

Produkt leczniczy **AJOVY®**
(fremanezumab) w leczeniu
profilaktycznym migreny [REDACTED]

[REDACTED]
[REDACTED]
– analiza problemu decyzyjnego

Instytut Arcana a Certara Company

Ul. Kuklińskiego 17

30-720 Kraków

Kraków, [REDACTED]
[REDACTED]

SPIS TREŚCI

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów	5
1. Cel i metodyka	6
2. Problem zdrowotny	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definicja problemu zdrowotnego	7
2.3. Etiologia i patogenezę	8
2.4. Rozpoznawanie	10
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.6. Leczenie	15
2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą	17
2.7.1. Dane epidemiologiczne	17
2.7.2. Wielkość populacji docelowej	18
2.7.3. Jakość życia i obciążenie chorobą	21
2.7.4. Niezaspokojone potrzeby (ang. <i>unmet needs</i>) pacjentów z migreną	23
2.8. Aktualne postępowanie medyczne	23
2.8.1. Praktyka kliniczna w Polsce	23
2.8.2. [REDACTED]	30
2.8.3. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	31
3. Interwencja	35
3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji	35
3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania	35
3.1.2. Wskazanie do stosowania	36
3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie oraz warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®	36
3.1.3. Dawkowanie i sposób podania	36
3.1.3.1. Dawkowanie	36
3.1.3.2. Sposób podawania	37
3.1.4. Wpływ na karmienie piersią, ciążę i laktację	37
3.1.5. Przeciwwskazania	37
3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego AJOVY®	37
4. Komparator	39
4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora	39
5. Efekty zdrowotne	41
6. Rodzaj i jakość dowodów	43
7. Zakres analiz oceny technologii medycznej	44
7.1. Analiza kliniczna	44
7.2. Analiza ekonomiczna	44
7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	45

8.	Podsumowanie APD – schemat PICOS.....	46
9.	Załącznik.....	2
10.	Piśmiennictwo.....	5
11.	Spis tabel.....	8
12.	Spis rysunków	9

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	www.inar.pl
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

EKSPERCI KLINICZNI

[REDACTED]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AHS	<i>American Headache Society</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BOLD	<i>Blood oxygenation level detection</i>
BSC	Najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CAWI	<i>Computer Assisted Web Interview</i>
CGRP	<i>Calcitonin gene-related peptide</i>
CHO	<i>Chinese hamster ovary</i>
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAN	<i>European Academy of Neurology</i>
EBM	<i>Evidence Based Medicine</i>
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EHF	<i>European Headache Federation</i>
EQ-5D	<i>EurQol-5 Dimension</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HIT-6	<i>Headache impact test</i>
ICHD-3	<i>International Classification of Headache Disorders 3rd edition</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
MAHMD	<i>Monthly acute headache medication days</i>
MHD	<i>Monthly headache days</i>
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment Scale</i>
MMD	<i>Monthly migraine days</i>
MOH	<i>Medication-overuse headache</i>
MSQOL	<i>Migraine-Specific Quality of Life</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
PHQ-9	<i>Patient Health Questionnaire</i>
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
PTBG	Polskie Towarzystwo Bólu Głowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
SBU	<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
WPAI	<i>Work Productivity and Activity Impairment</i>

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego AJOVY® w ramach proponowanego programu lekowego „[REDACTED]”. Substancją czynną wnioskowanego produktu jest fremanezumab podawany w postaci iniekcji podskórnej w populacji pacjentów [REDACTED].

[REDACTED]. Niniejsza analiza stanowi przegląd podstawowych informacji niezbędnych do poprawnego wykonania raportu HTA.

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia profilaktycznego migreny [REDACTED], w populacji dorosłych pacjentów, jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.*

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy AJOVY®, dla którego zostaną opracowane analizy HTA, będzie finansowany w leczeniu profilaktycznym w populacji pacjentów [redacted]

[redacted]

Zgodnie z informacjami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego AJOVY®, lek ten wskazany jest do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu [7].

[redacted]

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Definiowanym problemem zdrowotnym jest migrena (ICD10: G43), która występuje w postaci [redacted]

[redacted]

Migrena bez aury (wg International Classification of Headache Disorders: ICHD-3-beta) – określana jako nawracający ból głowy przejawiający się napadami trwającymi 4–72 h. Typowe cechy bólu głowy obejmują: umiejscowienie po jednej stronie, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie natężenie, nasilanie się w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięk [11, 12, 59].

Migrena z aurą (wg International Classification of Headache Disorders: ICHD-3 beta) - nawracające napady całkowicie odwracalnych jednoimiennych zaburzeń widzenia, jednostronnych zaburzeń czucia lub innych jednostronnych ośrodkowych zaburzeń neurologicznych. Napady te zwykle rozwijają się stopniowo, trwają 5-60 minut i zazwyczaj poprzedzają ból głowy i inne objawy migreny [11, 12, 59].

2.3. Etiologia i patogeneza

Etiopatogeneza migrenowych bólów głowy nie została jeszcze dotąd do końca poznana. Istnieją liczne teorie, które próbują wyjaśnić patomechanizm migreny. Każda z nich pozostawia jeszcze wiele elementów, które wymagają ostatecznego wytłumaczenia.

Sugeruje się, iż istotną rolę w etiopatogenezie migreny odgrywa czynnik genetyczny, według danych dostępnych w literaturze o ryzyku wystąpienia migrenowych bólów głowy w rodzinie chorego. Jest ono różne w zależności od typu bólu głowy i od stopnia pokrewieństwa. U krewnych pierwszego stopnia chorego z migreną bez aury ryzyko wystąpienia bólu głowy o tym samym charakterze jest 1,86 razy większe niż w całej populacji. W stosunku do migreny z aurą czynnik ten jest niższy i wynosi 1,4. Inaczej przedstawia się ryzyko wystąpienia migreny z aurą w rodzinie chorego. U krewnych chorego pierwszego stopnia jest on 3,8 razy większy niż populacyjny [13].

Barea i wsp. [25] wykazali rodzinne obciążenie chorobą u 88,3% dzieci z migreną w wieku szkolnym. Larsson i wsp. [26] stwierdzili przewagę płci żeńskiej w dziedziczeniu migrenowych bólów głowy.

Hipotezy powstawania migreny

Teoria sformułowana przez Wolffa [13], nazywana teorią naczyniową, wyróżnia 3 fazy napadu: skurcz naczyń wewnątrzczaszkowych, następnie ich rozkurcz z nadmiernym tętnieniem w tętnicach zewnątrzczaszkowych oraz – w fazie trzeciej – obrzęk okołonaczyniowy. W momencie, gdy u chorego występują objawy aury wrozkowej występować miał skurcz naczyń wewnątrzczaszkowych, powodujący niedokrwienie głównie w obszarze kory potylicznej. Objawy bólowe wiązać się miały z rozkurczem naczyń powodującym hiperperfuzję oraz obrzęk. Obecnie uważa się, że dodatkowo uwalniane mogą być też peptydy wazoaktywne i bólótworcze (substancja P, peptyd zależny od genu kalcytoniny; (ang. *Calcitonin gene-related peptide* – CGRP), co sprzyja powstaniu jałowego zapalenia neurogennego. Niestety, teoria ta nie wyjaśnia, co jest powodem tego złożonego procesu [13].

