



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Kwas walproinowy (oraz jego pochodne) we wskazaniu:**

pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą wg obowiązujących kryteriów ICHD (International Classification of Headache Disorders), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4221.25.2022

Data ukończenia: 27 kwietnia 2022 r.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	The American Headache Society
<b>AWA</b>	Analiza Weryfikacyjna Agencji
<b>B.d.</b>	Brak danych
<b>BoNT-A</b>	Toksyna botulinowa typu A
<b>CD</b>	Cena detaliczna
<b>CGRP</b>	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide)
<b>CHB</b>	Cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>EAN</b>	European Academy of Neurology
<b>EFNS</b>	European Federation of Neurological Societies
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GABA</b>	Kwas gammaaminomasłowy
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>ICHHD</b>	International Classification of Headache Disorders
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 1977 z późn. zm)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
<b>OR</b>	Iloraz szans
<b>PTB</b>	Polskie Towarzystwo Bólu
<b>PTBG</b>	Polskie Towarzystwo Bólu Głowy
<b>PTN</b>	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem zdrowotny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	8
<b>4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii.....	10
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii .....</b>	<b>18</b>
6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	20
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>21</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	21
7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa .....	21
7.2.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy .....	21
7.2.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa .....	22
7.3. Ograniczenia analizy klinicznej .....	23
7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	24
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	26
8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy .....	28
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>31</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>34</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>35</b>
11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	35
11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań .....	36

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

# 1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)  
i znak pisma zlecającego

2022-04-18  
PLR.4506.18.2022.3.JW

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- kwas walproinowy (oraz jego pochodne) we wskazaniu:  
pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą wg obowiązujących kryteriów ICHD (International Classification of Headache Disorders), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285 z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- Kwas walproinowy (oraz jego pochodne)

Produkty lecznicze zawierające substancję czynną kwas walproinowy oraz jego pochodne, dla których wydano decyzje o objęciu refundacją zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 41) we wskazaniach zgodnych z ChPL zestawiono w tabeli poniżej:

Tabela 1. Zestawienie refundowanych produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy i jego pochodne

Nazwa, postać i dawka leku	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Producent/podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii
Convulex, kaps. miękkie, 500 mg	kwas walproinowy	100 szt.	05909990023813	G.L. Pharma GmbH
Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	kwas walproinowy	100 szt.	05909990244317	G.L. Pharma GmbH
Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	kwas walproinowy	100 szt.	05909990244416	G.L. Pharma GmbH
Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 szt. (blis.)	05909990694327	Sanofi-Aventis Sp. z o.o
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 szt.	05909991210328	Delfarma Sp. z o.o.
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 szt.	05909991229610	InPharm Sp. z o.o.
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 szt. (blis.)	05909990694426	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.

Depakine Chronosphere 100, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 sasz.po 303 mg	05909990425693	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 sasz.po 3030 mg	05909990425754	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Depakine Chronosphere 250, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 sasz.po 758 mg	05909990425709	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Depakine Chronosphere 500, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 sasz.po 1515 mg	05909990425730	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Depakine Chronosphere 750, granulat o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	kwas walproinowy + walproinian sodu	30 sasz.po 2273 mg	05909990425747	Sanofi-Aventis Sp. z o.o.
Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	walproinian sodu	150 ml	05909990307418	Sanofi-Aventis France
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	walproinian sodu	100 szt.	05909990042371	Orion Corporation
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	walproinian sodu	100 szt.	05909990042364	Orion Corporation
Convival Chrono, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	walproinian sodu	50 szt.	05909990930166	G.L. Pharma GmbH
Convulex, syrop, 50 mg/ml	walproinian sodu	1 but.po 100 ml	05909990023912	G.L. Pharma GmbH
ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	walproinian sodu	30 szt.	05909990619658	Sandoz GmbH
ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	walproinian sodu	30 szt.	05909990619672	Sandoz GmbH

*Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):*

- pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą wg. obowiązujących kryteriów ICHD (International Classification of Headache Disorders), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem z dnia 4 kwietnia 2022 r. znak PLR.4506.18.2022.3.JW (data wpływu do AOTMiT 5.04.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- kwas walproinowy (oraz jego pochodne)

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą wg obowiązujących kryteriów ICHD (International Classification of Headache Disorders), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy,

wraz z oszacowaniem populacji oraz określeniem wpływu na wydatki płatnika publicznego.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. refundacją objęte są leki zawierające kwas walproinowy, walproinian sodu, a także skojarzenie kwasu walproinowego z walproinianem sodu. Wszystkie dostępne postacie leków (kapsułki miękkie, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, granulat o przedłużonym uwalnianiu, syrop) podawane są doustnie i takiej drogi podania dotyczy opracowanie.

## 3. Problem zdrowotny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Migrena (ICD-10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego.

Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

#### Epidemiologia

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 osób.

Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób. W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

#### Rokowanie

Poważne powikłania migreny występują rzadko. Udary migrenowe występują częściej u młodych kobiet z migreną niż u kobiet bez migreny, jednakże są to przypadki rzadkie i wskazuje się na możliwość ich prewencji ograniczając nikotynizm i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. U większości chorych po 50 r.ż. dochodzi do pełnej remisji migreny. Nie wykazano dotąd negatywnego wpływu migreny na funkcje poznawcze osób starszych oraz zwiększonego ryzyka chorób otępiennych.

Źródło: raport nr OT.4231.54.2021 Emgality

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Zgodnie z opinią przekazaną do Ministerstwa Zdrowia przez Konsultant Krajową w dziedzinie neurologii, Prof. Agnieszkę Słowik: *liczba pacjentów z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą [60% pacjentów z migreną przewlekłą] wyniesie 170 tys. (to jest szacowana populacja, której będzie dotyczył problem terapeutyczny czyli stosowanie leków doustnych).*

*Liczba pacjentów podejmujących leczenie lekami doustnymi z powodu migreny przewlekłej tj. stosujących leczenie doustne zgodnie z zaleceniem lekarza, nieprzerywających terapii z powodu non-compliance/non-adherence lub działań niepożądanych [38,5% prawidłowo leczonych pacjentów z migreną przewlekłą] wyniesie 65,4 tys.*

W ramach niniejszego raportu wykorzystano również opinie ekspertów klinicznych uzyskane przez Agencję podczas prac nad AWA Emgality (nr OT.4231.54.2021) dot. populacji pacjentów z migreną.

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych liczba chorych w Polsce z migreną przewlekłą prawidłowo zdiagnozowanych mieści się w zakresie ok. 200-250 tys. (ok. 50-60% pacjentów z migreną przewlekłą), z tej liczby ok. 20-40% podejmuje leczenie profilaktyczne, czyli ok. 50-83 tys. pacjentów. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.



Tabela 2. Liczebność populacji wnioskowanej wg ekspertów klinicznych

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce			
	Prof. dr hab. Wojciech Kozubski Kierownik Katedry i Kliniki Neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Kierownik Kliniki Neurologii WM WUM	Dr n. med. Magdalena Kocot-Kępska Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu	Dr n. med. Magdalena Boczarska-Jedynak Instytut Zdrowia w Oświęcimiu
Migrena	3-4 mln - tzn. ok. 10% populacji ogólnej	3-4 mln.= ok. 10% populacji ogólnej	Zgodnie z klasyfikacją ICD-10 ilość chorych zgłaszających się do lekarzy z powodu różnych postaci migreny (G43) w Polsce w latach 2017-2018 wynosiła 93 tys. osób	11,6% (4 439 088)* 8,5% (3 252 780)*
Migrena przewlekła	1,8 % populacji ogólnej, tzn. 500 tys. chorych - prawidłowo zdiagnozowanych jest około 50%, czyli <u>ok. 250 tys.</u> , z tej liczby <u>ok. 20% może być kwalifikowana do leczenia profilaktycznego</u> #	1,5-2% jw. czyli 300-400 tys., ale prawidłowo zdiagnozowanych jest około 50%, czyli <u>200 tys.</u> , z których 25% jest <u>kwalifikowana do leczenia profilaktycznego</u>	Przyjmując chorobowość na poziomie 1-2% = <u>300-600 tys.</u>	Wszyscy pacjenci w Polsce: 0,9% (344 412) Z czego zdiagnozowani: 60% (206 647) Z czego podejmujący leczenie profilaktyczne: 38,5% - 40%: <u>79 559 - 82 658</u>

\*liczbę chorych obliczono na podstawie liczby osób w Polsce - 38 268 tys. wg GUS za 2020 r.:

## 4. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Zlecenie MZ dotyczy substancji czynnej kwas walproinowy i jego pochodnych. Obecnie ze środków publicznych w Polsce refundowany jest:

- jeden lek zawierający kwas walproinowy – produkt Convulex (w formie kapsułek miękkich, 150, 300 i 500 mg),
- cztery leki zawierające walproinian sodu – produkty: ValproLEK (w formie tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 i 500 mg), Depakine (syrop, 288,2 mg/5 ml), Convulex (syrop, 50 mg/ml), Convival Chrono (tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg), Absenor (tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300, 500 mg),
- dwa leki zawierające kwas walproinowy + walproinian sodu – produkty: Depakine Chrono 300 i 500 (tabl. powlekane o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg i 145+333 mg) oraz Depakine Chronosphere 100, 250, 500, 750 i 1000 (granulat o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg, 72,61+166,76 mg, 145,14+333,30 mg, 217,75+500,06 mg i 290,7+666,60 mg).

Ww. leki zarejestrowane i refundowane są w leczeniu padaczki (napady uogólnione, częściowe) oraz w leczeniu epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany (nie dotyczy leków Depakine i Convulex w postaci syropu). Leki te refundowane są również we wskazaniu pozarejestracyjnym tj. neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy.

