

Отже, враховуючи вищезазначене, а також відсутність статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на хронічну мігрень в Україні, розрахована заявником потреба у заявленому лікарському засобі може розглядатися лише як орієнтовна.

2) дані щодо достовірності результатів порівняльної клінічної ефективності та безпеки заявленого лікарського засобу. Опис (представлення) зазначених результатів

Для виконання порівняльного клінічного аналізу ефективності застосування фреманезумабу для превентивної терапії у дорослих пацієнтів з хронічною

²² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563224/>

²³ <https://health-ua.com/neurology/bolyovi-sindromi/75902-farmakologchne-lkuvannya-mgren>

мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії порівняно із застосуванням плацебо заявником було проведено пошук прямих порівняльних клінічних досліджень у базах даних Кокранівської бібліотеки і базі даних PubMed та сформовано наступне PICO:

Популяція (P, population) - дорослі пацієнти з мігренню;

Втручання (I, intervention) - фреманезумаб, попередньо наповнений шприц (1,5 мл розчину) містить фреманезумабу 225 мг;

Компаратор (C, comparator) - плацебо;

Кінцеві точки (O, outcomes) - частота відповіді, побічні реакції, якість життя, зменшення кількості днів мігрени на місяць, якість життя пов'язана зі здоров'ям.

При обґрунтуванні вибору плацебо в якості компаратора заявником було враховано те, що в Україні при неефективності профілактичної терапії хронічної мігрени у вигляді застосування пропранололу, інші лікарські засоби для профілактичної терапії хронічної мігрени за рахунок державного бюджету не закупаються.

В Національному переліку, Переліку лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закупаються на виконання відповідних угод (договорів), укладених особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, затвердженого постановою КМУ №216 від 07.03.22, а також у Переліку лікарських засобів, які підлягають реімбурсації за програмою державних гарантій медичного обслуговування населення, станом на 10 серпня 2023 року (Наказ МОЗ України 21.08.2023 року № 1495) відсутні лікарські засоби для профілактичної терапії хронічної мігрени при неефективності першої та подальших ліній терапії.

Уповноваженим органом було проведено верифікаційний аналіз вибору в якості компаратора плацебо відповідно до рекомендацій Настанови “Державна оцінка медичних технологій для лікарських засобів” СТ-Н МОЗУ 42-9.1:2023, затвердженої наказом МОЗ України від 06.10.2023 № 1741 (далі – Настанова) та встановлено наступне.

Оскільки за даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги відсутній уніфікований клінічний протокол медичної допомоги або стандарт медичної допомоги, уповноважений орган звернувся до закладів охорони здоров'я з метою проведення аналізу реальної клінічної практики в Україні щодо превентивного лікування хронічної мігрени після неефективності двох ліній превентивної терапії. Результати проведеного опитування представлені у висновку вище у таблиці 1. Відповідно до даних, отриманих уповноваженим органом від клінічних фахівців встановлено, що підходи до превентивного лікування хронічної мігрени децю відрізняються серед закладів охорони здоров'я та здебільшого залежать від доступності лікування, індивідуального підходу та бажання пацієнта. Крім того, клінічні фахівці зазначають, що лікування забезпечується за кошти пацієнта.

В той же час, станом на дату підготовки висновку єдиним лікарським засобом для профілактики мігрени, що включений до Національного переліку, а саме

до розділу VII “Лікарські засоби для лікування мігрени”, пункту 2 “Для профілактики мігрени” є пропранолол.

Таким чином, враховуючи вищезазначене та заявлену цільову популяцію, а саме дорослі пацієнти з хронічною мігренню, для яких попередні дві профілактичні лінії терапії виявились неефективними, плацебо є прийнятним компаратором для аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки та фармакоекономічного аналізу.

Інформація щодо клінічної ефективності заявленого лікарського засобу надана в досьє за результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3b FOCUS, що описане у публікації *Ferrari et al., 2019*²⁴.

Метою даного дослідження було оцінити ефективність та переносимість щомісячного та щоквартального прийому фреманезумабу порівняно з плацебо у пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню, що важко піддається лікуванню, у яких була задокументована неефективність від двох до чотирьох фармакологічних класів лікарських засобів для профілактики мігрени.

Критеріями включення пацієнтів до даного дослідження були: вік від 18 до 70 років, діагноз мігрени з початком у віці до 50 років, задовільний стан здоров'я з боку інших органів та систем, анамнез мігрени щонайменше 12 місяців до скринінгу. Пацієнти з епізодичною мігренню мали головний біль щонайменше 6 днів (але <15 днів) на місяць, з яких щонайменше 4 дні відповідали ICHD-3 критеріям для мігрени з аурую або без неї або потребували застосування триптанів чи/або похідних ріжків для лікування постійного головного болю. Пацієнти з хронічною мігренню мали головний біль щонайменше 15 днів на місяць, з яких щонайменше 8 днів відповідали ICHD-3 критеріям для мігрени з аурую або без аури, можливої мігрени, або потребували застосування триптанів чи похідних ріжків для лікування постійного головного болю. Учасники з надмірним вживанням ліків від гострого головного болю та без нього були включені в дослідження.

На момент скринінгу всі учасники повинні були мати задокументовану невдачу профілактичного лікування мігрени протягом останніх 10 років двох-чотирьох лікарських засобів з наступних фармакотерапевтичних груп: β-блокатори (пропранолол, метопролол, атенолол або бісопролол), протисудомні препарати (топірамат), трициклічні антидепресанти (амітриптилін), блокатори кальцієвих каналів (флунаризин), ангіотензин II, антагоністи рецепторів (кандесартан), онаботулотоксинА або вальпроєва кислота.

Дослідження включало 12-тижневий подвійно-засліплений, плацебо контрольований період, 12-тижневий відкритий період та період спостереження протягом 6 місяців після останньої дози фреманезумабу.

Пацієнти були рандомізовані у співвідношенні 1:1:1 до груп:

- фреманезумабу 1 раз на місяць (n=283 пацієнтів);
- фреманезумаб 1 раз на квартал (n=276 пацієнтів);

²⁴ Ferrari M.D., Diener H.C., Ning X., Galic M., Cohen J.M., Yang R., Mueller M., Ahn A.H., Schwartz Y.C., Grozinski-Wolff M., Janka L., Ashina M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. *Lancet*. 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31427046/>

- плацебо (n=279 пацієнтів).

Усі пацієнти в групі щоквартального застосування фреманезумабу отримували 675 мг (3 ін'єкції по 225 мг) фреманезумабу підшкірно як першу дозу та плацебо 1 раз на місяць в наступні 2 місяці.

Пацієнти в групі щомісячного застосування фреманезумабу у разі епізодичної мігрени отримували 225 мг фреманезумабу та 2 ін'єкції плацебо як першу дозу та фреманезумаб 225 мг 1 раз на місяць в наступні 2 місяці; а в разі хронічної мігрени – 675 мг (3 ін'єкції по 225 мг) фреманезумабу як першої дози та 225 мг 1 раз на місяць в наступні 2 місяці.

Первинна кінцева точка: середня зміна від вихідного рівня кількості днів мігрени на місяць протягом 12-тижневого періоду після першої ін'єкції.

У цьому дослідженні день мігрени визначався як календарний день, протягом якого щонайменше чотири години поспіль тривала мігрень з аурую або без неї відповідно до діагностичних критеріїв ICHD-3 або головний біль будь-якої тривалості, який лікувався специфічними для мігрени препаратами (триптанами або похідними ріжків).

Вторинні кінцеві точки:

- середня зміна від вихідного рівня кількості днів мігрени на місяць протягом 4-тижневого періоду після першої ін'єкції;

- частка пацієнтів з 50% відповіддю (тобто, пацієнти, які досягли $\geq 50\%$ зменшення середньомісячної кількості днів мігрени протягом 4-тижневого та 12-тижневого періодів після прийому першої дози досліджуваного лікарського засобу);

- середня зміна від вихідного рівня кількості днів головного болю на місяць принаймні помірної тяжкості протягом 4-тижневого та 12-тижневого періодів після прийому першої дози досліджуваного лікарського засобу;

- середня зміна від вихідного рівня кількості днів на місяць застосування будь-яких лікарських засобів від гострого головного болю протягом 12-тижневого періоду після прийому першої дози досліджуваного лікарського засобу.

Середні зміни від вихідного рівня через 4 тижні після прийому третьої дози досліджуваного препарату в наступних результатах, про які повідомляли пацієнти, оцінювалися як попередньо визначені дослідницькі результати: оцінка інвалідності за шкалою оцінки інвалідності при мігрени (Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS) та тестом впливу головного болю (Headache Impact Test, HIT-6), оцінка якості життя при мігрени (Migraine-Specific Quality of Life, MSQOL), оцінка стану здоров'я за шкалою EurQol-5 Dimension (EQ-5D), опитувальник здоров'я пацієнта, що складається з 9 пунктів (Patient Health Questionnaire, PHQ-9), та опитувальник продуктивності праці та погіршення активності (Work Productivity and Activity Impairment, WPAI). Також оцінювали глобальне враження пацієнта від змін (Patient Global Impression of Change, PGIC) через 4 тижні після прийому третьої дози досліджуваного препарату.

У досьє заявником було проаналізовано результати 12-тижневого подвійно-засліпленого, плацебо контрольованого періоду дослідження **FOCUS** для пацієнтів з хронічною та епізодичною мігренню та попередньою невдачею профілактичного

лікування принаймні 2-ома лікарськими засобами. Результати описані в досьє для ІТТ-популяції представлено у таблиці 2 нижче.

Таблиця 2. Результати 12-тижневого подвійно-засліпленого, плацебо контрольованого періоду дослідження FOCUS

Кінцева точка	Результат		
	Плацебо (n=279)	Фреманезумаб щоквартально (n=276)	Фреманезумаб щомісяця (n=283)
Зміна від вихідного рівня к-сті днів мігрени на місяць протягом 12 тижнів [♦] vs плацебо (95% CI)	-0,6 (SD 0,3)	-3,7 (SD 0,3) -3,1 (-3,8; -2,4) p<0,0001	-4,1 (SD 0,3) -3,5 (-4,2; -2,8) p<0,0001
Відсоток зміни від вихідного рівня к-сті днів мігрени на місяць протягом 12 тижнів	-8,5% (SD 31,3)	-34,9% (SD 31,7)	-36,8% (SD 32,1)
Зміна від вихідного рівня к-сті днів мігрени на місяць протягом 4-тижнів порівняно з плацебо (95% CI) [♦]	-*	-3,5 (-4,2; -2,8) p<0,0001	-3,6 (-4,3; -2,8) p<0,0001
Частка пацієнтів з $\geq 50\%$ відповіддю протягом 12 тижнів vs плацебо (95% CI)**	24 (9%)	95 (34%) 5,8 (3,6; 9,6) p<0,0001	97 (34%) 5,8 (3,6; 9,5) p<0,0001
Частка пацієнтів з $\geq 50\%$ відповіддю протягом 4 тижнів vs плацебо (95% CI)**	28 (10%)	105 (38%) 5,8 (3,6; 9,3) p<0,0001	101 (36%) 5,3 (3,3; 8,4) p<0,0001
Зміна від вихідного рівня к-сті днів головного болю на місяць принаймні помірної тяжкості протягом 12 тижнів порівняно з плацебо (95% CI) [♦]	-*	-3,2 (-3,9; -2,5) p<0,0001	-3,6 (-4,3; -2,9) p<0,0001
Зміна від вихідного рівня к-сті днів головного болю на місяць принаймні помірної тяжкості протягом 4 тижнів порівняно з плацебо (95% CI) [♦]	-*	-3,7 (-4,4; -3,0) p<0,0001	-3,9 (-4,6; -3,2) p<0,0001
Зміна від вихідного рівня к-сті днів на місяць застосування будь-яких препаратів від гострого головного болю протягом 12 тижнів порівняно з плацебо (95% CI) [♦]	-*	-3,1 (-3,8; -2,4); p<0,0001	-3,41 (-4,0; -2,7); p<0,0001

* Результати для групи плацебо в публікації не рапортуються.