Kolejną hipotezę - neurogeną przedstawił Leaõ [13], uznając za źródło bólu głowy istnienie zaburzeń czynności bioelektrycznej mózgu. Przedstawione w pracy badacza zjawisko polegało na hamowaniu czynności kory powodującym tłumienie prawidłowej czynności bioelektrycznej mózgu. Klinikum wykładnikiem zmian mają być objawy aury występujące u chorych z migreną. Zjawisku temu towarzyszy rozszerzenie tętnic opony miękkiej i obrzęk mózgu. Teoria ta nie wyjaśnia, w jaki sposób dochodzi do powstania depresji korowej. Nie tłumaczy też mechanizmu powstawania migreny bez aury. Badania PET i czynnościowego rezonansu magnetycznego, a szczególnie z użyciem programu BOLD (ang. *blood oxygenation level detection* – detekcja poziomu utlenowania krwi), potwierdzają jednak istnienie tego zjawiska [13].

Teoria zapalenia tkanki nerwowej sugeruje występowanie zapalenia sterylnego (jałowego) jako czynnika wywołującego ból głowy. Zwiększeniu ulega wydzielanie mediatorów zapalnych przez naczynia opon mózgu. Towarzyszy temu pobudzenie nerwów czuciowych, głównie nerwu trójdzielnego w układzie trójdzielno-naczyniowym. Aktywacja zakończeń włókien tego nerwu powoduje wydzielanie substancji prozapalnych i neuropeptydów (substancja P, neurokinina A, CGRP), co sprzyja rozszerzeniu i zwiększeniu przepuszczalności naczyń opon mózgu oraz powstaniu odczynu zapalnego. Obecnie uważa się, że proces ten może prowadzić też do wzrostu wrażliwości receptorów bólu w paśmie rdzeniowym nerwu trójdzielnego. Stąd bodźce te byłyby przewodzone przez wzgórze do kory mózgu, gdzie ból stawałby się odczuwalny. Ta teoria nie została ostatecznie potwierdzona u ludzi. Prowadzone są obecnie badania nad rolą cytokin w powstaniu zapalenia neurogennego u chorych z migreną. Otrzymane wyniki nie są jednoznaczne. Wykazywano niskie stężenia interleukiny 4 (IL-4), IL-5, wysokie IL-10 u pacjentów z migreną bez aury. Inni nie stwierdzali zmian w poziomach IL-2 i IL-4 zarówno w okresie między, jak i śródnapadowym. Istotny wzrost IL-6 obserwowano w 1. godzinie migreny u dzieci przy jednoczesnym braku zmian stężenia tej cytokiny prozapalnej w przebiegu bólu typu napięciowego [13].

Teoria biochemiczna związana jest przede wszystkim z metabolizmem serotoniny (5-hydroksytryptaminy, 5-HT), aminy biogennej, pełniącej rolę jednego z neuroprzekaźników w obrębie OUN. Serotonina odgrywa rolę w utrzymaniu napięcia ścian tętnic; zwięża też połączenia tętniczo-żyłne. Serotonina wpływa na korę mózgu za pośrednictwem receptorów 5HT1, 5HT2 na układ naczyniowy oraz na jądro nerwu trójdzielnego za pomocą 5HT1D alfa i beta i 5HT 2B/C, a poprzez 5HT1D i 5HT3 – na układ bólowy. Wykazano związek pomiędzy skurczem naczyń odchodzących od tętnic szyjnych a pobudzeniem receptora 5HT1D. Receptor 5HT3 odgrywa rolę w powstawaniu nudności i wymiotów podczas napadu bólu głowy. Poziom 5-HT pozostaje pod autokontrolą, za którą odpowiedzialny jest receptor 5HT1B/1D hamujący wydzielanie tej aminy. W bólach głowy migrenowych dochodzi do istotnych wahań w jej stężeniu. Na dobę przed samym incydem bólowym wzrasta poziom 5HT w płytkach krwi. W trakcie napadu bólowego dochodzi do nadmiernego uwolnienia 5-HT z płytek krwi, co powoduje zmianę napięcia ściany naczynia i wyzwala jego skurcz. Obniżenie jej stężenia w surowicy krwi wywołuje rozkurcz ściany tętnic z jednoczesnym wzrostem jej przepuszczalności dla substancji powodujących obniżenie progu bólowego dla nocyreceptorów. W trakcie napadu migreny obserwuje się zwiększone wydalenie z moczem jej metabolitu – kwasu 5 hydroksyaminoindolooctowego, z równoczesnym spadkiem jej stężenia we krwi. W okresie bezbólowym jej stężenia we krwi są prawidłowe. Przedstawiony powyżej patomechanizm umożliwia połączenie teorii naczyniowej z biochemiczną. Niestety, nie udało się potwierdzić istnienia korelacji pomiędzy stężeniem 5-HT w surowicy krwi a natężeniem obserwowanego bólu głowy. Wahania w jej poziomie obserwuje się nie tylko w napadzie migreny, ale również w bólach głowy typu napięciowego. Podaje się wiele możliwych przyczyn odpowiadających za nieprawidłowy metabolizm 5-HT. Zalicza się do nich zaburzenia w syntezie samej aminy doprowadzające do powstawania form niestabilnych, nieprawidłowy mechanizm rozpadu czy dysfunkcje receptorowe. Ostatnie prace sugerują także tło genetyczne, warunkujące jej nieprawidłowy metabolizm [13].

Hipoteza ośrodkowa oparta jest na doniesieniach o zaburzeniach układu autonomicznego u chorych z migreną. Odzwierciedlają one obserwowane u pacjentów objawy kliniczne (zaburzenia naczynioruchowe i rytmu serca, nudności, wymioty oraz biegunki) występujące w czasie samego napadu bólu głowy. Sugeruje się niedoczynność układu współczulnego zarówno w okresie międzynapadowym, jak i w trakcie trwania dolegliwości bólowych. U chorych w obu opisywanych okresach stwierdza się niski poziom noradrenaliny. Niektórzy autorzy twierdzą, iż w tej chorobie występuje niestabilność układu autonomicznego z narastającą niedoczynnością części współczulnej, a następnie wtórną jej nadwrażliwością. Istotną rolę w patomechanizmie migreny odgrywa również układ trójdzielno-naczyniowy. Obejmuje on włókna naczyniowo-rozkurczowe, które unerwiają tętnice mózgu. Aferentne włókna z naczyń krwionośnych poprzez zwój trójdzielny dochodzą do jądra ślinowego, kończąc łuk odruchu trójdzielno-naczyniowego. W procesie antydromowym dochodzić może do uwalniania peptydów wazoaktywnych i bólótworczych, co sprzyja powstaniu okołonaczyniowego zapalenia neurogenego [13].

Hardebo [13] przedstawił koncepcję, zgodnie z którą napad migrenowy powstaje jako efekt współistnienia nadmiernego pobudzenia korowego, reakcji naczyniowej i jałowego zapalenia neurogenego. Według autora, aktywacja kory następuje w związku z genetycznie uwarunkowanym niskim progiem jej pobudliwości. Pod wpływem bodźców wyzwalających napad, dochodzi do nadmiernego pobudzenia korowego, co sprzyjać ma oligemii. Zjawisku temu towarzyszy też aktywacja zakończeń nerwu trójdzielnego, powodując powstanie w układzie trójdzielno-naczyniowym jałowego okołonaczyniowego zapalenia [13].

Welch [13] uważał, że migrena jest zaburzeniem behawioralnym, w którym istnieje stan nadpobudliwości neuronalnej. U chorych występuje więc określony próg neuronalny, który gdy zostanie przekroczony wyzwala napad bólu głowy. Sprzyja temu predyspozycja genetyczna, stres, środki antykoncepcyjne czy inne zaburzenia hormonalne. Zapoczątkować napad migreny mogą też takie czynniki, jak dieta, ostre światło, urazy czy leki [13].