Dodatkowo produkt Absenor zarejestrowany jest także w leczeniu napadów ogniskowych i napadów wtórnie uogólnionych oraz w leczeniu skojarzonym innych rodzajów napadów padaczkowych, takich jak napady ogniskowe z objawami prostymi i złożonymi, a także ogniskowe z wtórnym uogólnieniem, gdy te rodzaje napadów nie reagują na zwykle stosowane leki przeciwdrgawkowe.

Dopuszczony do obrotu na terenie Polski są również inne produkty tj. lek Depakine w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, zawierający walproinian sodu oraz lek Dipromal (tabl. powlekane, 200 mg), zawierający pochodną kwasu walproinowego - walproinian magnezu, jednak nie są one refundowane.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3. Charakterystyka produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy oraz jego pochodne dopuszczonych do obrotu na terenie Polski

Substancja czynna	Kwas walproinowy	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Walproinian magnezu
Refundowane prezentacje	<ul style="list-style-type: none"> <li>Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg, 100 szt.</li> <li>Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg, 100 szt.</li> <li>Convulex, kaps. miękkie, 500 mg, 100 szt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 30 szt.</li> <li>ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 30 szt.</li> <li>Depakine syrop 150 ml, 288,2 mg/5 ml</li> <li>Convulex, syrop 1 but. po 100 ml, 50 mg/ml</li> <li>Convival Chrono, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 50 szt.</li> <li>Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg, 100 szt.</li> <li>Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 100 szt.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Depakine Chrono 300, tabl. powlekane o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg, 30 szt.</li> <li>Depakine Chrono 500, tabl. powlekane o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg, 30 szt.</li> <li>Depakine Chronosphere 100, granulat o przedl. uwalnianiu, 66,66+29,03 mg</li> <li>Depakine Chronosphere 250, granulat o przedl. uwalnianiu, 166,76+72,61 mg</li> <li>Depakine Chronosphere 500, granulat o przedl. uwalnianiu, 333,30+145,14 mg</li> <li>Depakine Chronosphere 750, granulat o przedl. uwalnianiu, 500,06+217,75 mg</li> <li>Depakine Chronosphere 1000, granulat o przedl. uwalnianiu, 666,60+290,27 mg</li> </ul>	
Dopuszczone do obrotu* nierefundowane prezentacje		<ul style="list-style-type: none"> <li>Depakine, proszek i rozp. do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 400 mg/4 ml, 1 fiol.#</li> <li>Depakine, proszek i rozp. do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 400 mg/4 ml, 4 fiol.#</li> </ul>		Dipromal, tabletki powlekane, 200 mg, 40 szt.
Kod ATC	N03AG01	N03AG01	N03AG01	N03AG01
Droga podania	Doustna.	Doustna. Nierefundowany produkt Depakine, dożylnie.	Doustna.	Doustna.
Wskazania zarejestrowane	<p>Padaczka, napady uogólnione: miokloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, nieświadomości, napady częściowe: proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespół Lennox – Gastauta.</p> <p>Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia kwasem walproinowym można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź</p>	<p><u>ValproLEK (monoterapia lub terapia skojarzona)</u></p> <p>Padaczka, napady uogólnione: miokloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, typowe i atypowe, nieświadomości, postaci mieszane napadów toniczno-klonicznych i nieświadomości. Inne rodzaje padaczki, które nie reagują na inne leki przeciwdrgawkowe, tj.: napady częściowe, zarówno proste (o początku ogniskowym), jak i złożone (psychomotoryczne), napady wtórnie uogólnione, zwłaszcza napady akinetyczne i atoniczne.</p> <p>Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku, gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany.</p> <p><u>Depakine syrop (monoterapia lub terapia skojarzona), Convulex syrop</u></p>	<p>Padaczka, napady uogólnione: miokloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, mieszane (jedynie Depakine Chronosphere), nieświadomości (jedynie Depakine Chrono) oraz napady częściowe: proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespoły specyficzne (Westa, Lennox – Gastauta).</p> <p>Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia walproinianem można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie walproinianem ostrej fazy manii.</p>	<p>Różne postacie padaczki, a w szczególności: padaczka o napadach pierwotnie uogólnionych, miokloniczna, światłoczuła, inne postacie padaczki (jako lek drugiego wyboru, również jednocześnie z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (z wyjątkiem fenobarbitalu).</p> <p>Leczenie epizodów maniakalnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany.</p>

Substancja czynna	Kwas walproinowy	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Walproinian magnezu
	<p>kliniczną na leczenie kwasem walproinowym ostrej fazy manii.</p>	<p>Padaczka, leczenie napadów padaczkowych uogólnionych: kloniczne, toniczne, toniczno-kloniczne, nieświadomości, miokloniczne i atoniczne oraz w leczeniu napadów częściowych, które są lub nie są wtórnie uogólnione.</p> <p><u>Convival Chrono</u></p> <p>Padaczka, napady uogólnione: miokloniczne, toniczno-kloniczne, atoniczne, nieświadomości, napady częściowe: proste lub złożone, wtórnie uogólnione, zespół Lennox – Gastaut.</p> <p>Leczenie epizodów maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany. Kontynuację leczenia kwasem walproinowym można rozważyć u pacjentów, u których uzyskano odpowiedź kliniczną na leczenie kwasem walproinowym ostrej fazy manii.</p> <p><u>Absenor (monoterapia lub terapia skojarzona)</u></p> <p>Leczenie: uogólnionych napadów padaczkowych w postaci napadów: nieświadomości, mioklonicznych i toniczno-klonicznych, napadów ogniskowych i wtórnie uogólnionych oraz leczenie skojarzone innych rodzajów napadów padaczkowych, takich jak napady ogniskowe z objawami prostymi i złożonymi, a także ogniskowe z wtórnym uogólnieniem, gdy te rodzaje napadów nie reagują na zwykle stosowane leki przeciwdrgawkowe.</p> <p>Leczenie epizodów maniakałnych w chorobie afektywnej dwubiegunowej, w przypadku gdy lit jest przeciwwskazany lub źle tolerowany.</p> <p><u>Nierefundowany Depakine</u></p> <p>Stany padaczkowe, w których benzodiazepiny podawane dożylnie są nieskuteczne. Napady gromadne. Napady drgawkowe kiedy doustne leczenie jest okresowo niemożliwe ze względu na stan świadomości lub niemożność połykania, zwłaszcza jeżeli chory był uprzednio skutecznie leczony doustnie walproinianem sodu. Dotyczy to napadów uogólnionych i częściowych. Profilaktycznie w związku z zabiegami neurochirurgicznymi głowy, gdy istnieje możliwość wystąpienia napadu (-ów) padaczkowego (-ych).</p>		

Substancja czynna	Kwas walproinowy	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Walproinian magnezu
<b>Dawkowanie</b>	<p>Dorośli</p> <p><u>Padaczka:</u> dawka początkowa powinna wynosić od 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, następnie powinna być stopniowo zwiększana o 5 mg/kg mc. w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli napadów. Następuje to zwykle, gdy dawka wynosi od 20 do 30 mg/kg mc. na dobę. Jeśli kontrola napadów nie zostanie osiągnięta w podanej dawce, dawkę można zwiększyć do 2500 mg na dobę.</p> <p><u>Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:</u> zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. j. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu.</p>	<p>Dorośli</p> <p><u>Padaczka</u></p> <p><u>ValproLEK:</u> początkowo 10 do 20 mg/kg mc. na dobę walproinianu sodu w dwóch dawkach podzielonych, podczas posiłków. Dawkę należy zwiększać stopniowo w odstępach tygodniowych o 5 do 10 mg/kg mc. na dobę, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego. Dawka podtrzymująca średnio 20 do 30 mg/kg mc. na dobę.</p> <p><u>Depakine syrop:</u> zwykle zalecane dawki wynoszą: młodzieź i dorośli: 20 do 30 mg/kg mc. na dobę w 3 dawkach podzielonych.</p> <p><u>Convulex, syrop:</u> syrop przeznaczony jest szczególnie do stosowania u dzieci z uwagi na dobry smak, co ułatwia podawanie. Dawka początkowa wynosi 10-20 mg/kg masy ciała na dobę i zwiększana jest stopniowo o 5-10 mg/kg w odstępach 3-7 dniowych, aż do uzyskania kontroli nad napadami.</p> <p><u>Absenor:</u> średnia dawka dobową (podczas długotrwałego leczenia) wynosi zwykle 20 mg/kg mc.</p> <p><u>Convival Chrono:</u> przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.</p> <p><u>Nierefundowany Depakine:</u> początkowo zwykle 15 mg/kg mc., a następnie kontynuować jako wlew dożylny z szybkością zazwyczaj 1 do 2 mg/kg mc./h, dostosowując ją do odpowiedzi klinicznej.</p> <p><u>Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:</u> zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. j. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu.</p>	<p>Dorośli</p> <p>Lek może być stosowany raz lub dwa razy na dobę.</p> <p><u>Padaczka:</u> przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę.</p> <p><u>Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:</u> zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. j. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu.</p>	<p>Dorośli</p> <p><u>Padaczka:</u> przeciętna dawka to 20 do 30 mg/kg masy ciała na dobę w 2 do 4 dawkach podzielonych.</p> <p><u>Epizody maniakalne w chorobie afektywnej dwubiegunowej:</u> zalecana początkowa dawka dobową wynosi 750 mg. j. Średnia dawka dobową wynosi zazwyczaj od 1000 do 2000 mg walproinianu.</p>
<b>Zakres wskazań objętych refundacją</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe (nie dot. produktów Depakine syrop oraz Convulex, syrop) <ul style="list-style-type: none"> <li>• padaczka</li> <li>• neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy</li> </ul> </li> </ul>			-
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Najbardziej prawdopodobnym działaniem walproinianu jest działanie hamujące kwasu gammaaminomasłowego (GABA), poprzez działanie na dalszą syntezę lub dalszy metabolizm GABA. Poprzez aktywację dekarboksylazy kwasu glutaminowego i hamowanie GABA-transaminazy dochodzi do znacznego zwiększenia stężenia GABA w pęcherzykach synaptycznych i szczelnie międzysynaptycznej. Jako neuroprzebieg hamujący, GABA hamuje wyładowania pre i postsynaptyczne i zapobiega w ten sposób rozszerzaniu się czynności drgawkowej. Działanie psychotropowe walproinianu przejawia się poprawą koordynacji wzrokowo-ruchowej i zdolności koncentracji.</p>			