[♦]Результати представлено як середні значення найменших квадратів (least-squares mean, LSM).

**Результат представлено як відношення шансів (odds ratio, OR).

SD – стандартне відхилення (standard deviation).

Частка учасників, які досягли 50% або більше відповіді через 4 тижні та підтримували цю відповідь протягом 12 тижнів, була більшою порівняно з плацебо для обох схем дозування фреманезумабу (обидва $p < 0,0001$), тоді як частка учасників зі стійкою відповіддю 75% або більше з 4 тижнів до 12 тижнів була значно більшою порівняно з плацебо лише для групи фреманезумабу щомісяця ($p = 0,0045$).

Також заявником зазначено, що на основі попередньо визначеного аналізу підгруп за оцінкою зміни від вихідного рівня кількості днів мігрени протягом 12-тижневого періоду, терапевтичний ефект порівняно з плацебо був подібним у пацієнтів з епізодичною мігренню (фреманезумаб щоквартально: різниця середніх найменших квадратів склала -3,1 (95% СІ від -3,9 до -2,2, $p < 0,0001$); фреманезумаб щомісячно: -3,1 (95% СІ від -4,0 до -2,3, $p < 0,0001$) та з **хронічною мігренню (фреманезумаб щоквартально: -3,2 (95% СІ від -4,2 до -2,2, $p < 0,0001$); фреманезумаб щомісячно: -3,8 (95% СІ від -4,8 до -2,8], $p < 0,0001$).**

Щодо результатів, про які повідомляли пацієнти (patient-reported outcomes), заявником зазначено, що показники покращились при застосуванні фреманезумабу. Лікування фреманезумабом порівняно з плацебо значно знижувало показники за шкалами впливу головного болю (НІТ-6) та інвалідності при мігрени (MIDAS) від вихідного рівня через 4 тижні після застосування третьої дози досліджуваного лікарського засобу ($p = 0,0002$ для щоквартального фреманезумабу і $p < 0,0001$ для щомісячного фреманезумабу). Значні покращення спостерігались при застосуванні обох режимів фреманезумабу порівняно з плацебо за оцінкою якості життя при мігрени (MSQOL), $p < 0,0001$ для обох режимів, та стану здоров'я (EQ-5D), $p = 0,0426$ для фреманезумабу щоквартально і $p = 0,0002$ для фреманезумабу щомісяця.

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження FOCUS (Ferrari et al., 2019) за шкалою Jadad та встановлено високу якість дослідження та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах.

Також заявником було надано результати підгрупового аналізу дослідження FOCUS, що відсутні у публікації Ferrari et al., 2019, саме для пацієнтів з хронічною мігренню з неефективністю ≥ 2 попередніх ліній терапії за даними глобальної моделі (внутрішні дані компанії «Тева Україна»), які в подальшому було враховано при проведенні фармакоекономічного аналізу. Зміна кількості днів мігрени на місяць у пацієнтів з хронічною мігренню з неефективністю ≥ 2 попередніх ліній терапії при застосуванні щоквартального фреманезумабу становила **■ днів (■%)**, а в групі плацебо **■ днів (■%)**. Також заявник зазначає, що серед пацієнтів з хронічною мігренню, які раніше зазнали неефективності 2 або більше ліній превентивної терапії, значно більша частка (■%) досягла принаймні 30%-вого скорочення кількості мігренозних днів на місяць від вихідного рівня при застосуванні фреманезумабу щоквартально протягом 12-тижневого плацебо-контрольованого періоду дослідження порівняно з плацебо (■%). Майже в ■ рази більше пацієнтів, які отримували фреманезумаб, зазнавала принаймні на 30% менше мігренозних днів порівняно з тими, хто отримував плацебо ($p < 0,0001$).

Заявником також було додатково проаналізовано результати відкритої фази розширення дослідження FOCUS, що описані у публікації *Ashina et al, 2021*²⁵, під час якої всі пацієнти, які завершили подвійно-засліплений період, мали право на участь у нерандомізованому 12-тижневому розширеному періоді та отримати 3 щомісячних дози (225 мг) фреманезумабу.

Протягом 12-тижневого відкритого періоду у пацієнтів було менше днів мігрени на місяць: зміна від вихідного рівня у групі, що в подвійно-засліпленому періоді отримувала плацебо становила -4,7 (SD 5,4), у групі щоквартального фреманезумабу -5,1 (SD 4,7), щомісячного фреманезумабу -5,5 (SD 5,0). Також при застосуванні фреманезумабу спостерігалась менша кількість днів головного болю на місяць принаймні помірної тяжкості протягом 12-тижневого відкритого періоду: зміна від вихідного рівня у групі, що в подвійно-засліпленому періоді отримувала плацебо становила -4,5 (SD 5,0), у групі щоквартального фреманезумабу -4,8 (SD 4,5), щомісячного фреманезумабу -5,2 (SD 4,9).

Пацієнти протягом 12-тижневого відкритого періоду мали зменшення у балах показників інвалідності, виміряних за шкалою HIT-6: зміна порівняно з вихідним рівнем у групі, що в подвійно-засліпленому періоді отримувала плацебо склала -7,5 (SD 8,2), щоквартальний фреманезумаб -8,2 (SD 8,0), щомісячний фреманезумаб -8,0 (SD 7,4); та за шкалою MIDAS: зміна порівняно з вихідним рівнем у групі, що в подвійно-засліпленому періоді отримувала плацебо склала -26,8 (SD 47,6), щоквартальний фреманезумаб -27,9 (SD 43,0), щомісячний фреманезумаб -32,0 (SD 46,8).

За висновками заявника щодо порівняльної клінічної ефективності заявленого лікарського засобу встановлено, що середнє зниження від вихідного рівня кількості днів мігрени на місяць протягом 12 тижнів після прийому першої дози досліджуваного лікарського засобу було більшим порівняно з плацебо у пацієнтів які отримували фреманезумаб щоквартально (-3,1, 95% CI -3,8; -2,4, $p < 0,0001$). Зміна від вихідного рівня кількості днів головного болю у пацієнтів, що приймали фреманезумаб порівняно з плацебо протягом 12-тижневого періоду лікування становила 8,5% у групі плацебо, 34,9% у групі фреманезумабу щоквартально, та 36,8% у групі фреманезумабу щомісяця. Зменшення кількості днів мігрени на місяць порівняно з вихідним рівнем було більшим при застосуванні щоквартального прийому фреманезумабу порівняно з плацебо вже через через 4 тижні після початку лікування (-3,5, 95% CI -4,2; -2,8, $p < 0,0001$). Частка учасників, які досягли відповіді 50% або більше через 4 тижні та підтримували цю відповідь протягом 12 тижнів, була більшою порівняно з плацебо для обох схем дозування фреманезумабу (обидва $p < 0,0001$). Зменшення кількості днів головного болю принаймні помірної тяжкості було більшим порівняно з плацебо протягом 12 тижнів при застосуванні щоквартального прийому фреманезумабу (-3,2, 95% CI -3,9; -2,5, $p < 0,0001$).

Майже в 3 рази більше пацієнтів, які отримували фреманезумаб, зазнавала принаймні на 30% менше мігренозних днів порівняно з тими, хто отримував плацебо ($p < 0,0001$). Зміна середньої кількості мігренозних днів на місяць від

²⁵<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8272284/>

базового рівня у пацієнтів з хронічною мігренню, у яких були неефективні щонайменше 2 лінії попередньої терапії, при щоквартальному застосуванні фреманезумабу становила -3,9 днів, а в групі плацебо -0,8 днів.

Отже, проведений заявником клінічний аналіз порівняльної ефективності застосування фреманезумабу і плацебо у пацієнтів із хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох ліній терапії на основі прямого подвійного сліпого порівняльного рандомізованого клінічного дослідження FOCUS визначив вищу ефективність превентивної терапії фреманезумабом порівняно із плацебо.

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу фреманезумаб представлено заявником також за даними дослідження FOCUS, що описане у публікації *Ferrari et al., 2019*.

Частота виникнення ПР, серйозних ПР, та ПР, що призвели до припинення лікування, були подібними при обох режимах дозування порівняно з плацебо. Найпоширенішими ПР в усіх групах були: еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції та назофарингіт. Не повідомлялося про летальні випадки.

Серйозні ПР повідомлялися у 4-ох (1%) з 277 пацієнтів, які отримували плацебо, 2 (<1%) з 276 пацієнтів, які отримували щоквартальний фреманезумаб та 4 (1%) з 285 пацієнтів, що отримували фреманезумаб кожного місяця. Жодна серйозна ПР не спостерігалася у більш ніж одного пацієнта і жодну ПР дослідники не вважали пов'язану з лікуванням.

Серед пацієнтів, що отримували плацебо, серйозними ПР були: перелом хребта у грудному відділі, лейоміома матки, рак вульви, гіпоестезія та метрорагія. У пацієнтів, що отримували фреманезумаб (щоквартальний та щомісячний режим дозування) серйозними ПР були: миготлива аритмія, фібриляція передсердь, жовчнокам'яна хвороба, перелом ключиці, перелом стопи, вдихання диму, перелом ребер, дорожньо-транспортна пригода, біль у спині, нефролітіаз та потовщення голосових зв'язок. У групі плацебо ПР, які призвели до припинення дослідження, були: дискомфорт у грудях, біль у місці ін'єкції та рак вульви. У групах фреманезумабу (щоквартальний та щомісячний режим дозування) ПР, що призводили до припинення прийому препарату – прискорене серцебиття, втома, жовчнокам'яна хвороба, дорожньо-транспортна пригода та скроневий артеріїт.

