

**Зауваження до проекту висновку уповноваженого органу щодо заявленої медичної технології - лікарського засобу фреманезумаб (ТН АДЖОВІ) за показанням для превентивної терапії дорослих пацієнтів з хронічною мігренню після неефективності двох ліній превентивної терапії**

№ п/п	Зауваження до проекту висновку, що були надані заявником (ТОВ "Тева Україна")	Обґрунтування врахування зауважень або причин неврахування зауважень уповноваженим органом
1.	<p>Ст. 8</p> <p>“При розрахунку потреби заявником враховано показник поширеності хронічної мігрені (0,9%), що є дещо нижчим за міжнародні дані (1-2%)<sup>1</sup>, 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 порівняно з Україною. В Україні відповідно до статті в медичній газеті “Здоров'я України” (Тематичний номер «Неврологія. Психіатрія. Психотерапія» №4 (67) 2023 р.)<sup>2</sup> спостерігається значний прогрес у діагностиці та лікуванні мігрені. Клінічні фахівці кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (далі - ЛНМУ) підтверджують поступове покращення діагностики і лікування мігрені в Україні протягом останніх років, проте зазначають, що мігрень все ще недооцінюють та значна частина пацієнтів не знає свого діагнозу,</p>	

<sup>1</sup> <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31563224/>

<sup>2</sup> <https://health-ua.com/neurology/bolyovi-sindromi/75902-farmakologchne-lkuvannya-mgren>

	<p><i>а ті, що знають, часто зупиняються на самому базовому превентивному лікуванні неспецифічними лікарськими засобами, яке рідко дає можливість досягнути бажаних результатів.”</i></p> <p>Дані щодо частки пацієнтів, які звертаються до лікаря та частки пацієнтів, яким встановлено діагноз хронічна мігрень взяті з епідеміологічного дослідження, проведеного в США – країні, яка перебуває на високому рівні організації та надання послуг в сфері охорони здоров'я. Немає підстав очікувати, що в Україні ситуація з діагностикою та лікуванням мігрені є кращою, ніж в США.</p> <p>Окрім того, твердження окремих клінічних фахівців кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького свідчать лише про тенденцію, однак не відображають об'єктивної ситуації зі зверненням пацієнтів за медичною допомогою та з діагностикою мігрені по всій Україні.</p> <p><b>Тому, пропонуємо видалити виділені курсивом абзаци з висновку, як такі, що можуть створювати хибне уявлення про некоректність поданої заявником інформації.</b></p>	
2.	<p>Ст. 8</p> <p><i>“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.”</i></p>	

	<p>Наведені уповноваженим органом твердження клінічних фахівців що «всі пацієнти з хронічною мігренню потребують превентивної терапії» не протирічать даним, наведеним заявником щодо частки пацієнтів з хронічною мігренню, яким призначають профілактичну терапію. Дійсно, всі пацієнти з хронічною мігренню можуть отримати користь від превентивної терапії, але ж в дійсності не всім її призначають (American Headache Society. Headache 2019;59:1-18).</p> <p>Тому, пропонуємо видалити виділені курсивом абзаци з висновку, як такі, що можуть створювати хибне уявлення про некоректність поданої заявником інформації.</p>	
3.	<p>Ст. 8</p> <p><i>“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.”</i></p> <p>На жаль, в Україні відсутні офіційні дані від Державної служби статистики щодо поширеності та захворюваності для переважної більшості захворювань, не лише для мігрені. В якості джерела інформації щодо поширеності хронічної мігрені було використано Звіт про науково-дослідну роботу стосовно мігрені, який проводився на основі аналізу поширеності та особливостей клінічного перебігу мігрені в Сумській області України [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. [<a href="https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/89130">https://essuir.sumdu.edu.ua/handle/123456789/89130</a>].</p>	

	<p>Ці дані, співставні із епідеміологічними даними авторів в іноземних публікаціях.</p> <p><b>Тому, пропонуємо замінити формулювання абзацу, виділеного курсивом на таке:</b></p> <p><i>Враховуючи відсутність офіційних статистичних даних щодо поширеності та захворюваності на хронічну мігрень в Україні, розрахована заявником потреба у заявленому лікарському засобі може розглядатися як припустима, але обґрунтована та прийнятна.</i></p>	
4.	<p>Ст. 19</p> <p><i>“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.”</i></p> <p><i>“Однак, довготривалі дослідження щодо профілю безпеки фреманезумабу у визначеній цільовій популяції відсутні.”</i></p>	