Substancja czynna	Kwas walproinowy	Walproinian sodu	Kwas walproinowy + walproinian sodu	Walproinian magnezu
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	G.L. Pharma GmbH	ValproLEK - SANDOZ GMBH Depakine syrop, nierefundowany Depakine - Sanofi-Aventis Francja Convulex, syrop, Convival Chrono - G.L. Pharma GmbH Absenor - ORION CORPORATION	Depakine Chronosphere - Sanofi-Aventis Francja Depakine Chrono 300 - Sanofi-Aventis Sp. z o.o. Depakine Chrono 500 - Sanofi-Aventis Sp. z o.o. InPharm Sp. z o.o.	Dipromal - Bausch Health Ireland Limited
<b>Dopuszczenie do obrotu</b>	Convulex - 02.03.2015**	ValproLEK – 8.09.2006^ Depakine syrop – 12.04.1994** nierefundowany Depakine – 9.06.1997** Convulex, syrop – 14.05.1993** Convival Chrono – 19.12.2011** Absenor – 2.04.2007^	Depakine Chronosphere – 5.12.2005** Depakine Chrono 300 – 13.01.1997** Depakine Chrono 500 – 21.1.1997^^**	Dipromal – 09.12.1985**

Źródła: ChPL Absenor, ChPL Convival Chrono, ChPL Convulex, ChPL, Convulex syrop, Depakine Chrono ChPL, Depakinie Chronosphere, ChPL ValprLEK

\*\*URPL wg procedury narodowej

^URPL wg procedury wzajemnego uznania

^^URPL wg procedury importu docelowego

\*dopuszczone do obrotu na terenie Polsk

#Lz – do stosowania wyłącznie w lecznictwie zamkniętym

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

W 2018 r. oraz ponownie w 2021 r. Agencja oceniała m.in. substancję czynną kwas walproinowy we wskazaniu innym niż wskazanie obecnie oceniane, tj. leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy. Opinie Rady Przejrzystości był pozytywne (ORP nr 165/2018 i nr 68/2021).

W poniższej tabeli zestawiono dotychczasowe oceny rozpatrywanej technologii.

**Tabela 4. Dotychczasowe oceny produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy**

Uchwała/Opinia/Stanowisko	Stanowisko / opinia / rekomendacja
Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2021 z dnia 17 maja 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadną</b> kontynuację refundacji leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy. <u>Uzasadnienie</u> Od dnia wydania poprzedniej opinii w roku 2018 nie pojawiły się nowe dowody naukowe uzasadniające zmianę poprzedniej pozytywnej opinii Rady dotyczącej finansowania lamotryginy, wenlafaksyny i kwasu walproinowego w leczeniu neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.
Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie substancji czynnych: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu pozarejestacyjnym: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy.	Rada Przejrzystości uważa za <b>zasadne</b> objęcie refundacją leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniach pozarejestacyjnych: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy. <u>Uzasadnienie</u> Dostępne dowody kliniczne wskazują na skuteczność lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wnioskowanym wskazaniu. Ich stosowanie jest zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, jest także poparte przez konsultanta krajowego poproszonego o opinię w przedmiotowej sprawie, a ponadto wiąże się z niskimi obciążeniami dla płatnika publicznego.

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych uzyskanymi przez Agencję podczas prac nad AWA Emgality (nr OT.4231.54.2021) stosowanymi technologiami medycznymi w migrenie przewlekłej są: topiramata, walproinian, propranolol, amitryptylina, flunaryzyna oraz toksyna botulinowa A. Natomiast z metod niefarmakologicznych stosowane są Cefaly (zewnętrzny stymulator nerwu trójdzielnego), akupunktura oraz blokady.

Według wytycznych polskich PTBG/PTN/PTB 2021 w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zalecane są: kwas walproinowy i topiramata z klasy zaleceń A, jak również amitryptylina (klasa zaleceń B) i toksyna botulinowa (klasa zaleceń A/B). Natomiast w leczeniu pierwszego rzutu częstych epizodów migreny najczęściej stosuje się leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy i topiramata, klasa rekomendacji A), leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klasa rekomendacji B), beta-blokery (propranolol i metoprolol, klasa rekomendacji A) oraz blokery kanału wapniowego (flunaryzyna, klasa rekomendacji B). Ponadto wśród innych leków zalecanych, jednak niestosowanych często w leczeniu epizodów migreny, wymieniana jest również m.in. ergotamina (klasa rekomendacji B).

Wytyczne NICE 2022 rekomendują w profilaktyce migreny przewlekłej stosowanie topiramatu lub propranololu. Wskazują również na możliwość zastosowanie amitryptyliny, a przypadku nieskuteczności zarówno topiramatu jak i propranololu, akupunktury.

Odnalezione wytyczne AHS 2021 w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zalecają: topiramata, diwalproinian sodu, walproinian sodu (nie należy go jednak stosować u kobiet ciężarnych oraz w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, przy niestosowaniu adekwatnych metod kontroli urodzeń), beta-blokery (metoprolol, propranolol, timolol), tryptany, toksynę botulinowa A, kandesartan.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obecnie refundowane w leczeniu migreny są leki zawierające: propranolol (produkty: Propranolol Accord, Propranolol WZF) oraz ergotaminę (Ergotaminum filofarm).

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, przyjęto, iż ze względu na refundację w migrenie przewlekłej, obecnie główną technologią alternatywną dla kwasu walproinowego i jego pochodnych jest propranolol. Technologie stosowane w leczeniu migreny przewlekłej, które nie są refundowane w tym wskazaniu, tj. amitryptylinę, topiramát i toksynę botulinową typu A uwzględniono jako komparatory dodatkowe.



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W ramach prac nad raportem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

W opinii dotyczącej refundacji kwasu walproinowego i jego pochodnych w leczeniu migreny przewlekłej, przekazanej do Ministerstwa Zdrowia, prof. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazała, iż: „z dostępnych publikacji wynika, że ponad dwie trzecie pacjentów przerwało leczenie doustne przed upływem sześciu miesięcy, a ponad cztery piąte po dwunastu miesiącach. Wytyczne zalecają, aby pacjenci pozostawali na terapii doustnymi lekami zapobiegającymi migrenie przez co najmniej 6-12 miesięcy przed oceną pod kątem przerwania. Adherencja w tych badaniach wahała się od 26% do 29% po 6. miesiącach i od 17% do 20% po 12. miesiącach. Amitryptylina i kwas walproinowy charakteryzowały się znacznie niższym prawdopodobieństwem przestrzegania zaleceń w porównaniu z topiramatem”.

W ramach niniejszego raportu wykorzystano również opinie ekspertów klinicznych uzyskane przez Agencję podczas prac nad AWA Emgality (nr OT.4231.54.2021) dot. populacji pacjentów z migreną.

Zgodnie z opinią dr n. med. Magdaleny Kocot-Kępskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu: „w przypadku walproinianów najpoważniejszym ograniczeniem stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym, a także stanowią większość chorych z migreną, jest wysokie ryzyko teratogenności, co zostało ujęte w komunikacie bezpieczeństwa EMA. Kobiety powinny być lepiej informowane o ryzyku stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian w czasie ciąży i konieczności stosowania antykoncepcji”.

## 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG): <http://www.ptbg.pl/ptbg.php>
- European Academy of Neurology (EAN): <https://www.ean.org/>
- European Federation of Neurological Societies (EFNS): <https://www.fens.org/>
- European Federation of Neurological Association (EFNA): <https://www.efna.net/>
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>
- American Headache Society (AHS): <https://americanheadachesociety.org/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 11.04.2022 r., włączano najnowsze wersje opublikowanych wytycznych. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje: wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Bólu z 2021 r. (PTBG/PTN/PTB 2021), wytyczne NICE 2022 oraz wytyczne AHS 2021 (The American Headache Society).

Kwas walproinowy wymieniany jest przez wytyczne PTBG/PTN/PTB 2021 jako jedna z rekomendowanych opcji terapii pierwszego rzutu najczęściej stosowanych w migrenie epizodycznej. Kwas walproinowy rekomendowany jest także w profilaktyce migreny przewlekłej z klasą rekomendacji A przez wytyczne PTBG/PTN/PTB 2021, natomiast walproinian i diwalproinian sodu przez wytyczne AHS 2021.