Оскільки серйозні ПР з частотою виникнення $\geq 1\%$, що виникали під час терапії фреманезумабом 675 мг щоквартально у порівнянні з плацебо у публікації *Ferrari et al., 2019* та додатках до неї не виявлені, для аналізу безпеки заявником було вирішено використовувати всі ПР з частотою виникнення $\geq 1\%$, що описані у публікації *Ferrari et al., 2019* та потенційно клінічно значущі відхилення у результатах клінічних лабораторних досліджень, показниках ЕКГ та життєво важливих функціях, що надаються у додатках до вищезазначеної публікації. Інформація щодо ПР та потенційно клінічно значущих відхилення, що виникали з частотою $\geq 1\%$ та в подальшому були включені заявником до фармакоеконічного аналізу представлені у таблиці 3.

Таблиця 3. ПР з частотою $\geq 1\%$, що виникали при застосуванні фреманезумабу 675 мг щоквартально у порівнянні з плацебо у дорослих пацієнтів, що мають мігрень за даними дослідження FOCUS.

ПР	Фреманезумаб щоквартально n = 276		Плацебо n = 277	
	n	%	n	%
Еритема в місці ін'єкції	19	7	15	5
Ущільнення в місці ін'єкції	12	4	12	4
Біль у місці ін'єкції	11	4	8	3
Назофарингіт	13	5	11	4
Втома	9	3	3	1
Безсоння	6	2	2	<1
Інфекції верхніх дихальних шляхів	4	1	3	1
Діарея	7	3	3	1
Запаморочення	5	2	3	1
Закреп	7	3	2	<1
Свербіж у місці ін'єкції	3	1	3	1
Біль у спині	5	2	5	2
Парестезія у місці ін'єкції	4	1	3	1
Збільшення ваги	4	1	1	<1
Біль у верхній частині черевної порожнини	4	1	0	0
Гастроентерит	3	1	7	3
Висип у місці ін'єкції	3	1	2	<1
Нудота	4	1	6	2
Інфекція сечовивідних шляхів	3	1	5	2
Тривожність	3	1	0	0
Підвищення ШОЕ	3	1	2	<1
Мігрень	2	<1	9	3
Біль у кінцівках	2	<1	3	1
Артралгія	2	<1	3	1
Астенія	1	<1	3	1
Підвищення артеріального тиску	3	1	2	<1
Відхилення за гематологічними показниками				
Лейкоцити $\leq 3 \times 10^9/\text{л}$	2	<1	5	2
Еозинофіли/лейкоцити $>10\%$	7	3	4	1
Протромбіновий індекс МНВ	4	1	2	<1
Відхилення під час фізикальних обстежень				
Загальний зовнішній вигляд	10	4	5	2
Обстеження у отоларинголога	4	1	3	1
Черевна порожнина	3	1	2	<1
Опорно-руховий апарат	10	4	8	3
Шкіра	26	9	20	8
Неврологія	3	1	4	1
Відхилення життєвих показників				
Частота дихання (вдих/хв)	6	2	3	1

Заявником також було проаналізовано **періодично оновлюваний звіт безпеки (PSUR)** за період 14.09.2022 – 13.09.2023.

. Загалом результати аналізу даних, наведених у даному **PSUR**, не виявили жодних причин, які б вимагали змін щодо тяжкості або частоти ПР. Немає нових попереджень, застережень, протипоказань або обмежень у показаннях; інші заходи з мінімізації ризиків не є необхідними.

Уповноважений орган провів верифікаційний аналіз представлених заявником результатів клінічної ефективності фреманезумабу порівняно з плацебо та зазначає наступне.

Метою багатоцентрового, рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3b FOCUS (публікація Ferrari et al., 2019), що було відібрано заявником, було оцінити ефективність та переносимість фреманезумабу (щомісячного та щоквартального режиму застосування) у пацієнтів із хронічною та епізодичною мігренню, які раніше не відповіли на два-чотири фармакологічні класи лікарських засобів для превентивного лікування.

Варто зауважити, що дане дослідження включало дорослих пацієнтів віком 18–70 років як із епізодичною, так і з хронічною мігренню, що мали невдачу превентивної терапії від двох до чотирьох фармакологічних класів лікарських засобів протягом останніх 10 років, проте заявленою цільовою популяцією є пацієнти з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії. За даними дослідження FOCUS загальної кількості пацієнтів (n=838), включених у дослідження, **509 пацієнтів (61%)** мали **хронічну мігрень**, що визначається як головний біль не менше ніж 15 днів на місяць, з яких щонайменше 8 днів відповідають критеріям мігрені. Загалом, **415 пацієнтів (50%)** не відповіли на **дві лінії превентивного лікування мігрені**, однак у публікації не наведено дані щодо розподілу цих пацієнтів в залежності від типу мігрені (епізодичної чи хронічної).

Одним з критеріїв виключення було застосування будь-якого превентивного лікування на момент скринінгу.

Протисудомні препарати, β -блокатори та трициклічні антидепресанти були найпоширенішими попередніми фармакологічними класами лікарських засобів, які застосовувались пацієнтами в минулому та були неефективними для профілактики мігрені, що відповідає реальній клінічній практиці згідно з проведеним опитуванням уповноваженим органом клінічних фахівців (таблиця 1).

Результати клінічної ефективності фреманезумабу при застосуванні у пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох класів превентивної терапії порівняно з плацебо за даними публікації Ferrari et al., 2019 представлені заявником лише за оцінкою первинної кінцевої точки, а саме зміни від вихідного рівня кількості днів мігрені на місяць протягом 12-тижневого періоду, оскільки в даній публікації відсутні інші результати саме для пацієнтів з хронічною мігренню. Також заявником додатково надано результати для пацієнтів з хронічною мігренню за даними глобальної моделі (внутрішні дані компанії «Тева

Україна»), щодо зміни кількості днів мігрени на місяць від вихідного рівня та частки пацієнтів, що досягла принаймні 30%-ого зменшення кількості мігренозних днів на місяць від вихідного рівня.

Уповноваженим органом проведена оцінка методологічної якості дослідження FOCUS (Ferrari et al., 2019) за листом оцінки щодо проведення державної ОМТ на етапі фахової експертизи (додаток 2 Настанови). За результатами оцінки встановлено високу методологічну якість.

Додатково уповноваженим органом було проаналізовано публікацію **Pazdera et al, 2021**²⁶, що є дослідницьким аналізом попередньо визначених підгруп з дослідження FOCUS залежно від кількості попередніх ліній та типу мігрени (хронічна та епізодична), оскільки в даній публікації наявні результати для пацієнтів з хронічною мігренню, які попередньо мали неефективність 2-ох класів превентивної терапії, що відповідає визначеній цільовій популяції. Заявником дана публікація виключена на першому етапі вичитки через обмеження дослідницького аналізу.

Даний підгруповий аналіз включав 832 пацієнти, з яких 414 пацієнтів (50%) мали неефективність 2 фармакологічних класів профілактичних лікарських засобів.

За результатами дослідницького аналізу, що представлений у публікації Pazdera et al, 2021, встановлено, що пацієнти з хронічною мігренню та неефективністю превентивної терапії 2-ома класами лікарських засобів мали значно більше зниження кількості днів мігрени на місяць протягом 12 тижнів після першої дози досліджуваного лікарського засобу при застосуванні фреманезумабу порівняно з плацебо: на 3,5 дні (95% CI -5,00;-1,93; , $p<0,001$) при щоквартальному застосуванні та на 4,9 дні (95% CI -6,45;-3,34; $p<0,001$) при щомісячному застосуванні. Також значно більша частка пацієнтів з хронічною мігренню та неефективністю 2-ох класів профілактичних лікарських засобів досягли $\geq 50\%$ зниження кількості днів мігрени на місяць протягом 12-тижневого періоду лікування фреманезумабом щоквартально (33%; OR 4,27, 95% CI 1,75-10,42, $p=0,001$) та щомісячно (36%; OR 5,20, 95% CI 2,13-12,69), $p<0,001$) порівняно з плацебо (11%).

Отже, результати дослідницького аналізу також демонструють ефективність фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню та попередньою неефективністю 2 фармакологічних класів лікарських засобів превентивного лікування (цільової популяції), як і у пацієнтів з хронічною мігренню, які мали досвід профілактичного лікування від 2 до 4 фармакологічних класів лікарських засобів, за даними підгрупового аналізу у публікації Ferrari et al., 2019. В той же час, варто зауважити, що результати дослідницького аналізу наведені уповноваженим органом як додаткова інформація, а підхід заявника до представлення результатів клінічної ефективності фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню, які мали

²⁶ Pazdera L., Cohen J.M., Ning X., et al. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Response. Cephalalgia. 2021 Sep;41(10):1075-1088. doi: 10.1177/03331024211008401. Epub 2021 May 14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33990144/>

досвід профілактичного лікування від 2 до 4 фармакологічних класів лікарських засобів та їх використання в фармакоекономічному аналізі є прийнятним.

Таким чином, за результатами аналізу порівняльної клінічної ефективності фреманезумабу та плацебо у пацієнтів з хронічною мігренню за даними дослідження FOCUS (Ferrari et al., 2019) встановлено, що пацієнти з неефективністю щонайменше 2 ліній превентивної терапії, які отримували фреманезумаб щоквартально мали зменшення кількості мігренозних днів на місяць на 3,2 дні більше порівняно з плацебо зі статистично значущою різницею (95% CI -4,2; -2,2, $p < 0,0001$). При щомісячному застосуванні фреманезумабу зменшення кількості мігренозних днів на місяць склало на 3,8 дні більше порівняно з плацебо також зі статистично значущою різницею (95% CI -4,8; -2,8, $p < 0,0001$). В той же час, варто зауважити, що наразі відсутні довготривалі порівняльні дослідження фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню, які не відповіли на попереднє превентивне лікування, що обмежує можливість оцінити довгострокову порівняльну ефективність заявленого лікарського засобу та потенційний вплив припинення лікування на перебіг захворювання.

За результатами аналізу профілю безпеки за даними дослідження FOCUS встановлено, що частота виникнення усіх ПР, серйозних ПР, та ПР, що призвели до припинення лікування були подібними між групами. Найпоширенішими ПР в усіх групах були еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції та назофарингіт. Жодна серйозна ПР не спостерігалася у більш ніж одного пацієнта і жодна не була пов'язана з досліджуваним лікуванням. Не було зафіксовано випадків анафілаксії, важких гіперчутливих реакцій та летальних випадків. Однак, довготривалі дослідження щодо профілю безпеки фреманезумабу у визначеній цільовій популяції відсутні.

Отже, у зв'язку з відсутністю довготривалих клінічних досліджень фреманезумабу наявна потреба в зборі реальних даних в довгостроковому періоді для оцінки клінічної ефективності та безпеки фреманезумабу в умовах реальної клінічної практики в Україні.

Фреманезумаб не включений до **Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines)**²⁷.

Серед галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я України фреманезумаб не включений до **16 випуску Державного формуляра лікарських засобів** (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418)²⁸.

За даними реєстру медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги²⁹ відсутні стандарти та клінічні протоколи щодо лікування хронічної мігрени.