Goadsby [13] wysunął inną koncepcję patomechanizmu migreny. Sądził on, że podłoże migreny wiąże się z genetycznie uwarunkowaną odmienną reaktywnością układu czuciowego. Początek napadu migreny związany jest z działaniem czynników spustowych (np. stres, hałas i silne światło), które pobudzają ośrodki w pniu mózgu (miejsce sinawe lub grzbietowe jądro szwu). Za powstanie aury u chorego odpowiada rozprzestrzenienie się

depresji korowej. Genezę bólu głowy stanowią zaburzenia naczynioruchowe sprzyjające powstaniu jałowego zapalenia okołonaczyniowego. Zjawiskom tym towarzyszy aktywacja układu autonomicznego [13].

Evans i Mathew [13] w patofizjologii tej choroby istotną rolę przypisują wrodzonej predyspozycji do nadwrażliwych reakcji neuronaczyniowych lub mutacji genetycznej, która powoduje zaburzenia funkcji receptorów kanałów jonowych kory mózgowej. Zapoczątkowuje to szerzenie się depresji korowej. Następnie dochodzi do aktywacji pnia mózgu i układu trójdzielno-naczyniowego ze współistniejącym rozszerzeniem naczyń oponowych i pobudzeniem zakończeń nerwowych okołonaczyniowych. Towarzyszy temu przewodzenie bodźców bólowych do jądra pasma rdzeniowego oraz uwalnianie neuropeptydów, które obok neurogennego odczynu zapalnego mogą zwiększyć istniejące już rozszerzenie naczyń. Dalej jądra nerwu trójdzielnego przekazują impulsację bólową do kory mózgu. Wystąpienie u chorego objawów wegetatywnych wiązano z aktywacją przyległych jąder (np. jądra pasma samotnego) w pniu mózgu. Niektórzy autorzy podnoszą również rolę zespołu trójdzielno-szyjnego jako połączenia pomiędzy pniem mózgu a górną częścią rdzenia szyjnego w powstawaniu nadwrażliwości na bodźce bólowe lokalizowane na głowie i szyi pacjenta [13].

Rola CGRP w patofizjologii migreny [64]

CGRP jest neuropeptydem kodowanym przez gen kalcytoniny, występującym powszechnie w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. W czasie napadu migrenowego pojawia się jako neuroprzekaznik sensoryczny uwalniany przez nocycetywne włókna układu trójdzielnego pod wpływem aktywacji układu trigeminalnego z okołonaczyniowych zakończeń nerwowych. W szlaku patofizjologii napadu migreny neuropeptyd CGRP występuje w nadmiarze. Zdarzenia patofizjologiczne napadu migreny składają się na tak zwane zapalenie neurogenne naczyń oponowych w ataku choroby. Uważa się, że CGRP pełni istotną funkcję w inicjacji neurogennego stanu zapalnego naczyń:

- ma silne działanie rozszerzające naczynia krwionośne (obwodowe i mózgowe),
- indukuje degranulację komórek tucznych,
- powoduje aktywację sensorycznego szlaku sygnałowego oraz sensytyzację (uwrażliwienie) obwodową.

Należy podkreślić, iż CGRP odgrywa kluczową rolę w kilku mechanizmach patologii migreny i odczuwania bólu (m.in. rozszerzaniu naczyń, neurogennym stanie zapalnym). Najprawdopodobniej proces ten rozpoczyna stymulacja cykazy adenylowej, co skutkuje wzrostem stężenia cyklicznego adenozyonomonofosforanu (cAMP), fosforylacją i otwarciem kanałów jonowych K⁺-AMP-zależnych, powodujących bezpośrednio rozszerzenie naczyń oponowych oraz indukcję wrażeń bólowych. Potwierdzeniem, który w znacznej mierze wskazuje na udział neuropeptydu CGRP w patofizjologii napadu migreny jest fakt, iż w czasie napadu migreny obserwowane jest: podwyższone stężenie CGRP we krwi, a także narastanie stężenia CGRP w żyłę szyjnej zewnętrznej – równoległe z eskalacją bólu. Dodatkowo, w podwójnie zaślepionym badaniu prowadzonym w schemacie *cross-over* wykazano, że u pacjentów z migreną, a nie z innym typem samoistnego bólu głowy, wlewy CGRP wywoływały podobny do migrenowego ból głowy, co także potwierdza bezpośredni udział CGRP w atakach migreny [64].

2.4. Rozpoznawanie

Rozpoznanie migreny ustala się na podstawie wywiadu, po wykluczeniu wszelkich potencjalnie istotnych wtórnych zaburzeń bólu głowy. Nie istnieją żadne specyficzne markery biochemiczne, a badania obrazowe nie zawsze są konieczne do postawienia diagnozy, niemniej jednak mogą być potrzebne do przeprowadzenia diagnostyki różnicowej [14].

Zgodnie z aktualną klasyfikacją diagnostyczną Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (ICHD-3, ang. *International Classification of Headache Disorders 3rd edition*) podano kryteria klasyfikacyjne migreny, jako definicje migreny bez aury, migreny z aurą, oraz migreny przewlekłej. W kategorii migreny epizodycznej rozpoznajemy, zgodnie z ICHD-3, migrenę miesięczkową (ang. *pure menstrual migraine*) oraz migrenę zależną od

miesiączki (*ang. menstrually related migraine*) [14]. Opis i kryteria rozpoznania poszczególnych rodzajów migreny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Opis poszczególnych rodzajów migreny i kryteria rozpoznania [14]

Rodzaj migreny	Opis	Kryteria rozpoznania
Migrena bez aury	Nawracający ból głowy przejawiający się napadami trwającymi 4 - 72 h. Typowe cechy bólu głowy obejmują: umiejscowienie jednostronne – przynajmniej na początku napadu, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie natężenie, nasilenie się dolegliwości w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności/wymioty i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięk	A. Co najmniej 5 napadów bólu głowy spełniających kryteria B-D; B. Napady bólu głowy trwające 4 -72h (nieleczone lub leczone nieskutecznie); C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech: 1) jest umiejscowiony po jednej stronie 2) ma pulsujący charakter 3) ma umiarkowane lub ciężkie natężenie 4) nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) lub zmusza do jej unikania D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów: 1) mdłości i/lub wymioty 2) nadwrażliwość na światło i dźwięki E. Inne rozpoznanie
Migrena z aurą	Nawracające napady całkowicie odwracalnych, jednoimiennych zaburzeń widzenia, jednostronnych zaburzeń czucia lub innych jednostronnych ośrodkowych zaburzeń neurologicznych. Napady te zwykle rozwijają się stopniowo, trwają kilka minut i zazwyczaj poprzedzają ból głowy oraz inne objawy migreny	A. Co najmniej dwa napady spełniające kryteria B i C B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury: 1) zaburzenia widzenia 2) zaburzenia czucia 3) zaburzenia mowy i/lub języka 4) zaburzenia ruchowe 5) zaburzenia czynności pnia mózgu 6) zaburzenia czynności siatkówki C. Co najmniej dwie z czterech następujących cech: 1) co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu >5 min i/lub dwa lub więcej objawów aury następuje kolejno po sobie 2) każdy objaw aury trwa 5-60 min 3) co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie 4) w czasie aury lub wciągu 60 min od jej ustąpienia pojawia się ból głowy D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń oraz wykluczono
Migrena przewlekła	Ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu	A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy ból głowy) występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C B. Występuje u pacjenta, który przeżył co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą C. W co najmniej 8 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech: 1) spełnia kryteria C i D migreny bez aury 2) spełnia kryteria B i C migreny z aurą 3) w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń
Migrena miesiączkowa	-	A. Napad migreny u kobiety miesiączkującej spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) jw. oraz kryterium B B. Napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej 2 na 3 cykle miesięczne i w żadnym innym dniu cyklu