Przy zaleceniach dla kwasu walproinowego odnalezione wytyczne zastrzegają, że nie należy stosować go w przypadku kobiet ciężarnych i tych mogących zajść w ciążę, przy niestosowaniu adekwatnych metod kontroli urodzeń.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Przegląd technologii medycznych rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanym wskazaniu**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTBG/PTN/PTB 2021 (Polska)</b></p>	<p><u>Leczenie epizodów migreny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy rozpocząć farmakoterapię w dostosowanych dawkach zaraz po pojawieniu się ataku.</li> <li>• Leczeniem pierwszej linii w przypadku ataków ciężkich i umiarkowanych są tryptany.</li> <li>• Łagodne lub umiarkowane ataki mogą być leczone NLPZ. Należy unikać leków doustnych w przypadku pojawienia się wymiotów.</li> <li>• Pacjentom z ciężkimi atakami migreny należy dodać inny lek przeciwbólowy do tryptanu lub ergotaminy.</li> <li>• Pacjenci nie powinni przyjmować leków w dawkach większych niż maksymalne przepisane.</li> <li>• Farmakoterapia powinna zostać ograniczona do dwóch dni w tygodniu i dziewięciu w miesiącu.</li> <li>• Działania niepożądane leków powinny być monitorowane. Natomiast skuteczność terapii powinna być oceniona po dwóch leczonych tym samym lekiem atakach.</li> </ul> <p>Leki rekomendowane w leczeniu napadu migreny (klasa A zaleceń)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• paracetamol</li> <li>• kwas acetylosalicylowy (ASA)</li> <li>• lizynian kwasu acetylosalicylowego</li> <li>• naproksen</li> <li>• diklofenak (sól sodowa)</li> <li>• ibuprofen</li> <li>• ASA + paracetamol + kofeina</li> <li>• tryptany</li> </ul> <p>Leki rekomendowane w leczeniu napadu migreny (klasa B zaleceń według AHS oraz EFNS/EAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• metoklopramid doodbytniczo lub parenteralnie</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• domperidon</li> <li>• ergotamina</li> <li>• dwuhydroergotamina</li> <li>• prochlorperazyna</li> <li>• metamizol</li> <li>• kwas tolfenamowy</li> </ul> <p>Wśród leków pierwszego rzutu najczęściej stosowanych w migrenie epizodycznej są:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwpadaczkowe (<b>kwas walproinowy</b> (w dawce 500-1500 mg/dobę, nie należy go jednak stosować u kobiet ciężarnych i w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, przy niestosowaniu adekwatnych metod kontroli urodzeń) i topiramatu, klasa rekomendacji A)</li> <li>• leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, klasa rekomendacji B)</li> <li>• beta-blokery (propranolol i metoprolol, klasa rekomendacji A)</li> <li>• blokery kanału wapniowego (flunaryzyna, klasa rekomendacji B)</li> </ul> <p><u>Leczenie profilaktyczne migreny</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne migreny jest zalecane u pacjentów z częstą migreną epizodyczną oraz u pacjentów z migreną przewlekłą (≥15 dni w miesiącu z bólem głowy przez &gt;3 miesiące, z czego ≥8 dni to migrena). U tych pacjentów należy jednocześnie stosować farmakoterapię i psychoterapię.</p> <p>Do leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej należą:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• leki przeciwpadaczkowe (<b>kwas walproinowy</b> (w dawce 500-1500 mg/dobę) i topiramatu, klasa rekomendacji A)</li> <li>• przeciwdepresyjne (amitryptylina, klasa rekomendacji B)</li> <li>• toksyna botulinowa typu A (BoNT-A, klasa rekomendacji A/B)</li> </ul> <p>Leki nowej generacji do profilaktyki migreny — przeciwciała monoklonalne (mAb) przeciw CGRP (fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab) i receptorowi CGRP (erenumab).</p>
<p><b>NICE 2022</b> (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Leczenie ostrych epizodów migreny u osób dorosłych</u></p> <p>Należy zastosować terapię skojarzoną doustnymi tryptanami i NLPZ lub doustnymi tryptanami i paracetamolem w leczeniu ostrych epizodów migreny, biorąc pod uwagę preferencje danej osoby, choroby współistniejące i ryzyko działań niepożądanych. U pacjentów preferujących tylko jeden lek należy rozważyć monoterapię doustnym tryptanem, NLPZ, aspiryną (900 mg) lub paracetamolem. Nie należy stosować opioidów ani ergotaminy.</p> <p>Należy rozważyć stosowanie leków przeciwwymiotnych jako dodatkowej terapii w leczeniu ostrych epizodów migreny, nawet przy braku nudności i wymiotów.</p> <p>U osób, u których preparaty doustne są nieskuteczne lub nietolerowane: należy rozważyć niedoustny metoklopramid lub prochlorperazynę. Należy również rozważyć dodanie niedoustnego NLPZ lub tryptanu, jeśli nie zostały wcześniej zastosowane.</p> <p><u>Leczenie profilaktyczne migreny u osób dorosłych</u></p> <p>Należy przedyskutować dostępne terapie, uwzględniając preferencje pacjenta, choroby współistniejące, możliwe działania niepożądane i skutki uboczne oraz wpływ bólu głowy na jakość życia.</p> <p>W profilaktyce migreny zaleca się stosowanie topiramatu lub propranololu. Można rozważyć również zastosowanie amitryptyliny. W przypadku nieskuteczności zarówno topiramatu jak i propranololu można rozważyć zastosowanie akupunktury. Po 6 miesiącach stosowania leczenia profilaktycznego należy ocenić jego skuteczność oraz potrzebę kontynuacji.</p>
<p><b>AHS 2019</b> aktualizacja z 2021 (USA)</p>	<p><u>Stanowisko w sprawie wprowadzenia nowych metod leczenia migreny do praktyki klinicznej</u></p> <p><u>Leczenie ostrych epizodów migreny</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku łagodnej do umiarkowanej migreny można zastosować NLPZ tj. aspiryna, celekoksyb, w formie doustnej, diklofenak, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen oraz ketorolak w formie dożylniej i domięśniowej.</li> <li>• W umiarkowanej do ciężkiej migrenie można zastosować: tryptany, dihydroergotaminę, gepanty (antagoniści receptora CGRP), lasmiditant, terapię skojarzoną: paracetamol + aspiryna + kofeina, magnez dożylnie (w przypadku migreny występującej z aurą), leki przeciwwymiotne.</li> </ul> <p><u>Leczenie profilaktyczne migreny</u></p> <p>W leczeniu profilaktycznym konsensus AHS zaleca leki o potwierdzonej skuteczności takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• topiramatu</li> <li>• <b>diwalproinian sodu, walproinian sodu</b> (nie należy go jednak stosować u kobiet ciężarnych oraz w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, przy niestosowaniu adekwatnych metod kontroli urodzeń)</li> <li>• beta-blokery (metoprolol, propranolol, timolol)</li> <li>• tryptany (frowatryptan w leczeniu migreny miesięczkowej, FDA oceniło i odrzuciło zalecenia dla tego wskazania)</li> <li>• toksyna botulinowa A</li> <li>• kandesartan</li> </ul> <p>Dodatkowo, należy rozważyć leczenie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab) lub peptyd związany z genem kalcytoniny (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab).</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie leków o prawdopodobnej skuteczności takich jak: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna) lub inne beta-blokery (atenolol, nadolol).</p> <p>Leczenie przy pomocy powyżej wymienionych przeciwciał monoklonalnych jest zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w przypadku występowania powyżej 8 napadów migrenowego bólu głowy w miesiącu lub w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. Ponadto leczenie profilaktyczne przy pomocy przeciwciał monoklonalnych można rozważyć wśród pacjentów, którzy doznają od 4 do 7 dni z migrenowym bólem głowy, które wywołują przynajmniej umiarkowaną niepełnosprawność w przypadku spełnienia kryterium dotyczącego nietolerancji/nieskuteczności dwóch linii leczenia.</p>

Skróty: PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne, AHS – The American Headache Society, NLPZ – niesterydowe leki przeciwzapalne, BoNT-A - toksyna botulinowa typu A, ASA - kwas acetylosalicylowy, AHS - The American Headache Society, EFNS - European Federation of Neurological Societies, EAN - European Academy of Neurology; CGRP - peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide)

## 6.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy i jego pochodne w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé,
- SMC – Scottish Medicines Consortium,
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,
- CRD – Centre for Reviews and Dissemination,
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee,
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee,
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence,
- AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group,
- IQWiG – Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen,
- SBU – Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services,
- NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics,
- NMA – The Norwegian Medicines Agency,
- AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality,

Podczas wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe tj. *valproate*, *valproate sodium*, *valproic acid*, *divalproex sodium*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w dniu 21.04.2022 r. nie odnaleziono rekomendacji dotyczących zastosowania substancji czynnej kwas walproinowy i jego pochodnych we wnioskowanej populacji, czyli wśród pacjentów dorosłych z migreną przewlekłą.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających kwas walproinowy oraz jego pochodne w leczeniu przewlekłej migreny u osób dorosłych. Wyszukiwanie przeprowadzono 8 kwietnia 2022 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 11.1 Zastosowano kwerendy dotyczące ocenianej interwencji oraz analizowanej populacji.

Na etapie selekcji badań do analizy włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 6. Kryteria włączenia badań do analizy**

PICOS	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z przewlekłą migreną. W przypadku braku odnalezienia badań, w których ocenianą populację stanowiliby wyłącznie pacjenci cierpiący na przewlekłą migrenę w przeglądzie uwzględniona zostanie populacja pacjentów z migreną, niezależnie od rodzaju.	Niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	Kwas walproinowy i jego pochodne ujęte w Obwieszczeniu MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. (kwas walproinowy, walproinian sodu, a także skojarzenie kwasu walproinowego z walproinianem sodu) podawane doustnie.	Niespełniające kryteriów włączenia
<b>Komparator</b>	Propranolol, amitryptylina, topiramet, toksyna botulinowa A	Inne niż w kryteriach włączenia
<b>Punkty końcowe</b>	Dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów.	Dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
<b>Typ badań</b>	Przeglądy systematyczne badań randomizowanych z metaanalizą lub bez. W przypadku nie odnalezienia przeglądów systematycznych, do analizy włączone zostaną badania z niższego poziomu dowodów, tj. badania randomizowane.	Niespełniające kryteriów włączenia
<b>Inne</b>	Publikacje opublikowane w postaci pełnotekstowej. Publikacje w języku angielskim lub polskim	Publikacje w innej postaci lub w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

### 7.2. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania zidentyfikowano 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia. W analizie nie wykorzystano wyników przeglądu Jackson 2015 ponieważ przedstawione w nim wyniki badań uwzględniono również w przeglądzie Cui 2020.

Ostatecznie do analizy włączono 1 przegląd systematyczny z metaanalizą, Cui 2020, przedstawiający wyniki 12 badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa walproinianu sodu oraz diwalproinianu sodu wśród dorosłych pacjentów z migreną (w publikacje nie precyzowano jej rodzajów).

Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych porównujących skuteczność i/lub bezpieczeństwo kwasu walproinowego ze zdefiniowanymi komparatorami opublikowanych po dacie zakończenia wyszukiwania w przeglądzie Cui 2020, tj. po 31 grudnia 2018 r.

#### 7.2.1. Ocena jakości badań włączonych do analizy

Ocenę jakości przeglądu Cui 2020 dokonano na podstawie skali AMSTAR służącej do oceny przeglądów systematycznych i metaanaliz. Wykazano, że przegląd Cui 2020 jest opracowaniem wysokiej jakości (9/11 punktów). Szczegółowa ocena została zaprezentowana w tabeli poniżej.

Tabela 7. Ocena jakości badań włączonych do przeglądów systematycznych Cui 2020

Pytanie	Cui 2020
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały opracowane <i>a priori</i> ?	tak
Czy selekcja publikacji i ekstrakcja danych była przeprowadzona przez 2 analityków?	tak
Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd literatury?	tak
Czy w kryteriach włączenia odniesiono się do statusu publikacji?	tak
Czy przedstawiono listę badań włączonych i wykluczonych?	nie
Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych?	tak
Czy oceniono i udokumentowano jakość danych z badań włączonych?	tak
Czy na etapie formułowania wniosków uwzględniono jakość włączonych badań?	nie
Czy metody zastosowane do kumulacji danych z badań były odpowiednie?	tak
Czy oceniono ryzyko związane z błędem publikacji (publication bias)?	tak
Czy przedstawiono dane na temat konfliktu interesów?	tak
Suma punktów	9/11

### 7.2.2. Wyniki oceny skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystykę metodyki oraz wyniki przeglądu Cui 2020 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 8. Charakterystyka i wyniki włączonych przeglądów systematycznych

Badanie	Metodyka	Wyniki
<b>Cui 2020</b> Źródło finansowania: National Natural Science Foundation of China	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>RCT, podwójnie zaślepienie;</li> <li>skuteczność leczenia zdefiniowana jako co najmniej 50% zmniejszenie częstości bólu głowy;</li> <li>potwierdzona przez lekarza migrena;</li> <li>prezentacja oryginalnych danych;</li> <li>przedstawienie wyniku ilorazu szans (OR) i odpowiadającego mu 95% przedziału ufności (95% CI), które określały skuteczność walproinianu i komparatora (lub było wystarczająco dużo danych do obliczenia tych liczb);</li> <li>badania opisane w języku angielskim;</li> <li>do przeglądu włączano publikację zawierającą najbardziej kompletne dane z badania.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje zawierające niewystarczające informacje;</li> <li>publikacje nie spełniające kryteriów włączenia.</li> </ul> <u>Przeszukiwane bazy:</u> MEDLINE (PubMed), Wiley, ScienceDirect, Web of Science, Cochrane Library <u>Data wyszukiwania:</u> 31 grudnia 2018 r.	Do przeglądu włączono łącznie 12 badań (7 badań dotyczących walproinianu sodu oraz 5 badań dotyczących diwalproinianu sodu), w których skuteczność pochodnych kwasu walproinowego porównywano z: <ul style="list-style-type: none"> <li>placebo - 5 badań (782 pacjentów);</li> <li>topiramatem - 3 badania (245 pacjentów);</li> <li>cynarazyną - 2 badania (257 pacjentów);</li> <li>propranololem (oraz placebo) - 1 badanie (37 pacjentów);</li> <li>lewetyracetamem (oraz placebo) - 1 badanie (105 pacjentów).</li> </ul> <b>Skuteczność*</b> <u>Porównanie vs topiramat:</u> Wyniki metaanalizy 3 badań wskazują, że wśród pacjentów leczonych walproinianem odnotowano mniejszą szansę skutecznego leczenia migreny (definiowanego jako co najmniej 50% zmniejszenie częstości bólu głowy) niż w przypadku pacjentów leczonych topiramatem (OR = 0,74, CI 95% [0,39; 1,40]), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie (p=0,35). <u>Porównanie vs propranolol:</u> Dla porównania z propranololem również nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności zmniejszania częstości bólów głowy, aczkolwiek szansa wystąpienia $\geq 50\%$ zmniejszenia częstości bólów głowy była nieznacznie większa wśród pacjentów leczonych diwalproinianem sodu (OR = 1,15, CI 95% [0,41; 3,18], p=0,79). <b>Bezpieczeństwo</b> W badaniach porównujących walproinian z innymi lekami (topiramat, cynarazyna, propranolol) nie stwierdzono istotnych różnic w działaniach niepożądanych w profilaktyce migreny, a wszystkie stosowane leki były dobrze tolerowane przez większość pacjentów. Zgłaszana liczba działań niepożądanych różniła się znacznie w badaniach tego samego leku jednak wg autorów przeglądu obserwacja ta prawdopodobnie odzwierciedla różnice w sposobie rejestracji zdarzeń niepożądanych niż rzeczywiste różnice. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z walproinianem były nudności, osłabienie, senność, wymioty, drżenie, łysienie, przyrost masy ciała i ból (zwłaszcza szyi i ramion).

Badanie	Metodyka	Wyniki
		<p>W badaniach kontrolowanych placebo częstość występowania nudności, zawrotów głowy, osłabienia, wymiotów, senności i drżenia była znacznie wyższa w grupie walproinianu niż w grupie placebo.</p> <p><b>Ogólne wnioski</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w skuteczności i bezpieczeństwie leków zawierających kwas walproinowy lub jego pochodne oraz pozostałych aktywnych komparatorów.</li> <li>Zarówno walproinian jak i inne leki były dobrze tolerowane przez pacjentów.</li> </ul> <p>Odnotowano istotnie statystycznie wyższą skuteczność w profilaktyce migreny dla porównania walproinianu vs placebo, jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych była IS wyższa wśród pacjentów leczonych walproinianem niż wśród pacjentów stosujących placebo.</p>

\* przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące porównania ze zdefiniowanymi komparatorami  
 RCT – badanie randomizowane z grupą kontrolną; OR - iloraz szans

### 7.3. Ograniczenia analizy klinicznej

Analizę kliniczną oparto o przegląd systematyczny Cui 2020, w którym przedstawiono wyniki badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa walproinianu sodu oraz diwalproinianu sodu wśród dorosłych pacjentów z migreną. W ramach niniejszej analizy przedstawiono jedynie wyniki badań dotyczących porównania ze zdefiniowanymi w kryteriach włączenia komparatorami.

Wyniki przeprowadzonej metaanalizy wykazały brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy skutecznością wnioskowanej interwencji a skutecznością topiramatu lub propranololu w analizowanej populacji. Nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych we wnioskowanym wskazaniu, a wg autorów publikacji wszystkie stosowane leki były dobrze tolerowane przez pacjentów.

W ramach ograniczeń analizy należy wskazać na małą liczbę badań porównujących wnioskowaną technologię ze zdefiniowanymi komparatorami, na których oparta była metaanaliza. Dodatkowo w ramach poszczególnych badań stosowane były różne produkty zawierające pochodne kwasu walproinowego (walproinian sodu lub diwalproinian sodu). Różne były również dawki podawanych leków (walproinian sodu 400-750 mg/dzień, diwalproinian sodu 250-2000 mg/dzień, topiramat 25-150 mg/dzień) jak i czas ich stosowania (zarówno interwencji jak i komparatorów). Rozbieżności te mogą prowadzić do nadmiernej heterogeniczności włączonych badań oraz niepewności przedstawionych wyników. Nie odnaleziono również badań porównujących skuteczność wnioskowanej terapii z innymi niż topiramat i propranolol komparatorami, tj. amitryptyliną i toksyną botulinową typu A.

## 7.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

### Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Absenor, Convival Chrono, Convulex, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, ValproLEK:

Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych (bardzo często  $\geq 1/10$  pacjentów) przy stosowaniu kwasu walproinowego należą: hiperamonemia (wskazano jedynie w ChPL Absenor.), drżenia i nudności.

Natomiast do często spotykanych ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) działań niepożądanych należą: głuchota (częściowo nieprzemijająca), krwawienie, wymioty, zaburzenia dziąseł, zapalenie jamy ustnej, biegunka (zwłaszcza na początku leczenia), dyskomfort w nadbrzuszu (ustępujący zwykle w ciągu kilku dni mimo dalszego leczenia), ciężkie (czasem prowadzące do zgonu, zależne od dawki) uszkodzenie wątroby, nadwrażliwość, przejściowa i (lub) zależna od dawki utrata włosów, zaburzenia paznokci i łożyska paznokci, nietrzymanie moczu, bolesne miesiączkowanie. Dodatkowo w ChPL Convulex, ValproLEK, Depakine Chrono, Depakine Chronosphere, Absenor wskazano hiponatremię, zwiększenie masy ciała, zaburzenia pozapiramidowe, osłupienie (stupor), senność, drgawki, zaburzenia pamięci, ból głowy, oczopląs, zawroty głowy, stan splątania, halucynacje, agresję, pobudzenie, zaburzenia uwagi.

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania kwasu walproinowego

- Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych;
- Przed rozpoczęciem leczenia i okresowo podczas pierwszych 6 miesięcy leczenia należy wykonywać laboratoryjne testy czynności wątroby, zwłaszcza u pacjentów z grupy ryzyka;
- Badania laboratoryjne (badanie morfologii krwi z rozmazem, w tym liczba płytek krwi, czas krwawienia i ocena testów krzepnięcia) są zalecane przed rozpoczęciem leczenia, również przed zabiegiem operacyjnym i w przypadku samoistnych krwiaków lub krwawień;
- U pacjentów z niewydolnością nerek może dojść do zwiększenia stężenia frakcji wolnej kwasu walproinowego w surowicy i do konieczności zmniejszenia dawki leku;
- Rzadko zgłaszano przypadki zapalenia trzustki, dlatego w przypadku ostrych bólów brzucha, również przed zabiegiem chirurgicznym, zaleca się oznaczenie aktywności enzymów trzustkowych. Jeśli wystąpi zapalenie trzustki, leczenie walproinianem sodu należy przerwać;
- Walproinian sodu nie zaleca się stosować u pacjentów z niedoborem enzymów w cyklu przemian mocznika;
- Walproinian sodu w bardzo rzadkich przypadkach może powodować ujawnienie się chorób immunologicznych, dlatego u pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym należy rozważyć korzyści z zastosowania leku w stosunku do ryzyka jego szkodliwego działania;
- Pacjentów z niedoborem palmitoilotransferazy karnitynowej II należy poinformować o zwiększonym ryzyku wystąpienia rhabdomyolizy podczas stosowania walproinianu;
- Nie zaleca się picia alkoholu podczas leczenia walproinianem;
- Walproinian sodu jest wydalany głównie przez nerki, częściowo w formie ciał ketonowych, dlatego u pacjentów chorych na cukrzycę badanie na obecność ciał ketonowych może dawać wynik fałszywie dodatni.