У досє представлені наступні міжнародні клінічні настанови та настанови наукових товариств іноземних країн щодо превентивної терапії дорослих пацієнтів з хронічною мігренню, в яких згадується фреманезумаб:

1. Рекомендації Європейської федерації головного болю щодо

²⁷ <https://www.who.int/groups/expert-committee-on-selection-and-use-of-essential-medicines/essential-medicines-lists>

²⁸ <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-12032024-418-pro-zatverdzhennja-shistnadcatogo-vipusku-derzhavnogo-formuljara-likarskih-zasobiv-ta-zabezpechennja-jogo-dostupnosti>

²⁹ <https://www.dec.gov.ua/mtd/nehodzhkinski-limfomy-ta-limfoma-hodzhkina/>

застосування моноклональних антитіл, спрямованих на пептид, що кодується геном кальцитоніну, для профілактики мігрені - оновлення від 2022 року (The European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update)³⁰.

Людям із хронічною мігренню рекомендовано ептинезумаб, еренумаб, фреманезумаб і галканезумаб як профілактичне лікування:

- ептинезумаб 100 мг та 300 мг (якість доказів висока, сила рекомендації сильна);
- еренумаб 70 мг та 140 мг (якість доказів висока, сила рекомендації сильна);
- фреманезумаб 225 мг раз на місяць (якість доказів помірна, сила рекомендації сильна);
- фреманезумаб 675 мг раз на квартал (якість доказів висока, сила рекомендації сильна);
- галканезумаб 120 мг + 240 мг (якість доказів висока, сила рекомендації сильна).

Людям з епізодичною мігренню рекомендовано ептинезумаб, еренумаб, фреманезумаб і галканезумаб як профілактичне лікування:

- ептинезумаб 100 мг та 300 мг (якість доказів помірна, сила рекомендації сильна);
- еренумаб 70 мг та 140 мг (якість доказів висока, сила рекомендації сильна);
- фреманезумаб 225 мг раз на місяць і 675 мг раз на квартал (якість доказів висока, сила рекомендації сильна);
- галканезумаб 120 мг + 240 мг (якість доказів висока, сила рекомендації сильна).

2. Консенсусні рекомендації щодо діагностики та лікування мігрені в десять кроків, Європейська федерація головного болю та Європейська академія неврології, 2021 (The Consensus Statement Diagnosis and management of migraine in ten steps (the European Headache Federation (EHF), the European Academy of Neurology (EAN)), 2021³¹.

Превентивне лікування.

Рекомендовано розглянути можливість профілактичного лікування у пацієнтів, які страждають від мігрені ≥ 2 днів на місяць, незважаючи на оптимізоване лікування гострого нападу.

Рекомендовано використовувати бета-блокатори (атенолол, бісопролол, метопролол або пропранолол), топірамаат або кандесартан як препарати першої лінії.

Рекомендовано використовувати флунаризин, амітриптилін або (у чоловіків) вальпроат натрію як препарати другої лінії.

Рекомендовано розглянути CGRP моноклональні антитіла як препарати

³⁰ Sacco S., Amin F. M., Ashina M. et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. J. Headache Pain. 2022; 23(1): 67. doi: 10.1186/s10194-022-01431-x. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9188162/>

³¹ Eigenbrodt A. K., Ashina H., Khan S. et al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat. Rev. Neurol. 2021; 17: 501–514. <https://doi.org/10.1038/s41582-021-00509-5>. <https://www.nature.com/articles/s41582-021-00509-5>

третьої лінії.

Рекомендовано розглянути нейромодулятори, біоповедінкову терапію та акупунктуру як доповнення до гострого та профілактичного лікування або як самостійне профілактичне лікування, якщо медикаментозне лікування протипоказане.

3. Лікування розладів головного болю в первинній медичній допомозі (2-е видання) від імені Європейської федерації головного болю та “Lifting the Burden: Глобальна кампанія проти головного болю”, 2019 (Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition) on behalf of the European Headache Federation and “Lifting the Burden: the Global Campaign against headache”, 2019)³².

Хронічна мігрень важко піддається лікуванню. Менеджмент спеціалізованої допомоги включає:

- навчання пацієнтів щодо хронізації та її причин і факторів ризику;
- розпізнавання та лікування надмірного вживання ліків, якщо воно є;
- лікування будь-яких супутніх захворювань;
- використання профілактичних препаратів

Препарати, що застосовуються фахівцями для профілактики хронічної мігрени:

- топірамат 50 мг або більше двічі на день;
- онаботулотоксин типу А;
- моноклональні антитіла CGRP: еренумаб 70 або 140 мг підшкірно один раз на місяць; фреманезумаб 225 мг підшкірно один раз на місяць або 675 мг підшкірно один раз на квартал; галканезумаб 240 мг підшкірно, потім 120 мг щомісяця; всі лікарські засоби вводяться самостійно за допомогою автоматичного ін'єктора.

4. Рекомендації Грецького товариства головного болю щодо застосування моноклональних антитіл, спрямованих на сигнальний шлях пептиду, що кодується геном кальцитоніну, для профілактики мігрени та кластерного головного болю - оновлення від 2023 року (Hellenic Headache Society Recommendations for the Use of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide Pathway for the Prevention of Migraine and Cluster Headache— 2023 Update)³³.

Рекомендації поділяються на сильні та слабкі відповідно до документації та досвіду авторів. Документація вважається належною, якщо вона ґрунтується щонайменше на 2 плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях. Помірна документація відповідає даним лише одного плацебо-контрольованого РКВ. Погана документація базується лише на даних спостережень.

Рекомендації щодо використання моноклональних антитіл проти CGRP при епізодичній та хронічній мігрени:

- Рекомендовано ретельно навчати людей з мігренню щодо правильного

³² Steiner T. J., Jensen R., Katsarava Z. et al. Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. J. Headache Pain. 2019; 20(1): 57. doi: 10.1186/s10194-018-0899-2. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6734476/>

³³ Mitsikostas D. D., Alexoudi A., Arvaniti C. et al. Hellenic Headache Society Recommendations for the Use of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene-Related Peptide Pathway for the Prevention of Migraine and Cluster Headache—2023 Update. SN Compr. Clin. Med. 2023; 5: 118. <https://doi.org/10.1007/s42399-023-01452-w>. <https://link.springer.com/article/10.1007/s42399-023-01452-w>

використання симптоматичних препаратів та уникнення відомих тригерів, перш ніж пропонувати будь-яке профілактичне фармакологічне лікування (сильна рекомендація, погана документація).

- Рекомендовано анти-CGRP mAb як фармакологічне лікування першої лінії для профілактики мігрени у людей старше 18 років із 4 або більше днями мігрени на місяць разом із традиційною антимигренозною терапією (наприклад, антигіпертензивними, антидепресантами, протиепілептичними засобами, препаратами проти запаморочення та онаботулотоксин А лише у випадку хронічної мігрени), (сильна рекомендація, хороша документація).

- Рекомендовано спочатку лікування анти-CGRP mAb протягом більше 3 місяців. Якщо кількість днів головного болю на місяць зменшується не більше ніж на 50% порівняно з періодом до лікування та/або пацієнт залишається незадоволеним, рекомендовано припинити лікування та перейти на інший профілактичний препарат. Є дослідження, які вказують на те, що значна кількість людей з мігренню реагують на лікування після 3 місяців лікування, як і у випадку онаботулотоксину А. Таким чином, першу оцінку рекомендується проводити принаймні через 3 місяці лікування (сильна рекомендація, помірна якість доказів).

- Якщо лікування моноклональними антитілами проти CGRP є успішним у першій оцінці (зменшення $\geq 50\%$ днів головного болю/місяць та/або пацієнт задоволений), рекомендовано продовжувати його ще принаймні на 12 додаткових місяців для другої оцінки. Для оцінки потенційного рецидиву мігрени можна запропонувати призупинити лікування тривалістю від 1 до 2 місяців. У разі рецидиву рекомендується повторне призначення початкового лікування (сильна рекомендація, низька якість доказів).

5. Переглянуті рекомендації Французького товариства головного болю з діагностики та лікування мігрени у дорослих. Частина 2: Фармакологічне лікування, 2021 (Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment, 2021)³⁴.

Профілактика хронічної мігрени:

Призначити топірамат як препарат першої лінії всім відповідним пацієнтам з хронічною мігренню через високий рівень доказів його ефективності (сильна).

Призначити іншу рекомендовану профілактику пацієнтам з хронічною мігренню, які не підходять для лікування топіраматом, залежно від уподобань пацієнта та супутніх захворювань.

Пацієнтам з хронічною мігренню та головним болем, спричиненим надмірним застосуванням ліків, призначити профілактичний препарат першої лінії та рекомендувати амбулаторну відміну надмірно застосованих ліків від мігрени.

Щодо зміни профілактики при хронічній мігрени:

Після невдачі першої лінії профілактики пероральними лікарськими засобами при хронічній мігрени рекомендовано обрати інший пероральний лікарський засіб,

³⁴Ducros A., de Gaalon S., Roos C. et al. Revised guidelines of the French headache society for the diagnosis and management of migraine in adults. Part 2: Pharmacological treatment. *Revue Neurologique*. 2021; 177(7): 734–752. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2021.07.006> <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0035378721006172?via%3Dihub>

виходячи з профілю пацієнта, супутніх захворювань та уподобань пацієнта (сильна).

Після неефективності принаймні двох пероральних терапій, включаючи топірамат, при хронічній мігрени призначити лікування онаботулотоксином А або моноклональні антитіла, спрямовані на шлях CGRP (еренумабу, фреманезумабу та галканезумабу) на основі вподобань пацієнта (сильна рекомендація).

6. Тайванські настанови з профілактичного лікування мігрени, 2022 (Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine, 2022)³⁵.

У пацієнтів з хронічною мігренню моноклональні антитіла до CGRP наразі можуть використовуватися разом із медичним страхуванням після попереднього огляду.

Фреманезумаб: підшкірне введення попередньо наповнених шприців для підшкірних ін'єкцій 225 мг один раз на місяць або 675 мг один раз на три місяці (надійність доказів А, рівень рекомендацій I).

7. Консенсусна заява товариств мігрени та головного болю (DMKG, ÖKSG та SKG) щодо тривалості лікування медикаментозної профілактики мігрени, 2023 (Konsensusstatement der Migräneund Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe, 2023)³⁶.

Вимоги щодо перевірки ефективності терапії або припинення відповідно до інформації спеціалістів відрізняються для окремих препаратів та зон схвалення (ЄС та Швейцарія).

Фреманезумаб

Європейське агентство з лікарських засобів: переваги лікування слід оцінювати протягом 3 місяців після початку лікування. Будь-яке подальше рішення щодо продовження лікування має прийматися індивідуально для кожного пацієнта. Після цього рекомендується періодично оцінювати необхідність продовження лікування.

Швейцарське агентство з терапевтичних продуктів: якщо немає відповіді на терапію, або вона з'являється не пізніше ніж через 12 місяців, слід провести повторну оцінку для продовження терапії.