	<p>Ст. 39</p> <p>“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.”</p> <p>Уповноважений орган неодноразово зауважує відсутність довготривалих клінічних досліджень та довгострокових даних ефективності та безпеки фреманезумабу.</p> <p>Хотіли б зазначити, що клас лікарських засобів, до яких належить фреманезумаб, тобто анти-CGRP моноклональні антитіла, з’явився на світовому ринку відносно недавно. Тобто, ці засоби належать до категорії інноваційних. Фреманезумаб був схвалений для продажу та використання Управлінням з контролю якості харчових продуктів та лікарських засобів США у вересні 2018 р. та в березні 2019 р. – у Європейському Союзі.</p> <p>Це логічно пояснює відсутність довготривалих клінічних досліджень. Нам не відомо про обов’язкову вимогу наявності довготривалих порівняльних досліджень для проходження ОМТ та включення в Національний перелік основних лікарських засобів. Інакше це б обмежувало таку можливість для усіх існуючих інноваційних препаратів.</p> <p><b>Тому, пропонуємо видалити або перефразувати виділені курсивом абзаци з висновку.</b></p>	
5.	<p>ст. 19</p> <p><i>“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.”</i></p>	

	<p>Як зазначено вище, фреманезумаб є інноваційним засобом, який було введено в клінічну практику нещодавно. До сьогодні, анти-CGRP терапія позиціонується як новітня і знаходиться під уважним спостереженням дослідників, вчених та клініцистів усього світу. Їх доведена ефективність та високий профіль безпеки, а також вже накопичений досвід реальної клінічної практики обумовив внесення оновлень в настанови з превентивного лікування провідних товариств головного болю. Зокрема, EHF (Європейське товариство з головного болю) у 2022 році та AHS (Американська асоціація головного болю) 2024 вивела анти-CGRP моноклональні антитіла в терапію першої лінії для осіб з епізодичною та хронічною мігренню.</p> <p>За період проходження процедури ОМТ, від уповноваженого органу не було запиту щодо представлення заявником RWE-даних, тобто даних реальної клінічної практики із застосування фреманезумабу в різних популяціях європейських та американських пацієнтів.</p> <p><b>Тому, пропонуємо видалити виділений курсивом абзац з висновку.</b></p>	
6.	<p>Ст. 29-30</p> <p><i>“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 765 181,80 до 416 825,01 грн відповідно).</i></p>	

*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 1 521 507, 30 грн, тобто витрати стають неефективними.*

*2. У наданій фармакоеконімічній 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 732 782,25 грн), тому витрати стають неефективними.”*

1. Як зазначено у п. 4 і п. 5 цього документа, з огляду на інноваційний статус фреманезумабу відсутність довготривалих клінічних досліджень логічно пояснюється. В той же час припущення, зроблені в межах моделювання, ґрунтувалися на Україні, що підтверджено проведеним опитуванням фахівців, яке було надано на етапі первинної експертизи на запит уповноваженого органу. Тривалість основного та повторного

курсів лікування фреманезумабом була обґрунтована результатами такого опитування. Відсутність витрат на фреманезумаб після приблизно 2 років лікування також відповідає практиці його застосування в умовах локальної системи охорони здоров'я.

Уповноважений орган під час проведення фахової експертизи, яка передбачає аналіз критеріїв порівняльної ефективності лікарських засобів, безпеки, економічної доцільності та впливу на бюджет, не уточнював окремі припущення моделювання, зокрема щодо довготривалого збереження ефективності фреманезумабу після закінчення лікування, а також не пропонував/не рекомендував провести альтернативні розрахунки в межах скороченого часового горизонту (протягом 2 років).

2. Оскільки після закінчення двох курсів лікування хронічної мігрені із застосуванням фреманезумабу всі живі пацієнти фактично переходили у стан «без лікування», а модель передбачала довгострокове збереження ефективності фреманезумабу, на нашу думку, розрахунки корисності після завершення основного та повторних курсів лікування представлені коректно. Вони відображають підвищення рівня якості життя у пацієнтів, які мали зменшення середньої кількості мігренозних днів на місяць після застосування фреманезумабу.