#### EMA, FDA, URPL

##### FDA

Na stronie amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) odnaleziono komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania: walproinianu sodu, kwasu walproinowego i diwalpreksu sodu.

Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków informuje, że dzieci urodzone przez matki przyjmujące leki przeciwpadaczkowe zawierające walproinian sodu lub produkty pokrewne (kwas walproinowy i diwalproeks sodu) w czasie ciąży mają zwiększone ryzyko upośledzenia umysłowego niż dzieci narażone na inne leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży. Wniosek ten opiera się na wynikach badań epidemiologicznych, które pokazują, że dzieci matek, które przyjmowały sól sodową walproinianu lub produkty pokrewne przez całą ciążę,



uzyskują niższe wyniki w testach poznawczych (IQ i inne testy) niż dzieci matek, które przyjmowały inne leki przeciwpadaczkowe w czasie ciąży.

Produkty zawierające walproinian są zatwierdzonymi przez FDA do leczenia napadów i epizodów maniakalnych lub mieszanych związanych z chorobą afektywną dwubiegunową (zaburzenie maniakalno-depresyjne) oraz do zapobiegania migrenowym bólom głowy (dot. produktów: Depakote, Stavzor). Są one również używane poza zarejestrowanymi wskazaniami, szczególnie w przypadku innych schorzeń psychicznych. Produkty z walproinianem obejmują: sól sodową walproinianu (Depacon), sól sodową diwalproeks (Depakote, Depakote CP i Depakote ER), kwas walproinowy (Depakene i Stavzor) oraz ich leki generyczne.

#### EMA

Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono komunikat dot. bezpieczeństwa produktów zawierających walproiniany. Leki zawierające walproiniany zostały zatwierdzone na szczeblu krajowym w UE do leczenia padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej, a w niektórych krajach do zapobiegania migrenie. Zabrania się stosowania tych leków w celu leczenia migreny lub choroby afektywnej dwubiegunowej w czasie ciąży oraz zabrania się stosowania ich w leczeniu padaczki w czasie ciąży, chyba że nie ma innego skutecznego leczenia. Ponadto leków tych nie wolno stosować u kobiet lub dziewczynek w wieku rozrodczym, chyba że leczenie alternatywne choroby afektywnej dwubiegunowej, padaczki jest nieskuteczne lub nietolerowane.

#### URPL

Na stronie Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych odnaleziono te same informacje co na stronie EMA.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2022 r. kwas walproinowy i jego pochodne finansowane są w ramach dwóch grup limitowych:

- 161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu;
- 161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu.

Leki wyznaczające podstawę limitu w każdej z grup zaznaczono pogrubieniem.

Tabela 9. Refundacja produktów leczniczych zawierających kwas walproinowy i jego pochodne

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod GTIN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
<b>161.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o normalnym uwalnianiu</b>									
<b>Convulex, kaps. miękkie, 500 mg</b>	<b>Acidum valproicum</b>	<b>100 szt.</b>	<b>05909990023813</b>	<b>34,78</b>	<b>36,52</b>	<b>44,49</b>	<b>44,49</b>	Ryczałt*	<b>3,56</b>
<b>Convulex, kaps. miękkie, 500 mg</b>	<b>Acidum valproicum</b>	<b>100 szt.</b>	<b>05909990023813</b>	<b>34,78</b>	<b>36,52</b>	<b>44,49</b>	<b>44,49</b>	Bezpłatny do limitu**	<b>0</b>
Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	Acidum valproicum	100 szt.	05909990244317	10,43	10,95	14,64	13,35	Ryczałt*	4,49
Convulex 150, kaps. miękkie, 150 mg	Acidum valproicum	100 szt.	05909990244317	10,43	10,95	14,64	13,35	Bezpłatny do limitu**	1,29
Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	Acidum valproicum	100 szt.	05909990244416	20,94	21,99	27,78	26,69	Ryczałt*	4,29
Convulex 300, kaps. miękkie, 300 mg	Acidum valproicum	100 szt.	05909990244416	20,94	21,99	27,78	26,69	Bezpłatny do limitu**	1,09
Convulex, syrop, 50 mg/ml	Natrii valproas	1 but. po 100 ml	05909990023912	8,38	8,80	10,26	4,45	Ryczałt*	9,01
Depakine, syrop, 288.2 mg/5 ml	Natrii valproas	150 ml	05909990307418	12,84	13,48	15,87	7,69	Ryczałt*	11,38
<b>161.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - kwas walproinowy i jego sole - postaciach farmaceutycznych o przedłużonym uwalnianiu</b>									
Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt. (blister)	05909990694327	12,26	12,87	16,49	13,6	Ryczałt*	6,09
Depakine Chrono 300, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 87+200 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt. (blister)	05909990694327	12,26	12,87	16,49	13,6	Bezpłatny do limitu**	2,89
<b>Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg</b>	<b>Acidum valproicum + Natrii valproas</b>	<b>30 szt.</b>	<b>05909991210328</b>	<b>15,61</b>	<b>16,39</b>	<b>21,42</b>	<b>21,42</b>	Ryczałt*	<b>3,2</b>
<b>Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg</b>	<b>Acidum valproicum + Natrii valproas</b>	<b>30 szt.</b>	<b>05909991210328</b>	<b>15,61</b>	<b>16,39</b>	<b>21,42</b>	<b>21,42</b>	Bezpłatny do limitu**	<b>0</b>

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod GTIN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt.	05909991229610	15,88	16,67	21,71	21,71	Ryczałt*	3,2
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt.	05909991229610	15,88	16,67	21,71	21,71	Bezpłatny do limitu**	0
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt. (blis.)	05909990694426	16,79	17,63	22,66	22,66	Ryczałt*	3,2
Depakine Chrono 500, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 145+333 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 szt. (blis.)	05909990694426	16,79	17,63	22,66	22,66	Bezpłatny do limitu**	0
Depakine Chronosphere 100, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 303 mg	05909990425693	5,02	5,27	6,68	4,53	Ryczałt*	5,35
Depakine Chronosphere 100, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 29,03+66,66 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 303 mg	05909990425693	5,02	5,27	6,68	4,53	Bezpłatny do limitu**	2,15
Depakine Chronosphere 1000, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 3030 mg	05909990425754	42,23	44,34	52,13	45,32	Ryczałt*	10,01
Depakine Chronosphere 1000, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 290,27+666,60 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 3030 mg	05909990425754	42,23	44,34	52,13	45,32	Bezpłatny do limitu**	6,81
Depakine Chronosphere 250, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 758 mg	05909990425709	12,56	13,19	16,33	11,33	Ryczałt*	8,2
Depakine Chronosphere 250, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 72,61+166,76 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 758 mg	05909990425709	12,56	13,19	16,33	11,33	Bezpłatny do limitu**	5
Depakine Chronosphere 500, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 1515 mg	05909990425730	21,11	22,17	27,2	22,66	Ryczałt*	7,74
Depakine Chronosphere 500, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 145,14+333,30 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 1515 mg	05909990425730	21,11	22,17	27,2	22,66	Bezpłatny do limitu**	4,54
Depakine Chronosphere 750, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 2273 mg	05909990425747	31,59	33,17	39,64	33,99	Ryczałt*	8,85
Depakine Chronosphere 750, granuląt o przedłużonym uwalnianiu, 217,75+500,06 mg	Acidum valproicum + Natrii valproas	30 sasz.po 2273 mg	05909990425747	31,59	33,17	39,64	33,99	Bezpłatny do limitu**	5,65
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Natrii valproas	100 szt.	05909990042371	32,4	34,02	41,81	41,81	Ryczałt*	3,2
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Natrii valproas	100 szt.	05909990042371	32,4	34,02	41,81	41,81	Bezpłatny do limitu**	0
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Natrii valproas	100 szt.	05909990042364	56,16	58,97	69,35	69,35	Ryczałt*	3,56

Nazwa, postać i dawka	Substancja czynna	Zawartość opakowania	Kod GTIN	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDS
Absenor, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Natrii valproas	100 szt.	05909990042364	56,16	58,97	69,35	69,35	Bezpłatny do limitu**	0
Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	Natrii valproas	50 szt.	05909990930166	25,49	26,76	33,67	33,67	Ryczałt*	3,2
Convival Chrono, tabl. o przedl. uwalnianiu, 500 mg	Natrii valproas	50 szt.	05909990930166	25,49	26,76	33,67	33,67	Bezpłatny do limitu**	0
ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Natrii valproas	30 szt.	05909990619658	9,4	9,87	13,49	13,49	Ryczałt*	3,2
ValproLEK 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	Natrii valproas	30 szt.	05909990619658	9,4	9,87	13,49	13,49	Bezpłatny do limitu**	0
ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Natrii valproas	30 szt.	05909990619672	15,93	16,73	21,76	21,76	Ryczałt*	3,2
ValproLEK 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	Natrii valproas	30 szt.	05909990619672	15,93	16,73	21,76	21,76	Bezpłatny do limitu**	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; CD – cena detaliczna

\* Zakres wskazań objętych refundacją: padaczka; Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy

\*\* Zakres wskazań objętych refundacją: Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe; Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: brak

## 8.2. Analiza wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy

### Dane wejściowe

W tabeli poniżej przedstawiono dane wejściowe dotyczące cen leków i dawkowania uwzględnione w analizie.