Додатково уповноваженим органом під час верифікаційного аналізу було знайдено та проаналізовано рекомендації Шотландської міжвузівської мережі клінічних настанов щодо фармакологічного лікування мігрени, 2023 року (Pharmacological management of migraine, SIGN 2023³⁷).

Профілактика мігрени:

- *Пропранолол (80-160 мг на добу) рекомендується як профілактичне лікування першої лінії для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.*
- *Топірамат (50-100 мг на добу) рекомендується як профілактичне*

³⁵ Wu J. W., Yang C. P. Treatment Guideline Subcommittee of the Taiwan Headache Society. 2022 Taiwan Guidelines for Preventive Treatment of Migraine. Acta Neurol. Taiwan. 2022; 31(3): 164–202. http://www.anttnjournal.com/Mag_Files/31-3/N2022122811014.pdf.

³⁶ GoBraun G., Förderreuther S., Ruscheweyh R. und andere. Konsensusstatement der Migräneund Kopfschmerzgesellschaften (DMKG, ÖKSG & SKG) zur Therapiedauer der medikamentösen Migräneprophylaxe [Consensus statement of the migraine and headache societies (DMKG, ÖKSG, and SKG) on the duration of pharmacological migraine prophylaxis]. Schmerz. 2023;37(1):5- 16. German. doi: 10.1007/s00482- 022-00671-9 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9607745/>

³⁷ <https://www.sign.ac.uk/media/2077/sign-155-migraine-2023-update-v3.pdf>

лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.

- *Амітриптилін (25-150 мг на ніч) слід розглядати як профілактичне лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.*

- *Кандесартан (16 мг на добу) можна розглядати як профілактичне лікування для пацієнтів з епізодичною або хронічною мігренню.*

- *Ботулотоксин А рекомендується для профілактичного лікування пацієнтів з хронічною мігренню, якщо було вирішено проблему надмірного застосування ліків і пацієнти отримували належне лікування трьома або більше пероральними препаратами для профілактики мігрени.*

- *Еренумаб, фреманезумаб, галканезумаб та ептинезумаб рекомендовані для профілактичного лікування пацієнтів з хронічною мігренню, у яких було вирішено проблему надмірного застосування медикаментів і пацієнти не отримали користь від трьох або більше пероральних препаратів для профілактики мігрени.*

- *Фреманезумаб, гальцензумаб та ептинезумаб можна розглядати для профілактичного лікування пацієнтів з епізодичною мігренню, якщо було вирішено проблему надмірного застосування медикаментів і пацієнти не отримали користь від трьох або більше пероральних профілактичних засобів для лікування мігрени.*

Отже, за результатами аналізу міжнародних рекомендацій та настанов встановлено, що застосування фреманезумабу рекомендовано для превентивного лікування хронічної мігрени у дозуванні 225 мг підшкірно раз на місяць або 675 мг підшкірно раз на квартал. Здебільшого рекомендовано застосовувати фреманезумаб у разі невдачі попереднього лікування принаймні двома пероральними профілактичними засобами, проте деякі організації рекомендують застосовувати анти-CGRP моноклональні антитіла в першій лінії терапії у комбінації з традиційною антимігренозною терапією.

3) дані щодо економічної доцільності в частині ефективності витрат використання лікарського засобу відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат в Україні

Для оцінки ефективності витрат застосування фреманезумабу порівняно з плацебо для превентивної терапії дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії, було використано метод “витрати-користь”, в якому оцінювалися додані роки життя, скориговані на якість (QALY), які додає пацієнту фреманезумаб.

Вибір заявником методу фармакоеконічного аналізу “витрати-користь” обґрунтовується різницею в показниках корисності при різній кількості мігренозних днів на місяць та вищою ефективністю фреманезумабу порівняно з плацебо за показником середньої зміни середньомісячної кількості мігренозних днів від початкового періоду лікування зі статистичною значущістю.

Структура фармакоеконічної моделі представлена трьома взаємовиключними станами: “на лікуванні”, “без лікування” та “смерть” з тривалістю циклу, що становить 28 днів, та часовим горизонтом - 10 років.

При перебуванні в станах “на лікуванні” і “без лікування” пацієнт може знаходитись в одному з 29 напівмарківських станів здоров’я, що відповідають кількості мігренозних днів у пацієнта на місяць (від 0 до 28 днів на цикл). Показники розподілу за напівмарківськими станами були перенесені з глобальної економічної моделі, які розраховувалися наступним чином:

- спочатку були перенесені середні значення кількості мігренозних днів на місяць для плацебо з дослідження FOCUS;

- для визначення кількості мігренозних днів при застосуванні фреманезумабу була використана різниця в кількості мігренозних днів на місяць порівняно з плацебо (з розподілом для осіб, які мають відповідь на лікування, і тих, хто її не має);

- параметри розподілу (бета-біноміальні розподіли, отримані з даних FOCUS) були застосовані до розрахованих середніх значень кількості мігренозних днів на місяць для отримання остаточного розподілу кількості мігренозних днів, який використовується в моделі;

- відповідні параметри дисперсії були обрані на основі змодельованої групи пацієнтів (пацієнти з відповіддю або без відповіді; плацебо або активне лікування).

Припинення лікування у розрахунку на цикл застосовувалось до активного методу лікування фреманезумабом на основі даних клінічного дослідження HALO (публікація *Goadsby et al., 2020*³⁸) із показником 1,8% на 4 тижні.

Під час дослідження HALO оцінювалася безпека, переносимість та ефективність підшкірного щоквартального або щомісячного введення фреманезумабу протягом 12 місяців у дорослих пацієнтів з хронічною (58,7%) та епізодичною (41,3%) мігренню. Попередньо було дозволено використовувати максимум 1 або 2 препарати для профілактики мігрени. Дане дослідження не відповідає PICO, проте, оскільки у дослідженні FOCUS, що було відібрано заявником для аналізу клінічної ефективності, відсутні дані щодо частки пацієнтів, які припинили лікування, використання даного показника із дослідження HALO вважається прийнятним.

Передбачається, що пацієнти, які припиняють лікування, переходять на застосування плацебо і, таким чином, зазнаватимуть мігренозних днів на місяць відповідно до значень кількості мігренозних днів для плацебо.

Згідно з результатами проведеного опитування фахівців-неврологів щодо досвіду застосування фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню (внутрішні дані компанії «Тева Україна») середня тривалість застосування фреманезумабу становить ■ місяці; ■% пацієнтів потребують повторного курсу застосування, середня тривалість якого - ■ місяці; перерва між двома курсами в середньому становить ■ місяців.

Результати фармакоеконічного аналізу за базовим сценарієм заявника наведено у таблиці 4.

³⁸ Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. *Neurology*. 2020;95(18):e2487-e2499. doi:10.1212/WNL.000000000010600

Таблиця 4. Результати фармакоекономічного аналізу застосування фреманезумабу порівняно з плацебо

Етап	Розділ	Опис
1	Вступ	<p>Оцінювана технологія: фреманезумаб. Компаратор: плацебо. Напівмарківську модель було побудовано з використанням програмного забезпечення (MS Excel).</p>
2	Контекст дослідження	<p>Цільова популяція: дорослі пацієнти обох статей з хронічною мігренню, для яких попередні дві профілактичні лінії виявилися неефективними. Фармакоекономічний аналіз проведено для локальних умов України з перспективи системи охорони здоров'я (платника у сфері охорони здоров'я). Часовий горизонт моделювання становить 10 років. Початковий середній вік пацієнта становить 47 років, частка жінок становить 82,3%, відповідно до когорти пацієнтів з хронічною мігренню з дослідження FOCUS. Ставка дисконтування для витрат та результатів – 3%. Дані щодо ефективності та безпеки: дослідження FOCUS, публікація Ferrari et al., 2019. Аналіз показників корисності проводився на основі даних на рівні пацієнта загальної досліджуваної популяції FOCUS. Значення корисності були отримані для кожного стану здоров'я (на основі кількості мігренозних днів на місяць) шляхом зіставлення даних з специфічного опитувальника щодо якості життя для пацієнтів з мігренню (англ. the Migraine-Specific Quality of Life (MSQoL) questionnaire) з опитувальником EQ-5D (версія EQ-5D-5L). У моделі використовувалися різні значення корисності для стану «на лікуванні» і стану «без лікування». Дані для стану «без лікування» склалися з аналізу вихідних даних для всіх пацієнтів, для стану «на лікуванні» - з використанням даних для пацієнтів, які отримували фреманезумаб в обидва доступні моменти часу (тиждень 4 і тиждень 12). Ці дані були підігнані до бета-регресійної моделі за допомогою функції gamlss у пакеті GAMLSS (Generalized Additive Model for Location, Scale and Scare) з R. Вибір моделі визначався інформаційним критерієм Байеса (англ. Bayesian information criterion, BIC). Корисності стану здоров'я накопичуються в моделі на основі змодельованих розподілів кількості мігренозних днів на місяць, оскільки ці показники мають сильну кореляцію зі значеннями кількості мігренозних днів. За результатами економічної оцінки у межах 10-річного часового горизонту було отримано наступний результат: ■■■ QALY для фреманезумабу та ■■■ QALY для плацебо.</p>

3	Розрахунок витрат	<p>Категорії прямих витрат, що включені в модель:</p> <ul style="list-style-type: none">• витрати на заявлену медичну технологію;• витрати на медичні вироби;• витрати на медичні послуги;• витрати на діагностичні процедури (встановлення діагнозу, призначення і моніторинг терапії);• витрати на лікування побічних реакцій;• витрати на лікарський засіб для лікування гострих нападів мігрені. <p>Непрямі витрати в аналіз включені не були.</p> <p>Ціна фреманезумабу, що використовується у фармакоекономічному аналізі, становить ██████ грн за упаковку (розчин для ін'єкцій, 225 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 шприцу в картонній коробці), що на █████% вище за зареєстровану оптово-відпускну ціну, яка становить 11 417,46 грн за флакон (наказ МОЗ України від 18.05.2021 № 968).</p> <p><i>На запит уповноваженого органу заявником зазначено, що ним було подано відповідні документи на внесення змін до Реєстру оптово-відпускнух цін на лікарські засоби, які відбудуться наприкінці червня, проте станом на дату підготовки висновку³⁹ зареєстрована оптово-відпускну ціна становить 11 417,46 грн за флакон (наказ МОЗ України від 18.05.2021 № 968).</i></p> <p>Витрати на лікування заявленою медичною технологією розраховувались на два курси лікування (█████ та повторний курс тривалістю █████ з перервою █████ між ними) на основі даних інструкції для медичного застосування і клінічних рекомендацій, які враховували загальнопоширену практику.</p> <p>Джерелом цін на лікарські засоби та медичні вироби слугували дані заявника щодо очікуваного рівня оптово-відпускнуї ціни на фреманезумаб та електронна платформа публічних закупівель Prozorro. Для проведення змодельованого економічного аналізу була розрахована вартість застосування фреманезумабу на цикл (28 днів) та два курси лікування з урахуванням частоти застосування повторного курсу. Загальні витрати на застосування заявленої медичної технології на цикл (28 днів) становлять ██████ грн, на курс лікування (█████) - ██████ грн, а на повторний курс (█████) - ██████ грн.</p> <p>При застосуванні плацебо враховувалися витрати на лікування гострих нападів мігрені.</p> <p>Витрати за результатами моделювання</p> <p>Сукупні витрати на 1 пацієнта на заявлену інтервенцію (фреманезумаб) на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Сукупні витрати на 1 пацієнта на медичну технологію порівняння (плацебо) на горизонт моделювання 10 років із дисконтуванням 3%: ██████ грн.</p> <p>Різниця витрат: ██████ грн.</p>
---	-------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