Migrena zależna od miesiączki	A. Napad migreny u kobiety miesiączkującej, spełniający kryteria rozpoznania migreny bez aury (migreny z aurą) jw. oraz kryterium B B. Napad występuje bezwzględnie 2 dni przed planowanym terminem miesiączki i trwa 3 dni, w co najmniej dwóch na 3 cykle miesięczne i dodatkowo w innych dniach cyklu
-------------------------------	---

Migrena miesiączkowa oraz migrena zależna od miesiączki, zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 rozpoznawane są w kategorii migreny epizodycznej [14]. Zgodnie z definicją ujętą w publikacji *Lipton 2015* [59] oraz migrena epizodyczna cechuje się występowaniem bólów głowy w trakcie <15 dni w miesiącu. Kryteria diagnostyczne odróżniające migrenę epizodyczną od migreny przewlekłej nadal ewoluują. Pacjenci z migreną epizodyczną mogą czasem wykazywać cechy wskazujące na przejście do migreny epizodycznej z częstymi napadami bólu lub do migreny przewlekłej. Postać przewlekła migreny rozwija się u około 2,5% pacjentów z migreną epizodyczną rocznie w populacji ogólnej [59]. Wśród głównych modyfikowalnych czynników, które zwiększają ryzyko progresji z EM na CM wymienia się: otyłość, chrapanie, nadużywanie leków i/lub kofeiny, współistnienie innych zespołów bólowych, uszkodzenie głowy i szyi na skutek wypadku, współistniejąca depresja (a w szczególności ciężka depresja), stresujące wydarzenia oraz duże zmiany w życiu [14, 59].

Diagnostyka pierwotnego bólu głowy — migreny — jest oparta o wykluczenie chorób, które mogą imitować napady migreny epizodycznej lub rozpoznanie migreny przewlekłej. W zależności od podejrzania podejmuje się adekwatną diagnostykę — nie tylko w zakresie badań neuroobrazowych, ale także morfologicznych i biochemicznych krwi [14].

Pacjenci z przewlekłym bólem głowy i napadami migreny powinni prowadzić dziennik bólów z oceną ich nasilenia, występowania innych objawów (na przykład nudności, wymioty), przyjmowania leków doraźnych. Dziennik powinien być pomocą lekarzowi do ustalenia rozpoznania migreny, innego samoistnego bólu głowy, polekowego bólu głowy, a także służyć do oceny skuteczności wdrożonego leczenia profilaktycznego — w zakresie częstości, jak i nasilenia dolegliwości bólowych oraz innych objawów migreny.

Ponadto, do prawidłowej diagnozy potrzebny jest dokładny wywiad z pacjentem. Z tego względu skonstruowano zestaw pytań, na które osoba chora powinna odpowiedzieć [14]:

- Na ile typów/rodzajów (w swoim odczuciu) bólów głowy cierpi?:
 - następnie o każdy rodzaj bólu zapytać osobno
- Czas dolegliwości:
 - Dlaczego przychodzi po poradę lekarską teraz (jeżeli cierpi od dawna)?
 - Od kiedy występują bóle głowy?
 - Jak często bóle głowy się pojawiają? (okresowość, epizodyczność, stałe występowanie, nieustępowanie)
 - Jak długo trwa pojedynczy epizod bólowy?

- Charakterystyka dolegliwości:
 - Intensywność bólu (mała, średnia/umiarkowana, duża — ocena pacjenta w 10 stopniowej skali bólu)
 - Charakter bólu (tępy, pulsujący, kłujący uciskowy)
 - Lokalizacja i promieniowanie bólu
 - Objawy towarzyszące
- Pytania przyczynowe:
 - Co predysponuje do bólu?
 - Co wyzwała ból?
 - Co nasila ból?
 - Co przynosi ulgę w bólu?
 - Czy wywiad rodzinny wskazuje na migrenę?
- Reakcja pacjenta na ból:
 - Jak pacjent zachowuje się podczas napadu bólu?
 - Czy kładzie się do łóżka?
 - Czy izoluje się od otoczenia?
 - Reakcja na światło, dźwięki, zapachy?
 - Czy przyjmuje leki przeciwbólowe? Jakież?
- Stan chorego pomiędzy napadami bólu:
 - Czy jest całkowicie zdrowy (poczucie pełnego zdrowia)?
 - Objawy obniżonego nastroju, lęk, niepokój?
 - Obawa przed kolejnym napadem?
- W przypadku pacjenta z podejrzeniem migreny przewlekłej konieczne są pytania (+ kontrola dziennika bólów głowy) o liczbę dni:
 - z bólem głowy
 - bez bólu głowy
 - z bólem głowy i towarzyszącymi objawami migreny — nudności, wymioty, foto- i fonofobia.

Każdy pacjent z rozpoznaniem migreny wymaga obserwacji w celu potwierdzenia rozpoznania podczas kolejnej wizyty. Dodatkowo, jeżeli wdrożone prawidłowe leczenie nie jest skuteczne w żadnym zakresie objawów, należy ponownie zweryfikować rozpoznanie [14].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Migrena jest przewlekłą, ujawniającą się okresowo chorobą charakteryzującą się nawracającym, pulsującym bólem głowy o nasileniu umiarkowanym do silnego. Między napadami bólu nie pojawiają się żadne dolegliwości. Choroba występuje przez większą część życia, ze zmienną indywidualną częstotliwością. Jest uwarunkowana

genetycznie. U jej podłoża leżą zaburzenia nerwowo-naczyniowe z wynaczynieniem neuropeptydów do przestrzeni okołonaczyniowej w naczyniach pajęczynówki. Wyróżnia się 2 główne postaci kliniczne migreny: migrena z aurą i bez aury. W każdym momencie postać epizodyczna może przejść w postać przewlekłą. Inne rodzaje migreny stwierdza się rzadziej [18].

Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy ICHD-3 wyróżnia sześć różnych typów migreny: migrenę bez aury, migrenę z aurą, migrenę przewlekłą, migrenę powikłaną, prawdopodobną migrenę (gdy nie jest spełnione jedno kryterium diagnostyczne przy spełnionych pozostałych) i zespoły epizodyczne [18].

Wyróżnia się cztery typowe fazy migreny: wstępna faza prodromalna, aura migrenowa, ból głowy i faza ponapadowa. Poszczególne fazy migreny mogą występować kolejno, ale możliwe są również ataki, w których niektóre z faz nie miały miejsca. W fazie prodromalnej pojawiają się objawy psychologiczne, neurologiczne i ogólne, w różnych kombinacjach. Szacuje się, że ponad 70% osób cierpiących na migrenę przechodzi przez fazę prodromalną. Faza ta może trwać kilka godzin lub nawet kilka dni. Objawy, których doświadczają osoby cierpiące na migrenę w tej fazie przedstawiono na Rysunek 1 [18].

Rysunek 1 Objawy prodromalnej fazy migreny [18]



Objawy fazy prodromalnej poprzedzają zasadnicze objawy, jednak już nawet one utrudniają funkcjonowanie, zwłaszcza funkcjonowanie osób aktywnych zawodowo. Co więcej, symptomy te utrzymują się w kolejnych fazach ataku migreny. Występowanie objawów fazy prodromalnej jest niezależne od występowania aury. Większość osób cierpiących na migrenę rozpoznaje objawy pojawiające się w fazie prodromalnej jako zapowiadające atak migreny [18].