Tabela 10. Źródła danych wejściowych do analizy

Substancja czynna	Parametr	Źródło danych
Kwas walproinowy	Koszt za mg	Koszt 1 mg leków refundowanych w ramach grup limitowych 161.1 i 161.2 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.04.2022 ważony udziałami (raport refundacyjny z dnia 1.04.2022 za okres styczeń 2022). W obliczeniach przyjęto, że kwas walproinowy (i jego pochodne) w leczeniu migreny przewlekłej będzie miał taki sam poziom odpłatności jak w leczeniu padaczki (ryczałt).
	Dawkowanie	Zgodnie z wytycznymi PTBG/PTN/PTB 2021 dobową dawką kwasu walproinowego wynosi od 500 mg do 1500 mg. Wykonano wariant minimalny i maksymalny oszacowania.
Propranolol	Koszt za mg	Koszt 1 mg leków refundowanych zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20.04.2022 w ramach grupy limitowej 39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego zawierających propranolol ważony udziałami (raport refundacyjny z dnia 1.04.2022 za okres styczeń 2022)
	Dawkowanie	Zgodnie z ChPL Propranolol Accord i Propranolol WZF dawka dobową wynosi zazwyczaj od 80 do 160 mg. Wykonano wariant minimalny i maksymalny oszacowania.
Amitryptylina	Koszt za mg	Założono, że u pacjentów z migreną stosowany będzie produkt leczniczy Amitriptylinum VP, tabl. powł., 25 mg, 60 szt.

Substancja czynna	Parametr	Źródło danych
		Cenę opakowania przyjęto na podstawie: <a href="https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/57754,Amitriptylinum-VP-tabletki-powlekane">https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/57754,Amitriptylinum-VP-tabletki-powlekane</a> .
	Dawkowanie	Zgodnie z ChPL Amitriptylinum VP <i>zalecane dawki to 25–75 mg na dobę, wieczorem. Należy zachować ostrożność podczas stosowania dawek powyżej 100 mg; w oszacowaniach przyjęto zatem najwyższą zalecaną dawkę wynoszącą 75 mg.</i>
Topiramát	Koszt za mg	Uwzględniono minimalną i maksymalną cenę detaliczną leków zawierających topiramát znajdujących się na Obwieszczeniu MZ z dnia 20.04.2022.
	Dawkowanie	Zgodnie z ChPL Eporam zalecana całkowita dawka dobową topiramátu w zapobieganiu migrenie wynosi 100 mg na dobę podawana w dwóch dawkach podzielonych.
Toksyna botulinowa typu A	Koszt za mg	Nie odnaleziono cen detalicznych produktów zawierających toksynę botulinową typu A. Uwzględniono minimalną i maksymalną cenę hurtową brutto leków zawierających toksynę botulinową typu A znajdujących się na Obwieszczeniu MZ z dnia 20.04.2022 w katalogu B. Należy mieć przy tym na względzie, że pacjent ponosi również koszty dodatkowych świadczeń jak koszt iniekcji (podania), które nie zostały uwzględnione w oszacowaniu.
	Dawkowanie	Zgodnie z wytycznymi PTBG/PTN/PTB 2021 toksynę botulinową typu A podaje się w dawce 150-195 j. co 12 tygodni. W obliczeniach przyjęto średnią z powyższego zakresu, tj. 172,5 j. podawanych co 12 tyg. Aby umożliwić porównanie kosztu dobowego z pozostałymi komparatorami przyjęto, że na dobę przypadają 2 jednostki. Należy jednak pamiętać, że lek jest podawany co 12 tygodni.

Zgodnie z przytoczoną w niniejszym opracowaniu opinią Prof. Agnieszki Słowik, Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii:

- *Liczba pacjentów podejmujących leczenie lekami doustnymi z powodu migreny przewlekłej tj. stosujących leczenie doustne zgodnie z zaleceniem lekarza, nieprzerywających terapii z powodu non-compliance/non-adherence lub działań niepożądanych [38,5% prawidłowo leczonych pacjentów z migreną przewlekłą] wyniesie 65,4 tys.:*
- *Z dostępnych publikacji wynika, że ponad dwie trzecie pacjentów przerwało leczenie doustne przed upływem sześciu miesięcy, a ponad cztery piąte po dwunastu miesiącach. Wytyczne zalecają, aby pacjenci pozostawali na terapii doustnymi lekami zapobiegającymi migrenie przez co najmniej 6-12 miesięcy przed oceną pod kątem przerwania. Adherencja w tych badaniach wahała się od 26% do 29% po 6. miesiącach i od 17% do 20% po 12. miesiącach. Amitriptylina i kwas walproinowy charakteryzowały się znacznie niższym prawdopodobieństwem przestrzegania zaleceń w porównaniu z topiramatem”.*

Ze względu na brak danych dotyczących odsetka osób, który będzie stosował kwas walproinowy (i jego pochodne) w leczeniu migreny przyjęto, że wielkość populacji wynosi 65,4 tys. osób. Założono, że lek stosowany jest przez cały rok zgodnie z przytoczonymi przez prof. Słowik wytycznymi. Należy mieć na uwadze, że oszacowanie ma charakter maksymalny.

#### Koszt 28-dniowej terapii

Na podstawie powyższych danych obliczono koszt 28-dniowej terapii poszczególnymi substancjami.

Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi od 18 do 53 zł (w zależności od przyjętego dawkowania) w przypadku kwasu walproinowego, od 2 do 4 zł w przypadku propranololu i 0 zł w przypadku amitriptyliny, topiramátu i toksyny botulinowej typu A (są to leki nier refundowane w leczeniu migreny przewlekłej).

Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej wynosi od 20 do 59 zł (w zależności od przyjętego dawkowania) w przypadku kwasu walproinowego, od 9 do 17 zł w przypadku propranololu, 20 zł w przypadku amitriptyliny, od 56 do 402 zł w przypadku topiramátu (w zależności od ceny konkretnego produktu – w obliczeniach uwzględniono cenę minimalną i maksymalną spośród widniejących na Obwieszczeniu MZ) i od 133 do 360 zł w przypadku toksyny botulinowej typu A (w zależności od ceny konkretnego produktu – w obliczeniach uwzględniono cenę minimalną i maksymalną spośród widniejących na Obwieszczeniu MZ).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez pacjentów w związku z rzeczywistym dawkowaniem poszczególnych substancji czynnych, a także rzeczywistymi cenami nier refundowanych produktów stosowanych w analizowanym wskazaniu (zwłaszcza w zakresie stosowania toksyny botulinowej A).

**Tabela 11. Koszty wnioskowanej technologii w porównaniu z kosztami komparatorów**

Substancja czynna	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	koszt za mg [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]	koszt za mg [zł]	koszt 28-dniowej terapii [zł]
Kwas walproinowy	0,0013	od 17,80 do 53,40	0,0014	od 19,81 do 59,42
Propranolol	0,0010	od 2,13 do 4,26	0,0038	od 8,52 do 17,05
Amitryptylina	0,0000	0,00	0,0097	20,30
Topiramát	0,0000	0,00	Od 0,0200 do 0,1438	od 55,89 do 402,75
Toksyna botulinowa typu A	0,0000	0,00	Od 2,3678 do 6,4300	od 132,60 do 360,08

Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Roczny koszt stosowania kwasu walproinowego w populacji docelowej (65,4 tys. osób) wynosi od 16,9 mln zł do 50,7 mln zł z perspektywy NFZ w zależności od przyjętego dawkowania.

**Tabela 12. Roczny koszt stosowania kwasu walproinowego w populacji docelowej**

Wariant	Perspektywa NFZ [zł]
Minimalny (dawka 500 mg/dobę)	16 887 160
Maksymalny (dawka 1500 mg/dobę)	50 661 481

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463), w związku z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), pismem z dnia 4 kwietnia 2022 r. znak PLR.4506.18.2022.3.JW (data wpływu do AOTMiT 5.04.2022 r.), Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące oceny zasadności objęcia refundacją ze środków publicznych leków zawierających substancję czynną:

- kwas walproinowy (oraz jego pochodne),

w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. we wskazaniach:

- pacjenci w wieku 18 lat i powyżej z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą wg. obowiązujących kryteriów ICHD (International Classification of Headache Disorders), w oparciu o dzienniczek bólu głowy pacjenta z ostatnich 4 miesięcy.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. refundacją objęte są leki zawierające kwas walproinowy, walproinian sodu, a także skojarzenie kwasu walproinowego z walproinianem sodu. Wszystkie dostępne postacie leków (kapsułki miękkie, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, granulat o przedłużonym uwalnianiu, syrop) podawane są doustnie i takiej drogi podania dotyczy opracowanie.

### Problem zdrowotny

Migrena jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 beta migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą.

Migrena przewlekła występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). Wyniki ostatnich badań wskazują, że w Polsce na migrenę choruje blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób.

Poważne powikłania migreny występują rzadko. Udary migrenowe występują częściej u młodych kobiet z migreną niż u kobiet bez migreny, jednakże są to przypadki rzadkie i wskazuje się na możliwość ich prewencji ograniczając nikotynizm i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. U większości chorych po 50 r.ż. dochodzi do pełnej remisji migreny.

### Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych dotyczące aktualnej praktyki klinicznej, przyjęto, iż ze względu na refundację w migrenie przewlekłej, obecnie główną technologią alternatywną dla kwasu walproinowego i jego pochodnych jest propranolol. Technologie stosowane w leczeniu migreny przewlekłej, które nie są refundowane w tym wskazaniu, tj. amitryptylinę, topiramatem i toksynę botulinową typu A uwzględniono jako komparatory dodatkowe.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach analizy skuteczności przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Cui 2020, w którym zaprezentowano wyniki metaanalizy badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa pochodnych kwasu walproinowego wśród dorosłych pacjentów z migreną.