³⁹ https://moz.gov.ua/storage/uploads/2873fbbd-c883-42b6-b370-fcef097f9086/%D0%A0%D0%B5%D1%94%D1%81%D1%82%D1%80_01.01.2025.xlsx

4	Результати	<p>Інкrementальний показник ефективності витрат (ICER): ██████ грн/QALY.</p> <p>Аналіз чутливості</p> <p>Заявником проведено однофакторний аналіз чутливості, а результати представлені у вигляді діаграми-торнадо.</p> <p>В рамках однофакторного аналізу чутливості було досліджено вплив на ICER змін вхідних параметрів:</p> <ul style="list-style-type: none"> - горизонт дослідження у межах ± 5 років; - ціна на лікарський засіб фреманезумаб, вартість медичних виробів, вартість медичних послуг, вартість діагностики, частота виникнення побічних реакцій, вартість лікування побічних реакцій, ставка дисконтування, показники корисності, частота повторного курсу лікування, тривалість повторно курсу лікування, час між курсами лікування, вартість лікування побічних реакцій, вартість лікування гострого нападу мігрені у межах ± 20 % від базового значення; - тривалість курсу лікування фреманезумабом у межах 3-18 місяців відповідно до рекомендацій Європейської федерації з лікування головного болю. <p>Показник ICER був найбільш чутливим до зміни таких параметрів: тривалість курсу лікування фреманезумабом, горизонт моделювання та показники корисності. ICER/QALY коливався від ██████ грн до ██████ грн.</p> <p>За висновком заявника, проведений однофакторний аналіз чутливості виявив стійкість результатів фармакоеконічного аналізу до ключових параметрів моделі.</p>
5	Припущення аналізу та обмеження аналізу заявника, що мають вплив на результати аналізу ефективності витрат	<p>При побудові моделі було зроблено кілька припущень:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● модель передбачає відсутність вищих (додаткових) показників смертності ніж вікові коефіцієнти смертності, оскільки мігрень суттєво не впливає на смертність; ● ефективність лікування (включаючи ефективність плацебо) зберігається протягом часового горизонту в цій моделі, оскільки немає доказів протилежного; ● ймовірність залишитись на лікуванні (для фреманезумабу) розрахована як різниця між одиницею та сумою ймовірностей переходу в інші стани; ● впродовж курсу лікування принаймні одна побічна реакція із визначеною ймовірністю виникне в одного пацієнта; <p>Обмеження проведеного аналізу:</p> <ul style="list-style-type: none"> - офіційних даних щодо вікового та статевого розподілу пацієнтів із мігренню, в т.ч. хронічною, в Україні немає. Середній вік пацієнтів для моделювання, а також статевий розподіл був визначений на основі клінічного дослідження FOCUS; - пацієнти із серйозними серцево-судинними та іншими серйозними супутніми захворюваннями були виключені з участі в дослідженні FOCUS, таким чином обмежуючи повну екстраполяцію даних безпеки на загальну популяцію. Однак, були включені пацієнти з серцево-судинними факторами ризику, такими як гіпертонія, діабет, гіперліпідемія, надмірна вага та супутнє використання гормональних протизаплідних засобів. Автори дослідження вважають, що загалом ця популяція дослідження є репрезентативною для популяції з мігренню, яка загалом є здоровою;

		<ul style="list-style-type: none">- відносно коротка тривалість подвійної сліпої фази дослідження (12 тижнів), що перешкоджало оцінці довгострокових ефектів фреманезумабу. Однак такі дані доступні з фази 3 (HALO) основних реєстраційних досліджень, а також з 12-тижневого відкритого подовженого дослідження FOCUS;- у модель не був включений природний перебіг мігрени (через обмеження даних), що збільшує невизначеність в результатах аналізу протягом тривалого періоду часу;- включення ефекту плацебо в змодельовану групу плацебо (без активного лікування) та припущення, що люди, які припиняють лікування, повертаються до кількості мігренозних днів на місяць, характерних для плацебо, не відображає фактичної клінічної практики, де не зареєстровано ефекту плацебо для осіб, що не приймають активного лікування. Однак це обмеження є консервативним, оскільки воно знижує економічну ефективність втручання, відповідно, визнається прийнятним.
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Отже, за розрахунками заявника застосування фреманезумабу для лікування дорослих пацієнтів із хронічною мігренню після неефективності принаймні двох ліній превентивної терапії, забезпечує додаткові █████ QALY порівняно з плацебо враховуючи дисконтування. Сукупні витрати на застосування заявленої медичної технології (████████ грн) є більшими за сукупні витрати на медичну технологію порівняння (плацебо) (████████ грн).

Згідно моделі заявника значення інкрементального показника ефективності витрат (ICER) при застосуванні фреманезумабу для лікування дорослих пацієнтів із хронічною мігренню після неефективності принаймні двох ліній превентивної терапії, порівняно із застосуванням плацебо становить █████ грн на рік доданого життя, скоригованого на якість (QALY).

Відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні, такі витрати є малоефективними, оскільки значення ICER знаходиться в межах від 3 до 5 ВВП/душу населення (від 395 832 грн до 659 720 грн).

Для порівняння розрахунку граничних значень ICER було використано дані щодо ВВП на душу населення станом на 2021 рік, що опубліковані Державною службою статистики України від 11.03.2022⁴⁰.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досьє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат:

1. З огляду на відсутність довгострокових доказів порівняльної клінічної ефективності фреманезумабу заявником було зроблено припущення про те, що ефективність лікування (як фреманезумабу, так і плацебо) зберігається протягом часового горизонту моделі (10 років), що завищує ефективність фреманезумабу при відсутності витрат на нього (після приблизно 2 років). Заявником був проведений однофакторний аналіз чутливості, який враховував варіабельність часового горизонту тільки у межах від 5 до 15 років (ICER коливався від █████ до █████ грн відповідно).

⁴⁰ <https://ukrstat.gov.ua/express/expr2022/03/25.pdf>

Однак, враховуючи відсутність довгострокових доказів порівняльної клінічної ефективності фреманезумабу, використання припущення про довгострокове збереження ефективності після припинення лікування фреманезумабом є необґрунтованим.

З огляду на вищезазначене, результати аналізу ефективності витрат були додатково оцінені уповноваженим органом для часового горизонту тривалістю 2 роки, що базується на наданих заявником результатах опитування фахівців приватних установ щодо поточної практики застосування фреманезумабу. При зменшенні часового горизонту до 2 років ICER/QALY значно зростає до [REDACTED] грн, тобто витрати стають неефективними.

2. У наданій фармакоекономічній моделі заявником було завищено ефективність фреманезумабу через використання значення показника корисності для фреманезумабу замість значення показника корисності стану “Без лікування” для пацієнтів, які припинили лікування. Використання релевантних значень показників корисності у пацієнтів, які припинили застосування фреманезумабу, призводить до збільшення показника ефективності витрат ICER (до [REDACTED] грн), тому витрати стають неефективними.

3. У фармакоекономічному аналізі заявником використано очікувану оптово-відпускну ціну за упаковку фреманезумабу з урахуванням граничної постачальницько-збутової надбавки та ПДВ ([REDACTED] грн), що на [REDACTED]% вище за зареєстровану оптово-відпускну ціну станом на дату підготовки висновку (11 417,46 грн за флакон). При використанні ціни з Реєстру оптово-відпускних цін з урахуванням постачальницько-збутової надбавки та ПДВ значення показника ефективності витрат ICER знизиться та становитиме [REDACTED] грн (в межах від 3 до 5 ВВП/душу населення).

Проте, оскільки лікарський засіб фреманезумаб пропонується до включення в Національний перелік, ціна на нього підлягатиме державному регулюванню, відповідно до Наказу МОЗ від 05 жовтня 2022 року № 1809. Гранична оптово-відпускна ціна фреманезумабу, розрахована станом на 10.01.2025, становила 17 909,96 грн (відповідно ціна закупівлі не може перевищувати 21 080,02 грн), проте витрати все ще будуть малоефективними відповідно до базового сценарію заявника, оскільки значення показника ICER - [REDACTED] грн (в межах від 3 до 5 ВВП/душу населення).

4. Значення заявлених показників корисності можуть бути суперечливими, оскільки:

4.1. через невелику кількість пацієнтів алгоритми визначення показників корисності базувалися на даних пацієнтів як з хронічною, так і з епізодичною мігренню на основі двох коваріат - стану (“на лікуванні” або “без лікування”) та кількості мігренозних днів. Оскільки, клінічне дослідження FOCUS тривало 12 тижнів - такий підхід дозволив представити результати показників корисності для кількості мігренозних днів ≤ 8 , проте якість життя пацієнтів з мігренню виходить за межі кількості мігренозних днів і можуть бути не враховані важливі аспекти тягаря хронічної мігрени (депресія, тривога, страх перед наступними

нападами, кількість днів та тривалість головного болю, нудота/блювання, фото-/фонофобія, тривалість мігренозного болю та ін.);

4.2. використані значення для повної популяції дослідження, тобто пацієнтів в яких неефективними були від 2 до 4 попередніх терапій, а не цільової популяції - після неефективності 2 ліній терапій. Такий підхід збільшує статистичну потужність аналізу, проте не відображає найбільш релевантні дані;

4.3. результати статистичного моделювання показників корисності та кількості мігренозних днів від яких залежить якість життя представлені тільки для бета-регресійної моделі без представлення значень інформаційного критерію Байєса (далі - ВІС.) У відповідях на зауваження заявник повідомив про те, що статистичні дані не мають формату яким легко ділитися і для їх пошуку, накопичення та представлення знадобиться багато часу. У зв'язку з тим, що різні моделі можуть по-різному описувати дані, представлення лише однієї моделі не дає змоги оцінити, чи є вона найкращою.

Так як, підходи до визначення показників корисності базуються на діапазоні⁴¹ кількості мігренозних днів і відсутні окремі дані показників корисності для кожного мігренозного дня, зробити висновок щодо співвідносності отриманих показників корисності неможливо.

Проте, оскільки, зміна показників корисності була оцінена за результатами проведеного аналізу чутливості та не входила до факторів, що мають найбільший вплив на ICER, можна зробити висновок, що даний фактор має незначний вплив на результати проведеного аналізу, тобто витрати залишатимуться малоефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER будуть в межах від 3 до 5 ВВП на душу населення.