Aura migrenowa jest zespołem objawów neurologicznych, które poprzedzają i/lub współwystępują z atakiem migreny. Objawy aury migrenowej przedstawiono na Rysunek 2.

Rysunek 2 Objawy aury migrenowej [18]



Stwierdzono, że symptomy aury nasilają się z czasem i trwają do 60 minut. Pomiędzy wystąpieniem aury, a atakiem bólu samopoczucie większości osób cierpiących na migrenę nie poprawia się. Objawy aury migrenowej, są określane jako bardziej uciążliwe niż w przypadku fazy prodromalnej, utrudniając lub uniemożliwiając prawidłowe funkcjonowanie [18].

W 60% przypadków bóle migrenowe są jednostronne, pulsujące, o znaczącym nasileniu. Co więcej, nasilenie bólu wzmagane jest przez aktywność fizyczną. Bóle migrenowe mogą występować o każdej porze dnia i nocy, przy czym stwierdzono nieco częstsze występowanie tych dolegliwości w godzinach porannych [18].

Nasilenie bólu zwykle stopniowo zwiększa się uzyskując maksymalny poziom a następnie nieco się obniża. Czas trwania bóli migrenowych szacuje się na okres od 4 do 72 godzin, choć zwykle nie dłużej niż 24 godziny. W przypadku osób cierpiących na migrenę przewlekłą dolegliwości trwają przez co najmniej 15 dni w miesiącu. Wraz z bólami migrenowymi pojawiają się również objawy towarzyszące, najczęściej ze strony układu pokarmowego. Nudności występują w 90% przypadków, wymioty u około 1/3 chorych natomiast biegunka u 16% [18].

Podczas ataku migreny u około 70% osób wrażenia dotykowe są doświadczane jako bolesne. Dotyczy to np. dotyku noszonej odzieży, biżuterii, ułożenia włosów, oddychania zimnym powietrzem, leżenia na tej stronie głowy, która objęta jest bólem czy dotyku bieżącej wody z kranu lub prysznic. Po okresie bólu, w fazie ponapadowej osoby cierpiące na migrenę nadal doświadczają trudności w koncentracji, uczucia zmęczenia, drażliwości, braku energii, senności, bóli mięśniowych, braku apetytu lub napadowego uczucia głodu i obniżonego nastroju [18].

Całkowite wyleczenie migreny nie jest możliwe, chociaż u poszczególnych pacjentów częstość występowania napadów migreny jest bardzo różna (od bólów występujących prawie codziennie do kilku epizodów w całym życiu). Nie jest to jednak choroba zagrażająca życiu pacjenta, choć ma negatywny wpływ na jego jakość życia [53]. Poważniejsze powikłania migreny notowane są rzadko, udary migrenowe raportowano częściej u młodych kobiet cierpiących na migrenę aniżeli u kobiet bez migreny [54].

2.6. Leczenie

Leczenie migreny w dużej mierze opiera się na doświadczeniu klinicznym, jednak podstawowe znaczenie ma prawidłowo postawiona diagnoza zgodna z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy. Konieczna jest również ścisła współpraca lekarza z chorym. Ze względu na przewlekły charakter choroby istotna jest kontrola, czy pacjent nie nadużywa leków oraz czy nie występują objawy niepożądane po ich stosowaniu.

Leczenie ma dwa cele: pierwszy to przerwanie napadu choroby (zniesienie bólu), drugi to zapobieganie (profilaktyka) wystąpieniu napadu [51].

Leczenie profilaktyczne w migrenie obejmuje zarówno farmakoterapię, jak i psychoterapię, fizykoterapię oraz leczenie uzdrowiskowe i zaleca się u chorych z częstymi i silnymi bólami głowy, gdyż jego głównym zadaniem jest zredukowanie liczby napadów i ich złagodzenie. Leki stosowane w terapii napadu są najczęściej nieskuteczne w leczeniu zapobiegawczym i odwrotnie [51]. Skuteczność wszystkich leków w profilaktyce migreny jest niesatysfakcjonująca i wynosi około 65% [14].

Decyzja o rozpoczęciu leczenia zapobiegawczego powinna być uzależniona od wyniku łącznej oceny częstotliwości napadów, czasu ich trwania i ciężkości, a także odpowiedzi na leczenie przerywające napad migreny oraz preferencji pacjenta. Rozpoczęcie leczenia zapobiegawczego jest uzasadnione w następujących okolicznościach [52]:

- bóle głowy występują przez: ≥ 5 dni [52] lub 3-6 dni w miesiącu [45] – należy wówczas zdecydowanie rozważyć leczenie zapobiegawcze; leczenie takie może też być potrzebne, jeżeli bóle głowy występują przez 3–4 dni w miesiącu;
- przeciwwskazania do stosowania leków przerywających napady lub ich nieskuteczność;
- zwiększające się dawki lub zbyt częste stosowanie leków przerywających napady (ponad 10 dni w miesiącu) [52].

Wybór leku zapobiegawczego zależy od jego skuteczności i profilu działań niepożądanych, preferencji pacjenta oraz występowania chorób współistniejących, które mają istotne implikacje dla terapii [52].

Zasady leczenia profilaktycznego [51]:

- należy wyeliminować czynniki mogące prowokować napad;
- pacjent powinien prowadzić dzienniczek napadów (zalecany przez PTBG [http://www.itempublishing.com/Dzienniczek_migrenowy_prof._W.Kozubski_ITEM_Publishing.pdf]);
- leczenie rozpoczynać od małej dawki i stopniowo ją zwiększać;
- należy pouczyć chorego, aby zaniechał lub ograniczył przyjmowanie leków mogących wywołać bóle głowy.

Lekami pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej to według aktualnych polskich wytycznych z 2019 roku: beta-adrenolityki (metoprolol, propranolol) oraz leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramate). Lekami drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny są: leki przeciwdepresyjne (amitriptylina, wenlafasyna), antagoniści receptorów β -adrenergicznych (atenolol, nadolol). Wśród innych leków do rozważenia w profilaktycznym leczeniu migreny wymienia się m.in.: gabapentynę, magnez, ryboflawinę, koenzym Q10, estrogen, czy SSRI/SSNRI. Profilaktyka migreny przewlekłej obejmuje natomiast zastosowanie: kwasu walproinowego, topiramatu oraz toksyny botulinowej (klasa rekomendacji A) oraz amitriptyliny (klasa rekomendacji B) [14].

Najnowszą opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny epizodycznej oraz przewlekłej są leki należące do grupy przeciwciał skierowanych przeciwko receptorom dla peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny (CGRP) – erenumab, oraz przeciwciał przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny – fremanezumab oraz galkanezumab [14]. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi CGRP (ang. *anti-CGRP monoclonal antibodies*) i receptorowi tego peptydu (ang. *anti-CGRP receptor monoclonal antibody*) są określane jako przeciwciała monoklonalne anty-CGRP. Szczegółowe dane dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w Polsce przedstawiono w rozdziałach: 2.8.1 oraz 2.8.2.

2.7. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.7.1. Dane epidemiologiczne

Najczęściej występującą formą migreny jest migrena epizodyczna. W wielu przypadkach bóle głowy występują w migrenie epizodycznej z małą częstotliwością, jednak prawie 30% osób doświadcza epizodów migrenowych częściej niż raz w tygodniu, a 8% - od 10 do 14 dni w miesiącu, znajdując się tym samym w grupie ryzyka przejścia na migrenę przewlekłą [23]. Migrena przewlekła występuje u około 2-3% populacji ogólnej, częściej notowana jest u kobiet niż u mężczyzn. Dane literaturowe wskazują, iż częstość występowania migreny rocznie w populacji osób dorosłych szacuje się na ok. 120/100 000 osób [12, 41].