W ramach metaanalizy 3 badań porównujących walproinian sodu z topiramatem odnotowano mniejszą szansę skutecznego leczenia migreny wnioskowaną technologią w porównaniu do komparatora, jednak różnica nie była istotna statystycznie. Dla porównania z propranololem (1 badanie) również nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy, aczkolwiek szansa wystąpienia co najmniej 50% zmniejszenia częstości bólów głowy była nieznacznie większa wśród pacjentów leczonych diwalproinianem sodu niż wśród pacjentów leczonych komparatorem.

W badaniach porównujących walproinian z topiramatem lub propranololem nie stwierdzono również istotnych statystycznie różnic w częstości występowania działań niepożądanych, a wg autorów publikacji wszystkie stosowane leki były dobrze tolerowane przez pacjentów. Do najczęściej spotykanych działań niepożądanych przy stosowaniu kwasu walproinowego należą: hiperamonemia, drżenia i nudności.

Walproinian wykazuje wysoki potencjał teratogeny. Na stronie Europejskiej Agencji Leków odnaleziono komunikat dot. bezpieczeństwa, w którym zawarto ostrzeżenie by nie stosować leków zawierających kwas walproinowy u kobiet lub dziewczynek w wieku rozrodczym.

Głównym ograniczeniem analizy jest heterogeniczność badań włączonych do przeglądu systematycznego Cui 2020. W badaniach tych występowały różnice odnośnie dawkowania poszczególnych leków (walproinian sodu 400-750 mg/dzień, diwalproinian sodu 250-2000 mg/dzień) i czasu ich stosowania. Dodatkowo w poszczególnych badaniach stosowane były różne produkty zawierające pochodne kwasu walproinowego (walproinian sodu lub diwalproinian sodu). Dodatkowo nie odnaleziono badań porównujących skuteczność wnioskowanej terapii z innymi komparatorami, tj. amitryptyliną i toksyną botulinową typu A.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W ramach wyszukiwania odnaleziono 3 publikacje: wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Bólu z 2021 r. (PTBG/PTN/PTB 2021), wytyczne NICE 2022 oraz wytyczne AHS 2021 (The American Headache Society).

Kwas walproinowy wymieniany jest przez wytyczne PTBG/PTN/PTB 2021 jako jedna z rekomendowanych opcji terapii pierwszego rzutu najczęściej stosowanych w migrenie epizodycznej. Kwas walproinowy rekomendowany jest także w profilaktyce migreny przewlekłej z klasą rekomendacji A przez wytyczne PTBG/PTN/PTB 2021, natomiast walproinian i diwalproinian sodu przez wytyczne AHS 2021.

Odnalezione wytyczne zastrzegają, że nie należy stosować kwasu walproinowego w przypadku kobiet ciężarnych i w wieku rozrodczym, przy niestosowaniu adekwatnych metod kontroli urodzeń.

### Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z opinią Prof. Agnieszki Słowik, Konsultant Krajowej w dziedzinie neurologii: *liczba pacjentów podejmujących leczenie lekami doustnymi z powodu migreny przewlekłej tj. stosujących leczenie doustne zgodnie z zaleceniem lekarza, nieprzerywających terapii z powodu non-compliance/non-adherence lub działań niepożądanych [38,5% prawidłowo leczonych pacjentów z migreną przewlekłą] wyniesie 65,4 tys.*

Ze względu na brak danych dotyczących odsetka osób, który będzie stosował kwas walproinowy (i jego pochodne) przyjęto, że wielkość populacji wynosi 65,4 tys. osób. Założono, że lek stosowany jest przez cały rok. Należy mieć na uwadze, że oszacowanie ma charakter maksymalny.

Roczny koszt stosowania kwasu walproinowego w populacji docelowej (65,4 tys. osób) wynosi od 16,9 mln zł do 50,7 mln zł z perspektywy NFZ w zależności od przyjętego dawkowania (min.: 500, maks.: 1500 mg/d).

### Porównanie kosztu 28-dniowej terapii kwasem walproinowym i komparatorami

Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy NFZ wynosi od 18 do 53 zł (w zależności od przyjętego dawkowania) w przypadku kwasu walproinowego, od 2 do 4 zł w przypadku propranololu i 0 zł w przypadku amitryptyliny, topiramatu i toksyny botulinowej typu A (są to leki nier refundowane w leczeniu migreny przewlekłej).

Koszt 28-dniowej terapii z perspektywy wspólnej wynosi od 20 do 59 zł (w zależności od przyjętego dawkowania) w przypadku kwasu walproinowego, od 9 do 17 zł w przypadku propranololu, 20 zł w przypadku amitryptyliny, od 56 do 402 zł w przypadku topiramatu (w zależności od ceny konkretnego produktu – w obliczeniach uwzględniono cenę minimalną i maksymalną spośród widniejących na Obwieszczeniu MZ) i od 133 do 360 zł w przypadku toksyny botulinowej typu A (w zależności od ceny konkretnego produktu – w obliczeniach uwzględniono cenę minimalną i maksymalną spośród widniejących na Obwieszczeniu MZ).

### Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii ekspertów klinicznych.

Prof. Agnieszka Słowik, Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii, wskazała, iż: „z dostępnych publikacji wynika, że ponad dwie trzecie pacjentów przerwało leczenie doustne przed upływem sześciu miesięcy, a ponad cztery piąte po dwunastu miesiącach. Wytyczne zalecają, aby pacjenci pozostawali na terapii doustnymi lekami zapobiegającymi migrenie przez co najmniej 6-12 miesięcy przed oceną pod kątem przerwania. Adherencja w tych badaniach wahała się od 26% do 29% po 6. miesiącach i od 17% do 20% po 12. miesiącach. Amitryptylina i kwas walproinowy charakteryzowały się znacznie niższym prawdopodobieństwem przestrzegania zaleceń w porównaniu z topiramatem”.



Dodatkowo wg dr n. med. Magdaleny Kocot-Kępskiej, Prezes Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, której opinię uzyskano podczas prac nad AWA Emgality (nr OT.4231.54.2021): „w przypadku walproinianów najpoważniejszym ograniczeniem stosowania leku u kobiet w wieku rozrodczym, a takie stanowią większość chorych z migreną, jest wysokie ryzyko teratogenności, co zostało ujęte w komunikacie bezpieczeństwa EMA. Kobiety powinny być lepiej informowane o ryzyku stosowania produktów leczniczych zawierających walproinian w czasie ciąży i konieczności stosowania antykoncepcji”.

## 10. Źródła

Analiza kliniczna	
<b>Cui 2020</b>	X.-Y. CUI et al. The efficacy and safety of valproate medications for migraine in adults: a meta-analysis. European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2020. 24: 5734-5741
Wytyczne	
<b>AHS 2019</b>	American Headache Society, The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice, Headache 2019, 59: 1-18
<b>AHS 2021</b>	The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice, Headache. 2021;61:1021–1039
<b>NICE 2022</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Headaches in over 12s: diagnosis and management, Clinical guideline, 12 grudnia 2021 r.
<b>PTBG/PTN/PTB 2021</b>	Stępień A. et al., Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society, Neurologia i Neurochirurgia Polska, Polish Journal of Neurology and Neurosurgery, 2021, Volume 55, no. 1, pages: 33–51, DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0007
Pozostałe publikacje	
<b>AWA Emgality</b>	Analiza weryfikacyjna Agencji, Wniosek o objęcie refundacją leku Emgality (galkanezumab), nr OT.4231.54.2021
<b>ChPL Absenor</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Absenor (walproinian sodu)
<b>ChPL Convival Chrono</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Convival Chrono (walproinian sodu)
<b>ChPL Convulex</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex (kwas walproinowy)
<b>ChPL Convulex syrop</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Convulex syrop (walproinian sodu)
<b>ChPL Depakine Chrono</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chrono (walproinian sodu + kwas walproinowy)
<b>ChPL Depakine Chronoshere</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Depakine Chronoshere (walproinian sodu + kwas walproinowy)
<b>ChPL Dipromal</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Dipromal (walproinian magnezu)
<b>ChPL ValproLEK</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego ValproLEK (walproinian sodu)
<b>Opinia RP nr 165/2018</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 165/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku w sprawie substancji czynnych: lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna we wskazaniu pozarejestrycyjnym: leczenie neuralgii i neuropatii w obrębie twarzy
<b>Opinia RP nr 68/2021</b>	Opinia Rady Przejrzystości nr 68/2021 z dnia 17 maja 2021 roku w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne lamotrygina, kwas walproinowy, wenlafaksyna w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 13. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 8.04.2022 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	migraine or headache	129 848
#2	valproate or "valproate sodium" or divalproex or "valproic acid"	21 488
#3	(migraine or headache) AND (valproate or "valproate sodium" or divalproex or "valproic acid")	896
#4	randomised or randomized or rct	1 365 642
#5	((migraine or headache) AND (valproate or "valproate sodium" or divalproex or "valproic acid")) AND ((randomised or randomized or rct))	185

**Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 8.04.2022 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp migraine/	67 567
2	migraine or headache .ab,kf,ti.	55 931
3	1 or 2	74 367
4	exp valproic acid/	64 135
5	valproic acid.ab,kf,ti.	13 106
6	(valproate or "valproate sodium" or divalproex).ab,kf,ti.	14 468
7	4 or 5 or 6	66 073
8	3 and 7	3191
9	(randomised or randomized or rct).ab,kf,ti.	1 028 548
10	8 and 9	277

**Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 8.04.2022 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	migraine or headache	8871
#2	valproate or "valproate sodium" or divalproex or "valproic acid"	2736
#3	#1 and #2	226
#4	randomised or randomized or rct	1 244 765
#5	#3 and #4	180

## 11.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