5. За даними фахівців кафедри неврології та нейрохірургії ФПО Вінницького національного медичного університету ім. М. Пирогова тривалість курсу терапії анти-CGRP складає 12 місяців. Більше чверті пацієнтів не потребує повторних курсів терапії, решта має збільшення частоти нападів через 3 місяці від припинення лікування та потребує повторних курсів. Безпечна кількість повторних курсів наразі невідома. За результатами проведеного аналізу чутливості тривалість першого та повторного курсу лікування відносяться до факторів, що мають найбільший вплив на ICER. Витрати можуть бути неефективними при застосуванні фреманезумабу ≥ 15 місяців при першому та >18 місяців при повторному курсі лікування відповідно до моделі, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищуватиме 5 ВВП на душу населення.

Таким чином, застосування фреманезумабу є більш ефективним та більш витратним, ніж застосування плацебо для лікування дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох ліній превентивної терапії, за результатами моделювання ICER витрати на фреманезумаб є малоефективними порівняно із плацебо відповідно до сценарію заявника. Проте, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено, що враховуючи відсутність довгострокових даних клінічної ефективності

⁴¹[https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(11\)03668-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301511036680%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(11)03668-0/fulltext?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301511036680%3Fshowall%3Dtrue)

фреманезумабу після припинення лікування та відсутність досвіду довготривалого застосування фреманезумабу клінічними фахівцями в Україні, обмеження горизонту моделювання до 2 років призведе до того, що витрати на фреманезумаб стають неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищуватиме 5 ВВП на душу населення (■■■■■■ грн/QALY).

Досягнення порогу ефективності витрат за шкалою рекомендованих граничних значень ICER в Україні при зменшенні часового горизонту до 2 років, можливе, якщо ціна на лікарський засіб фреманезумаб буде знижена не менше ніж на ■■■% від заявленої цінової пропозиції до рівня ■■■■■ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та не менше ніж на ■■■% від заявленої цінової пропозиції до рівня ■■■■■ грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).

4) дані щодо результатів економічної доцільності в частині аналізу впливу на показники бюджету

Заявником було проведено аналіз впливу на показники бюджету застосування фреманезумабу порівняно із застосуванням плацебо на підставі змодельованих недисконтованих прямих медичних витрат для профілактичної терапії дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії, які передбачають курс лікування фреманезумабом (■■■■■■) з урахуванням частки пацієнтів (■■■%), які потребують повторного курсу лікування (■■■■■■) та витрат на лікування гострих нападів мігрені з часовим горизонтом 5 років.

Заявником передбачається, що заявлена медична технологія буде впроваджена в практику за сценарієм розширення. Розрахунок кількості пацієнтів, що був здійснений заявником, представлено у пункті 3.1 даного висновку. Відповідно до проведеного регресійного аналізу прогнозу кількості дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії, в Україні орієнтовна кількість нових пацієнтів, яким може бути показане застосування фреманезумабу за розрахунками заявника буде становити: рік 1 – ■■■■ осіб; рік 2 – ■■■■ осіб, рік 3 – ■■■■ особи; рік 4 – ■■■■ особи; рік 5 – ■■■■ осіб.

Заявником було побудовано два сценарії впливу на бюджет:

Сценарій 1 (діючий), що відображає поточну практику лікування, передбачав, що 100% пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох ліній превентивної терапії, впродовж найближчих 5 років будуть отримувати плацебо;

Сценарій 2 (новий) передбачає поступове впровадження нової медичної технології фреманезумабу в практику лікування зі ступенем впровадження 30% - у рік 1, 50% - у рік 2, 70% - у рік 3; 80% - у рік 4 та 100% - у рік 5.

Додатково заявником було представлено сценарії повного впровадження фреманезумабу протягом 5 років.

Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій наведено у таблиці 5.

Таблиця 5. Результати аналізу впливу на показники бюджету порівнюваних технологій за даними заявника

	Рік				
	Рік 1	Рік 2	Рік 3	Рік 4	Рік 5
Кількість пацієнтів					
Кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом*	■	■	■	■	■
Діючий сценарій - без втручання: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (медичну технологію порівняння)	■	■	■	■	■
Діючий сценарій -без втручання: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фреманезумаб	■	■	■	■	■
Новий сценарій (поступовий перехід) - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (медичну технологію порівняння)	■	■	■	■	■
Новий сценарій (поступовий перехід) - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фреманезумаб**	■	■	■	■	■

Новий сценарій (повний перехід) - з втручанням: кількість пацієнтів, які використовують стандартну терапію (медичну технологію порівняння)	■	■	■	■	■
Новий сценарій (повний перехід) - з втручанням: кількість пацієнтів, для яких планується використовувати фреманезумаб**	■	■	■	■	■
Витрати на всю популяцію пацієнтів, грн					
Діючий сценарій -витрати на медичну технологію порівняння у схемі лікування без заявленого лікарського засобу, грн	■	■	■	■	■
Новий сценарій (поступовий перехід)- витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним заявленим лікарським засобом (фреманезумабом), грн	■	■	■	■	■
● з них - витрати на фреманезумаб, грн	■	■	■	■	■
Новий сценарій (повний перехід)- витрати на нову медичну технологію у схемі лікування з досліджуваним	■	■	■	■	■

заявленим лікарським засобом (фреманезумабом), грн					
• з них - витрати на фреманезумаб, грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет (поступовий перехід), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Додатковий вплив на бюджет (повний перехід), грн	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

*у перший рік заявником була розрахована кількість пацієнтів на основі показника поширеності, а у наступні роки - вперше виявлені пацієнти, що потребуватимуть лікування

**всі пацієнти з хронічною мігренню в перший рік потребуватимуть перший курс лікування і 56% пацієнтів потребуватимуть застосування заявленого лікарського засобу у другий рік. В наступні роки враховано пацієнтів, яким діагноз в поточних роках буде встановлений вперше, при цьому була також врахована частка пацієнтів, які потребуватимуть повторного курсу лікування, що припадає на наступний календарний рік

Отже, за результатами аналізу впливу на показники бюджету встановлено додатковий вплив на бюджет при поступовому переході пацієнтів на терапію фреманезумабом, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн; додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію фреманезумабом, який коливається від ██████████ грн до ██████████ грн залежно від року аналізу. Значне зменшення додаткового впливу на бюджет після двох років зумовлено припущенням у моделюванні, що тривалість терапії для кожного пацієнта обмежується двома курсами.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів протягом 5 років на терапію фреманезумабом вплив на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб буде великим - у перший рік та помірним в наступні чотири роки аналізу, а при повному переході - великим - у перші два роки та помірним в наступні три роки аналізу.

Уповноваженим органом проведена оцінка розділу фармакоеконічного аналізу досє, за результатами якої встановлено фактори, які мають вплив на результат аналізу впливу на показники бюджету:

1. З огляду на те, що у аналізі впливу на показники бюджету заявником використано змодельовані витрати з моделі Маркова, фактори, які мають вплив на результат аналізу ефективності витрат, представлені у підпункті 3 пункту 3 Висновку та у результатах проведеного заявником однофакторного аналізу чутливості, мають вплив на результати аналізу впливу на бюджет. Основними

факторами впливу є ціна на заявлену медичну технологію, а також тривалість курсу лікування, кількість та тривалість повторних курсів лікування.

2. Як було зазначено у підпункті 1 пункту 3 висновку, з огляду на відсутність статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на хронічну мігрень в Україні, розрахована заявником потреба у заявленому лікарському засобі може розглядатися лише як орієнтовна.

Таким чином, за результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування фреманезумабу є більш витратним, ніж відсутність терапії (плацебо), а вплив на бюджет у частині витрат на заявлений лікарський засіб при поступовому переході пацієнтів протягом 5 років на терапію фреманезумабом є великим у перший рік та помірним в наступні чотири роки аналізу, а при повному переході - великим у перші два роки та помірним в наступні три роки аналізу.

5) дані щодо коректності інформації про наявність або відсутність економічних та клінічних переваг застосування лікарського засобу порівняно з іншим лікарським засобом або іншою медичною технологією (або їх відсутності), надані заявником

Цільовою популяцією є дорослі пацієнти з хронічною мігренню, для яких попередні дві профілактичні лінії терапії виявились неефективними.

Для визначеної у досьє цільової популяції обраний компаратор є прийнятним для проведення аналізу порівняльної клінічної ефективності, безпеки, економічної доцільності в умовах реальної клінічної практики в Україні.

За результатами багатоцентрового, рандомізованого, подвійно засліпленого, плацебо-контрольованого дослідження фази 3b FOCUS (Ferrari et al., 2019) встановлено, що при застосуванні фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох класів превентивної терапії, що охоплює ширшу популяцію порівняно із заявленим показанням, кількість мігренозних днів на місяць протягом 12-тижневого періоду зменшилась у групі фреманезумабу щоквартального введення на 3,9 днів, у групі фреманезумабу щомісячного введення на 4,5 днів, а в групі плацебо – на 0,7. Отже, порівняно з плацебо кількість мігренозних днів на місяць протягом 12-тижневого періоду зменшується на 3,2 дні при щоквартальному введенні (95% CI -4,2; -2,2, $p < 0,0001$) та на 3,8 дні більше при щомісячному введенні фреманезумабу (95% CI -4,8; -2,8, $p < 0,0001$), результати є статистично значущими для обох порівнянь.

Також заявником було надано результати дослідження FOCUS для пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох ліній превентивної терапії за даними глобальної моделі (внутрішні дані компанії «Гева Україна»), які в подальшому було враховано при проведенні фармакоекономічного аналізу. Відповідно до наведених заявником даних зміна кількості днів мігрени на місяць у пацієнтів з хронічною мігренню з неефективністю ≥ 2 попередніх ліній терапії при застосуванні щоквартального фреманезумабу становила -■ днів (■%), а в групі плацебо -■ днів (■%), що узгоджується з результатами, що представлені у публікації Ferrari et al., 2019. Значно більша частка досягла принаймні 30%-вого скорочення кількості мігренозних днів на місяць від вихідного рівня при

застосуванні фреманезумабу щоквартально (■%) протягом 12-тижневого плацебо-контрольованого періоду дослідження порівняно з плацебо (■%).

Результати аналізу безпеки заявленого лікарського засобу фреманезумаб представлено заявником також за даними дослідження FOCUS, що описане у публікації *Ferrari et al., 2019*. Встановлено, що частота виникнення усіх ПР, серйозних ПР, та ПР, що призвели до припинення лікування були подібними між групами. Найпоширенішими ПР в усіх групах були еритема в місці ін'єкції, ущільнення в місці ін'єкції та назофарингіт. Жодна серйозна ПР не спостерігалася у більш ніж одного пацієнта і жодна не була пов'язана з досліджуваним лікуванням. Не було зафіксовано випадків анафілаксії, важких гіперчутливих реакцій та летальних випадків. Також заявником було проаналізовано періодично оновлюваний звіт з безпеки (PSUR) за період 14.09.2022–13.09.2023 та встановлено, що відсутні нові попередження, застереження, протипоказання або обмеження у показаннях; інші заходи з мінімізації ризиків не є необхідними.