W oparciu o dane literaturowe rozpowszechnienie migreny w ogólnej populacji określono na 11,6% (przedział ufności: 10,7 – 12,6%). Z kolei, rozpowszechnienie prawdopodobnej migreny (niespełnione jedno kryterium diagnostyczne dla dowolnego typu migreny) w populacji ogólnej szacowane jest na 14,5% [18]. Inne źródła dotyczące rozpowszechnienia migreny w Europie oraz jakości pomocy medycznej skierowanej do osób cierpiących na migrenę podają wyższy wskaźnik, tj. 37,6% osób z migreną spełniającą wszystkie kryteria diagnostyczne lub migreną prawdopodobną [18].

Rozpowszechnienie (chorobowość) jest definiowane jako liczba osób żyjących, u których występuje określony problem zdrowotny [18]. Zapadalność natomiast jest definiowana jako proporcja nowych, tzn. nowo zdiagnozowanych przypadków w określonym okresie czasu, np. w ciągu miesiąca lub roku. Szacując zapadalność zwykle również wyraża się ją procentowo jako proporcję liczebności populacji, której dotyczą analizy. Badanie zapadalności w przypadku migreny jest trudne, ponieważ wiele osób cierpiących na bóle migrenowe nie zgłasza się po poradę lekarską. Osoby, które się zgłaszają często nie potrafią dokładnie określić, kiedy pojawiły się dolegliwości. W konsekwencji trudno jest oszacować wiek, w którym wystąpiła choroba. Dane literaturowe wskazują jednak na trend rosnący w populacji ogólnej w Hiszpanii w ciągu dekady 2003-2012. Podobnie w Stanach Zjednoczonych w latach 1979-1981, a następnie w latach 1989-1990 w obu przypadkach uzyskując rosnącą zależność występowania migreny w czasie. W badaniu podłużnym przeprowadzonym w Turcji określono poziom zapadalności na migrenę na poziomie 1,99%, przy czym oszacowanie to dotyczy osób, które przed wystąpieniem migreny nie skarżyły się na żadne bóle głowy [18].

Z wyższym ryzykiem progresji wiążą się następujące czynniki: starszy wiek, płeć żeńska, rasa kaukaska, wysoka częstotliwość ataków (4 zdarzenia bólu głowy na miesiąc lub częściej), nadużywanie leków (np. opiatów, barbituranów i tryptanów), choroby psychiczne i zwiększenie masy ciała [23].

W poniższej tabeli zestawione wybrane dane epidemiologiczne związane z występowaniem migreny.

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dotyczące migreny

Publikacja [źródła danych]	Ogólna charakterystyka badania	Chorobowość (częstość występowania)	Zapadalność
<i>Stepień 2003</i> [43]	Polskie badanie populacyjne	10% populacji ogólnej	-
<i>Baigi 2015</i> [45]	USA, (<i>American Migraine Study I, II, and III</i>), 15-letni follow up	Ogółem: 12% Kobiety: 18% Mężczyźni: 6%	Kobiety: 8,8/ 1 000 pacjento-lat Mężczyźni: 3,8/ 1 000 pacjento-lat
<i>Baigi 2015</i> [45]	Dania, badanie populacyjne, 12-letni follow up	-	8,1/1 000 pacjento-lat

		Roczna chorobowość:	
Stovner 2010 [44]	Europa, 33 publikacje (dane dla 15 krajów) <i>Eurolight Project</i>	Ogółem: 14,7% Kobiety: 17,6% Mężczyźni: 8%	-
		Chorobowość Lifetime Prevalences: Ogółem: 16% Kobiety: 20% Mężczyźni: 11%	
Andlin 2005 [46]	Przegląd dla krajów Europejskich <i>Costs of Disorders of the Brain in Europe</i>	Ogółem: Zakres (8 krajów): 9,6%-23,2% Średnia (8 krajów): 13,65%	-
Leonardi 2005 [47]	Przegląd systematyczny (kraje zachodnie)	Mężczyźni: 4% - 9,5% Kobiety: 11,2% - 25%	-
GBD 2016 [55]	Raport GBD	ok. 14,7%	0,25%

Rozpowszechnienie migreny różni się w zależności od wieku, płci, czynników społeczno-ekonomicznych. Wszystkie dostępne badania wskazują na znacznie wyższe wskaźniki chorobowości w populacji kobiet. Najwyższe rozpowszechnienie obserwuje się w populacji 25-55 lat, czyli aktywnej zawodowo. Najwyższe wskaźniki chorobowości obserwowane są w Europie: około 15%, znacznie niższe w Azji: 9%, najniższe natomiast w Afryce: 5% [45].

W wykonanym na potrzeby raportu WHO *Global Burden of Disease study* przeglądzie systematycznym wskaźnik chorobowości na migrenę dla krajów zachodnich wyniósł dla kobiet 11,2%-25%, natomiast dla mężczyzn: 4%-9,5% [47]. W raporcie GBD z 2017 roku [55] dotyczącym obciążenia chorobami, migrena jest wskazywana jako jedna z pięciu głównych przyczyn powodujących niepełnosprawność (wskaźnik epidemiologiczny YLD, ang. *years lived with disability*) z chorobowością na poziomie globalnym wynoszącą ok. 14,7% i zapadalnością 0,25%. Natomiast w przeglądzie wykonanym na potrzeby projektu *Costs of Disorders of the Brain in Europe*, średni wskaźnik chorobowości dla krajów europejskich wyniósł 13,65%, przy znacznej rozbieżności pomiędzy krajami: 9,6-23,2% [46].

Wyniki *Eurolight Project* wskazują na chorobowość wynoszącą 14,7% (na podstawie danych dla 15 krajów europejskich) [44].

Nie zidentyfikowano danych dotyczących umieralności osób chorych na migrenę.

2.7.2. Wielkość populacji docelowej

Wielkość populacji docelowej została oszacowana z wykorzystaniem danych epidemiologicznych dotyczących występowania migreny w polskiej populacji na podstawie publikacji *Stępień 2003* [43], [REDACTED]

[REDACTED] raportu AOTMiT opracowanego na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [41] oraz danych GUS dotyczących prognozowanej wielkości populacji polskiej [REDACTED] [62].

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym dla fremanezumabu populację docelową w proponowanym programie lekowym (załącznik 9) stanowią [REDACTED]

[Redacted text block]

Oszacowania liczby osób z migreną dokonano w następujący sposób:

- Kalkulacja populacji polskiej [Redacted] w 2020 roku na podstawie danych GUS [62].
- Migrena występuje u 10% polskiej populacji [Redacted] [41, 43].

[Redacted text block]

Przyjmując powyższe wartości skalkulowano liczbę osób [Redacted] z migreną potwierdzoną przez lekarza neurologa leczonych doraźnie i profilaktycznie.