Під час проведення фахової експертизи уповноважений орган здійснював аналіз результатів порівняльної ефективності, безпеки та економічної доцільності медичної технології. Проте, у своїх повідомленнях про необхідність уточнення даних та (або) інформації не було жодного запиту на уточнення підходів до розрахунку показників корисності в стані «без лікування» для пацієнтів, які припинили лікування фреманезумабом. Також



	уповноважений орган не пропонував/не рекомендував проводити коригування відповідних розрахунків.	
7.	<p>Ст. 31  <i>“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;”</i></p> <p>Підхід до визначення показників корисності, в т.ч. для пацієнтів з хронічною мігренню з неефективністю <math>\geq 2</math> попередніх ліній терапії був детально описаний і обґрунтований в Досьє, а також у відповідях на зауваження на етапі первинної та фахової експертизи, в т. ч. представлено в наданому витягу з глобальної моделі. Зауважуємо, що такий підхід був беззаперечно прийнятий NICE та іншими міжнародними органами з ОМТ.</p>	
8.	<p>Ст. 39  <i>“Але необхідно врахувати:  А) недостатньо тривалий період збору даних PSUR,”</i></p> <p>Додатком 10 до Порядку здійснення фармаконагляду, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898, зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за № 1649/29779 (у редакції наказу Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996), заявнику слід керуватись термінами збору та надання даних по PSUR, що зазначені у підпункті 1, пункту 2, розділу 3, глави V Порядку здійснення— фармаконагляду, а саме:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• кожні 6 місяців протягом перших двох років (незалежно від</li> </ul>	

наявності лікарського засобу в обігу),

- один раз на рік протягом наступних двох років та
- надалі -1 раз кожні три роки, починаючи з дати реєстрації лікарського засобу (починаючи відлік з дати реєстрації ЛЗ заявника у світі).

Оскільки, лікарський засіб Аджові був зареєстрований в Україні в березні 2021 року, то період збору даних PSUR, який було подано разом з досьє для проходження процедури ОМТ відповідає зазначеним вимогам чинного законодавства і складає 1 рік.

PSUR з періодом збору даних за 3 роки було надано до експертного центру в листопаді 2024 року згідно з порядком здійснення фармаконагляду.

*“Б) точний механізм дії фреманезумабу щодо профілактики мігренозної атаки невідомий, що в цілому не дозволяє мінімізувати ризики та зробити висновок щодо безпеки.”*

В інструкції лікарського засобу Аджові, зазначено, що точний механізм дії, завдяки якому фреманезумаб попереджає мігренозні атаки, невідомий, однак вважається, що профілактика мігрені досягається за рахунок модуляції системи трійчастого нерву.

В тій же інструкції зазначено також, що фреманезумаб має високу специфічність до CGRP і блокує зв'язування обох ізоформ CGRP ( $\alpha$ - і  $\beta$ -CGRP) з рецептором CGRP.

Слід зазначити, що анти-CGRP моноклональні антитіла, представником яких є фреманезумаб, були розроблені спеціально для профілактики мігрені і є першими мігрень-специфічними превентивними засобами.

	<p>З огляду на вищесказане, пропонуємо видалити виділені курсивом абзаци з висновку.</p>	
<p>9.</p>	<p>Ст. 31-32</p> <p><i>“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 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 (1 521 507, 30 грн/QALY).</i></p> <p><i>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 69,8% від заявленої цінової пропозиції до рівня 4391,50 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення – 395 832,00 грн) та не менше ніж на 56,9% від заявленої цінової пропозиції до рівня 7374,18 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення – 659 720,00 грн).”</i></p>	

Уповноважений орган вказує, що 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 69,8% від заявленої цінової пропозиції до рівня 4391,50 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 3 ВВП на душу населення - 395 832,00 грн) та не менше ніж на 56,9% від заявленої-цінової пропозиції до рівня 7374,18 грн за упаковку (для досягнення порогу на рівні 5 ВВП на душу населення - 659 720,00 грн).

Проте, у фінальних рекомендаціях Експертного комітету на ст. 40-41 без жодних умов зазначено, що фреманезумаб не може бути рекомендований до включення у Національний перелік основних лікарських засобів.

З огляду на те, що відсутність довготривалих досліджень та брак досвіду довготривалого застосування фреманезумабу клінічними фахівцями в Україні було визначено як основні фактори, що обмежують можливість впевнено оцінити довгострокову ефективність та економічну доцільність заявленого інноваційного лікарського засобу, проте за умови більш короткого горизонту оцінки поріг ефективності витрат досягається при певному зменшенні ціни, просимо у прикінцевому висновку зазначити:

1. вказані вище рекомендації уповноваженого органу щодо прийнятної ціни та, відповідно,
2. можливість застосування до заявленого лікарського засобу Процедури договорів керованого доступу (згідно з Постановою Кабінету Міністрів України № 61 від 27 січня 2021 р.)