Розрахунок щодо попередньої оцінки потреби охорони здоров'я у заявленому лікарському засобі є послідовним з аналізом впливу на показники бюджету. Однак, зважаючи на відсутність статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на хронічну мігрень в Україні, розрахована заявником потреба у заявленому лікарському засобі може розглядатися лише як орієнтовна.

За висновками заявника витрати на фреманезумаб є малоефективними порівняно з плацебо, проте, за результатами проведеної оцінки уповноваженим органом було встановлено відсутність довгострокових даних клінічної ефективності застосування фреманезумабу у визначеній цільовій популяції після припинення лікування та відсутність досвіду довготривалого застосування фреманезумабу клінічними фахівцями в Україні. Таким чином, для мінімізації кількості припущень щодо збереження клінічної ефективності фреманезумабу у довгостроковій перспективі після припинення лікування, уповноваженим органом було обмежено горизонт моделювання ефективності витрат до 2 років, що призводить до того, що витрати на фреманезумаб стають неефективними, оскільки значення показника ефективності витрат ICER перевищує 5 ВВП на душу населення (■■■■■■■■■■ грн/QALY).

За результатами аналізу впливу на бюджет встановлено, що застосування фреманезумабу є більш витратним, ніж відсутність терапії (плацебо), що є коректним. Додатковий вплив на бюджет при поступовому переході пацієнтів на терапію фреманезумабом може коливатись від ■■■■■■■■■■ грн до ■■■■■■■■■■ грн; додатковий вплив на бюджет при повному переході пацієнтів на терапію фреманезумабом може коливатись від ■■■■■■■■■■ грн до ■■■■■■■■■■ грн залежно від року аналізу. Значне зменшення додаткового впливу на бюджет після двох років зумовлено припущенням у моделюванні, що тривалість терапії для кожного пацієнта обмежується двома курсами.

Відповідно до рекомендованої шкали оцінки впливу на бюджет щодо витрат на заявлений лікарський засіб в Україні на підставі даних державних витрат на лікарські засоби у 2021 році, показано, що при поступовому переході пацієнтів протягом 5 років на терапію фреманезумабом вплив на бюджет щодо витрат на

заявлений лікарський засіб буде великим у перший рік та помірним в наступні чотири роки аналізу, а при повному переході - великим у перші два роки та помірним в наступні три роки аналізу.

Таким чином, за результатами проведеного аналізу заявником було визначено вищу ефективність превентивної терапії фреманезумабом порівняно із плацебо у пацієнтів із хронічною мігренню після неефективності щонайменше двох ліній терапії. В той же час, варто зауважити, що наразі відсутні довготривалі дослідження фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню, які не відповідали на дві лінії превентивного лікування, що обмежує можливість оцінити довгострокову порівняльну ефективність, безпеку, а також ефективність витрат заявленого лікарського засобу.

4. Рекомендації щодо включення (виключення) лікарського засобу до (з) Національного переліку основних лікарських засобів та (або) переліків, що закуповуються за кошти державного бюджету для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я, та (або) рекомендації щодо застосування для цілей охорони здоров'я лікарського засобу, оплата, закупівля або відшкодування вартості якого здійснюється з метою виконання регіональних цільових програм з охорони здоров'я, що повністю чи частково фінансуються за рахунок коштів місцевих бюджетів, та (або) рекомендації щодо укладення або продовження дії (продлонгації) договорів керованого доступу та (або) інші рекомендації у разі необхідності ухвалення рішень в системі охорони здоров'я

Відповідно до пп.2 п.6 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України (далі КМУ) від 23.12.2020 №1300, зі змінами, було проведено державну оцінку медичної технології для лікарського засобу АДЖОВІ (фреманезумаб) (станом на 23.01.2025 в Державному реєстрі лікарських засобів є у вигляді розчину для ін'єкцій, 225 мг/1,5 мл; по 1,5 мл розчину у попередньо наповненому шприці; по 1 або 3 шприци в картонній коробці; РП UA/18633/01/01, термін дії з 22.03.2021 по 22.03.2026) для превентивної терапії дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії щодо можливості включення препарату до Національного переліку основних лікарських засобів в підрозділ 2 «Для профілактики мігрені» розділу VII «Лікарські засоби для лікування мігрені».

Відповідно до п. 22 Порядку проведення державної оцінки медичних технологій, затвердженого постановою КМУ від 23.12.2020 № 1300, висновок уповноваженого органу має рекомендаційний характер.

За результатами розгляду проекту висновку уповноваженого органу з оцінки медичних технологій, оцінки (аналізу) результатів порівняльної клінічної ефективності, безпеки та економічної доцільності фреманезумабу для превентивної терапії дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії Експертним комітетом з оцінки медичних технологій Державного підприємства "Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України" (далі - Експертний комітет) було зазначено наступне.

Результати порівняльної клінічної ефективності (результативності):

Результати подвійно-засліпленого порівняльного рандомізованого клінічного дослідження FOCUS (Ferrari et al., 2019) продемонстрували вищу ефективність превентивної терапії фреманезумабом порівняно із плацебо. Середнє зниження від вихідного рівня кількості днів мігрени на місяць протягом 12 тижнів після прийому першої дози досліджуваного лікарського засобу було більшим порівняно з плацебо у пацієнтів, які отримували фреманезумаб щоквартально (-3,1, 95% СІ-3,8; -2,4, $p<0,0001$). Зменшення кількості днів мігрени на місяць порівняно з вихідним рівнем було більшим при застосуванні щоквартального прийому фреманезумабу порівняно з плацебо вже через через 4 тижні після початку лікування (-3,5, 95% СІ -4,2; -2,8, $p<0,0001$). Зменшення кількості днів головного болю помірної тяжкості було більшим порівняно з плацебо протягом 12 тижнів при застосуванні щоквартального прийому фреманезумабу (-3,2, 95% СІ - 3,9; -2,5, $p<0,0001$).

При цьому, Експертний комітет наголошує, що на сьогодні відсутні довготривалі порівняльні дослідження фреманезумабу у пацієнтів з хронічною мігренню, які не відповіли на попереднє превентивне лікування, що обмежує можливість оцінити довгострокову порівняльну ефективність.

Безпечність:

Результати аналізу безпеки фреманезумабу представлено заявником за даними дослідження FOCUS (Ferrari et al., 2019) та результатами PSUR (14.09.2022–13.09.2023). Встановлено, що частота виникнення ПР, серйозних ПР, та ПР, що призвели до припинення лікування, були подібними при обох режимах дозування порівняно з плацебо. Найпоширенішими ПР в усіх групах були місцеві реакції та назофарингіт; відсутні повідомлення про летальні випадки.

Але необхідно врахувати: А) недостатньо тривалий період збору даних PSUR, Б) точний механізм дії фреманезумабу щодо профілактики мігренозної атаки невідомий, що в цілому не дозволяє мінімізувати ризики та зробити висновок щодо безпеки.

Ефективність витрат на заявлений лікарський засіб і аналіз впливу таких витрат на показники бюджету відповідно до рекомендованої шкали граничних значень інкрементального показника ефективності витрат та шкали їх впливу на державний бюджет:

Заявник використовував метод “витрати-користь” і за результатами економічної оцінки у межах 10-річного часового горизонту було отримано наступний результат: ■■■ QALY для фреманезумабу та ■■■ QALY для плацебо.

Інкрементальний показник ефективності витрат (ICER) становить ■■■ грн/QALY.

Отже, застосування фреманезумабу для лікування дорослих пацієнтів із хронічною мігренню після неефективності принаймні двох ліній превентивної терапії, забезпечує додаткові ■■■ QALY порівняно з плацебо враховуючи дисконтування.

Але, при проведенні державної оцінки медичної технології уповноваженим органом встановлено, що значення показника ефективності витрат ICER

перевищуватиме 5 ВВП на душу населення ([REDACTED] грн/QALY) при обмеженні часового горизонту до 2 років.

Якість доказових даних:

Заявником було проведено оцінку методологічної якості дослідження FOCUS (Ferrari et al., 2019) за шкалою Jadad та встановлено високу якість дослідження та, відповідно, низький рівень системних і випадкових похибок у результатах. Але слід зауважити, що заявлена цільова популяція та досліджувана популяція (рандомізовані пацієнти) дещо відрізняються.

Організаційні критерії:

Фреманезумаб показаний для профілактики хронічної мігрені у дорослих пацієнтів лише після неефективності двох ліній превентивної терапії, а в Україні лікарський засіб другої лінії (топірамат) не включений в регуляторні переліки та фактично не покривається за рахунок державного чи місцевого бюджетів.

Фреманезумаб не включений до Базового переліку основних лікарських засобів ВООЗ, 2023 року (WHO Model List of Essential Medicines), не включений до 16 випуску Державного формуляра лікарських засобів (наказ МОЗ України від 12.03.2024 № 418).

Епідеміологічні показники щодо окремого захворювання: поширеність, захворюваність та смертність в Україні:

Експертний комітет зазначає, що на сьогодні неможливо визначити кількість пацієнтів, які потребують лікування заявленим лікарським засобом, оскільки фреманезумаб показаний для профілактики хронічної мігрені лише після неефективності двох ліній превентивної терапії. З огляду на те, що в Україні відсутня відповідна статистика (кількість пацієнтів з хронічною мігренню та неефективністю двох ліній превентивної терапії), а також те, що лікарський препарат 2 лінії (топірамат) застосовується за декількома показаннями і не закуповується за рахунок державного чи місцевого бюджетів, потреба у заявленому лікарському засобі може розглядатися лише як орієнтовна.

Соціальні, етичні, організаційні та інші аспекти:

Мігрень не входить до пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки згідно з наказом МОЗ України від 07.10.22 року № 1832 «Про затвердження пріоритетних напрямів розвитку сфери охорони здоров'я на 2023-2025 роки».

За результатами засідання Експертного комітету, що відбулось 23.01.2025, було надано наступні рекомендації.

Враховуючи рекомендації актуальних клінічних настанов і протоколів, вищезазначені результати оцінки клінічної ефективності, безпечності, епідеміологічні дані щодо поширеності нозології, а також те, що відповідно до шкали рекомендованих граничних значень ICER в Україні технологія фреманезумаб характеризується неефективним рівнем витрат на 1 QALY (перевищують 5 ВВП на душу населення), фреманезумаб не може бути рекомендований до включення у Національний перелік основних лікарських засобів та перелік лікарських засобів, медичних виробів та допоміжних засобів до них, що закуповуються на виконання відповідних угод (договорів), укладених

особою, уповноваженою на здійснення закупівель у сфері охорони здоров'я для виконання програм та здійснення централізованих заходів з охорони здоров'я.

5. Інформація щодо строку дії звіту з рекомендаціями.

Відповідно до п. 21 Порядку висновок уповноваженого органу стосовно відповідної медичної технології вважається чинним до моменту проведення нової державної оцінки медичної технології.