Tabela 3. Kalkulacja liczby osób [Redacted] z migreną [Redacted]

Parametr	Wartość	Sposób kalkulacji	Komentarz/źródło
Populacja osób [Redacted] (2020 rok)	[Redacted]	-	GUS [62]
Chorobowość na migrenę	10%	-	Stępień 2003 [43], raport AOTMiT [41], [Redacted]
Liczba osób z migreną [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek chorych z potwierdzoną przez neurologa diagnozą	[Redacted]	-	[Redacted]
Osoby z potwierdzoną migreną przez neurologa [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Parametr	Wartość		Komentarz/źródło
Podział chorych z migreną	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Osoby z potwierdzoną przez neurologa migreną [Redacted]	368 936	[Redacted]	[Redacted]
Odsetek chorych leczonych profilaktycznie i doraźnie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
Osoby z potwierdzoną przez neurologa migreną [Redacted] leczone profilaktycznie i doraźnie	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Na podstawie powyższych danych skalkulowano, że liczba osób [Redacted] z migreną potwierdzoną przez lekarza neurologa leczona profilaktycznie i doraźnie wynosi [Redacted]

Skalkulowane powyżej wartości są sprzeczne z danymi przedstawionymi w raporcie AOTMiT opracowanym na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację produktu AJOVY® [41], w którym przedstawiono dane Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018. Według przedstawionych danych ze świadczeń zdrowotnych korzysta średnio 93 tys. osób z migreną rocznie. Liczba ta jest mniejsza niż zaprezentowana w powyższej tabeli. Analitycy AOTMiT słusznie zauważyli, że tej wartości nie należy traktować jako liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek AJOVY® w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, z uwagi na umiejscowienie fremenezumabu w terapii profilaktycznej migreny, jako ostatnia dostępna linia leczenia.

Biorąc pod uwagę powyższe do dalszych kalkulacji populacji docelowej wykorzystano dane NFZ tj. 93 000 osób czyli liczbę osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych wg NFZ.

Kalkulacji populacji docelowej dokonano w następujący sposób:

- Liczba osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ) wynosi 93 000 [41].

[redacted table content]

Tabela 4. Kalkulacja populacji docelowej

Parametr	Wartość		Sposób kalkulacji	Komentarz/źródło
	[redacted]	[redacted]		
Liczba osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ)	[redacted]	93 000	[redacted]	Dane NFZ, AOTMiT [41]
Podział chorych z migreną	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Liczba osób z migreną korzystających ze świadczeń zdrowotnych (wg NFZ)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Kryteria kwalifikacji do proponowanego PL				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szczegółowe dane zostały przedstawione w analizie wpływu na budżet [63].

2.7.3. Jakość życia i obciążenie chorobą

Migrena jest chorobą powodującą duży dyskomfort, związaną ze zwiększonym ryzykiem chorób psychicznych, takich jak lęk, depresja, bezsenność i przemęczenie. Dodatkowo, wiąże się z wysoką częstością innych chorób współistniejących, w tym chorób sercowo-naczyniowych. [19]. Pacjenci doświadczający ataków migrenowych z aurą są bardziej narażeni na zawał serca i udar [20].

Ból i inne objawy ataków migrenowych mogą trwać od kilku godzin do kilku dni. W miejscu pracy lub szkole chorzy mają trudności z koncentracją, zapamiętywaniem i jasnym wypowiedzeniem się, co wywiera duży wpływ na ich wydajność [19]. Wielu chorych z przewlekłą migreną, jak zaopiniowano w Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019, traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych [42].

Choroby, takie jak migrena, są trudne do zrozumienia dla osób z zewnątrz, co może sprawiać, że pacjenci zamykają się na kontakty z otoczeniem. Ponieważ ból migrenowy nie jest traktowany poważnie, czują się napiętnowani. Przewidując nadchodzący atak migreny mogą również odwoływać spotkania ze znajomymi, rezygnować z aktywności rodzinnych czy obowiązków domowych lub zawodowych - dostępne źródła wskazują, że 39% chorych dotkniętych migreną odwoływało spotkania towarzyskie z rodziną, przyjaciółmi i współpracownikami, 31% - obchody urodzin i rocznic, 22% - wycieczki rekreacyjne, a 21% - wyjazdy wakacyjne [21]. Szkodliwy wpływ na finanse, edukację i relacje towarzyskie chorych rzutuje również na sytuację ich rodzin. Osoby z migreną wskazują też, że unikają rozmów na temat choroby ze względu na brak zrozumienia, a także czują, że są inaczej traktowani przez kolegów z pracy po powrocie ze zwolnienia spowodowanego migreną, co skutkuje izolacją prowadzącą niejednokrotnie do depresji [20].

W literaturze funkcjonuje pojęcie "piętna migrenowego" rozumianego jako zespół lęków i obaw przed tym, co nastąpi w trakcie i po wystąpieniu ataku migrenowego [20]. Piętno to ustalony w naukach społecznych konstrukt, który opisuje cechę lub diagnozę dyskredytującą jednostki i wywołującą uprzedzenia, dyskryminację lub utratę statusu [22]. Znanymi ze stygmatyzacji chorobami są np. HIV, depresja lub epilepsja. Z dostępnych badań wynika jednak, że pacjenci z migreną przewlekłą doświadczają większego piętna migrenowego niż pacjenci z migreną epizodyczną lub epilepsją. Co więcej, osoby z migreną zgłaszały większą niezdolność do pracy niż osoby z padaczką. Chociaż stygmatyzacja jest sama w sobie negatywną konsekwencją choroby, to ma ona również negatywne skutki zdrowotne, ponieważ wpływa na sposób, w jaki osoby doświadczające piętna szukają opieki medycznej, dostępu do niej, a brak przynależności społecznej jest przynębiający i stresujący, zwiększając ryzyko występowania ataków migrenowych [22].

Do oceny jakości życia i parametrów określających stan zdrowia, stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy, wydajność pracy i upośledzenie aktywności, ogólne odczucie zmiany stanu zdrowia oraz satysfakcję pacjenta z migreną zaleca się stosowanie kwestionariuszy: MIDAS (*Migraine Disability Assessment Scale*), HIT-6 (*Headache Impact Test*), MSQOL (*Migraine-Specific Quality of Life*), EQ-5D (*EurQol-5 Dimension*), SF-36 (*short form, 36 questions*) PHQ-9 (*9-item Patient Health Questionnaire*), WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment*) oraz PGIC (*Patient Global Impression of Change*) [6, 38, 39, 40]. Wykazano, że osoby z migreną mają niższą jakość życia, z obniżonymi wynikami w prawie wszystkich podskalach kwestionariusza SF-36, w porównaniu z chorymi na padaczkę lub osobami zdrowymi.

Najczęstsze wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej osób z migreną związane jest z wizytami świadczeniodawców, testami diagnostycznymi i badaniami krwi. W dużej ankiecie przeprowadzonej w latach

2008-2009 w ośmiu krajach europejskich oszacowano koszty związane z migreną w związku z tym częstym wykorzystaniem świadczeń. Odsetek pacjentów przyjmujących leki na migrenę różni się w zależności od kraju (Wielka Brytania: 75,4%, Francja: 72,5% i Hiszpania: 64,1%). Całkowite roczne bezpośrednie koszty opieki zdrowotnej związane z migreną oszacowano na 4585 EUR w Wielkiej Brytanii, 2 065 EUR we Francji i 3 762 EUR w Hiszpanii. Podział kosztów bezpośrednich na wizyty w szpitalach / izbach przyjęć, leki, procedury i konsultacje kliniczne są specyficzne dla poszczególnych krajów [23].

Narodowy Fundusz Zdrowia w odpowiedzi na zapytanie wystosowane przez Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowego Zakładu Higieny przeprowadził kalkulację, z której wynika, że w perspektywie jednego roku udzielono 29 591 świadczeń pacjentom z rozpoznaną migreną w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Świadczenia te poza ryczałtem kosztowały łącznie 2 336 332,18 PLN – obliczenia dotyczyły roku 2017 [18].

Średnia wartość pojedynczej hospitalizacji dla tej grupy diagnostycznej wynosi 1 498,79 złotych. Przy 2 428 hospitalizacjach daje do koszt łącznie 3 639 053,56 złotych. Należy jednak zwrócić uwagę, że dawkowanie leków jest ustalane indywidualnie przez lekarza. Z badań klinicznych wynika też, że osoby cierpiące na migrenę, zwłaszcza osoby chorujące na migrenę chroniczną nadużywają leków [18].

Według danych literaturowych 15,8% kosztów migreny w przeliczeniu na jedną osobę chorującą w perspektywie jednego roku zaliczane są do kosztów bezpośrednich, a 84,2 % to koszty pośrednie. Koszty pośrednie związane z chorobą występują dopóki możliwości korzystania z kapitału ludzkiego są ograniczone, nawet jeżeli inna, zdrowa osoba podejmie obowiązki osoby chorującej zastępując ją w okresie, w którym osoba chorująca nie jest w stanie wykonywać pracy [18].

Do pośrednich kosztów migreny zalicza się liczbę dni absencji chorobowej. Według opublikowanych danych w I kwartale 2018 roku wystawiono 4 806 zwolnień lekarskich osobom z rozpoznaniem jednostki chorobowej G43, czyli migreny. Łączna liczba dni absencji chorobowej z tytułu zwolnień lekarskich w przypadku osób cierpiących na migrenę w I kwartale 2018 roku wynosiła 23 179 dni. Szacuje się, że o koszt pośredni absenteizmu z tytułu migreny w Polsce to około 30 964 139,27 złotych [18].

Zmniejszenie efektywności w pracy również negatywnie odbija się na budżecie. Dzieląc oszacowane koszty prezenteizmu przez liczbę osób cierpiących na migrenę epizodyczną i migrenę przewlekłą w Polsce otrzymujemy kwoty 2 149,22 złotych kosztu pośredniego prezenteizmu na jedną osobę cierpiącą na migrenę epizodyczną w skali roku i 10 225,14 złotych kosztu pośredniego prezenteizmu na jedną osobę cierpiącą na migrenę przewlekłą w skali roku [18].

Osoby cierpiące na migrenę oraz ich otoczenie poza kosztami związanymi z leczeniem ponoszą też szereg kosztów społecznych. Między innymi, pacjenci dotknięci tą chorobą wskazują na trudności, jakie przeżywają w pracy zawodowej. W trakcie dolegliwości bólowych, jak wspomniano powyżej, wydajność ich pracy jest znacznie ograniczona, niekiedy dolegliwości bólowe uniemożliwiają podjęcie stałej pracy. Według danych literaturowych, ze zwiększoną częstotliwością ataków migrenowych wiąże się środowisko pracy, w którym wyższy poziom wymagań współwystępuje z niższym poczuciem kontroli. Na częstość występowania napadów migrenowych wpływają też fizyczne parametry miejsca pracy, jak np. obecność jasnego oświetlenia czy też światła fluorescencyjnego. Osoby cierpiące na migrenę obawiają się o bezpieczeństwo finansowe swojej rodziny, ponieważ mają perspektywę znacznego ograniczenia własnej aktywności zawodowej w związku z powracającymi dolegliwościami lub nawet perspektywę utraty miejsca pracy [18].

2.7.4. Niezaspokojone potrzeby (ang. *unmet needs*) pacjentów z migreną

Jak wykazano w poprzednim podrozdziale, migrena ma wpływ na wiele aspektów życia pacjentów, w tym na pracę, szkołę, zajęcia domowe i sprawy towarzyskie. Ponieważ powraca zwykle przez wiele lat, stanowi długoterminowe obciążenie zarówno dla pacjentów, jak i ich rodzin, przyjaciół i współpracowników. Wielu chorych doświadczających migreny wykonuje swoje obowiązki mniej produktywnie, regularnie przestaje pojawiać się w pracy lub całkowicie rezygnują z pracy lub porzucają naukę [19].

Zwiększenie częstości występowania migreny w Europie może wynikać z nieodpowiedniej priorytetyzacji zmian w polityce zdrowotnej państw w zakresie postępowania w leczeniu bólów głowy, stosowania nieadekwatnych terapii i niewykorzystywania dostępnych zasobów i nowych metod leczenia [8]. Chorzy zgłaszają trudności ze znalezieniem lekarza, który rozumie złożoność omawianego problemu zdrowotnego oraz zna aktualny algorytm postępowania, który uwzględni również nowe leki stosowane w bólu migrenowym. Z powodu wysokich kosztów leczenia, pacjenci mogą nie być dostatecznie zaopatrzeni w niektóre leki, co prowadzi niejednokrotnie do niewłaściwego dawkowania zalecanych preparatów. Przyczynia się to do zmniejszenia skuteczności całej terapii. Wielu chorych odczuwa zaniepokojenie wynikające z ograniczonej dostępności do nowych metod profilaktyki migrenowej, w tym cechujących się wysoką skutecznością leków z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP [19].

Dla wielu pacjentów zmniejszenie bólu i złagodzenie pozostałych objawów migreny to najważniejsze kroki w celu poprawy ich ogólnej jakości życia. Ważnymi, niezaspokojonymi potrzebami są także lepsze funkcjonowanie poznawcze oraz zdolność do opieki nad rodziną i pracy [19]. Migrena może mieć znaczący negatywny wpływ na członków rodziny. W badaniu Lipton i in. 50% chorych na migrenę i 12% ich małżonków zgłosiło, że osoba chora na migrenę byłaby lepszym partnerem, gdyby nie cierpiał na bóle głowy. Ponadto 43% chorych rodziców uznało, że byłoby lepszymi rodzicami, gdyby nie dotyczyły ich bóle głowy [21].

Podawanie leków co miesiąc lub kwartał, a nie codziennie, może być znacznym ułatwieniem dla niektórych pacjentów. Przy lepszym krótkoterminowym profilu bezpieczeństwa zmniejsza się ryzyko nietolerancji i w konsekwencji odstawienia inhibitorów CGRP, dlatego mogą być one opcją leczenia w podgrupie pacjentów, u których wcześniejsze terapie zawiodły [19].

Migrena jest w dużej mierze niedostatecznie zdiagnozowanym i niedoleczonym zaburzeniem. Warto zauważyć, że ludzie z migreną bardzo często leczą się bez kontaktu z pracownikami służby zdrowia. Oszacowano, że tylko 40% pacjentów z migreną rozważy wizytę u specjalisty, a wśród tego odsetka tylko niewielka część zostanie prawidłowo zdiagnozowana i otrzyma leczenie. Dlatego istotna jest również edukacja w zakresie migreny i jej objawów, w celu zwiększenia liczby osób prawidłowo zdiagnozowanych i leczonych [18].

Niezaspokojone potrzeby medyczne pacjentów, jak wskazano w raporcie ATOMIT OT.4311.15.2019 przygotowanym przez AOTMiT [35], posiłkując się opinią prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka, wynikają zarówno z braku dostępu, dla pacjentów z wnioskowanej populacji, do refundowanych opcji terapeutycznych, ograniczonej skuteczności oraz nadużywania leków przeciwbólowych stosowanych doraźnie.

2.8. Aktualne postępowanie medyczne

2.8.1. Praktyka kliniczna w Polsce

W celu dobrania prawidłowego leczenia istotne jest określenie stopnia nasilenia napadów. Wyróżniamy napady lekkie, w których zdolność do codziennych zajęć jest zachowana, choć ograniczona w porównaniu do okresu bez napadu, napady średnio-ciężkie, kiedy zdolność do pracy jest znacznie ograniczona oraz napady ciężkie — chory pozostaje w łóżku, najczęściej w zaciemnionym pokoju, w ciszy, z dala od źródeł wszelkich bodźców.

Obecnie leczenie migreny obejmuje leczenie doraźne i profilaktyczne. Pacjenci z częstymi atakami zwykle wymagają obu rodzajów leczenia, a także środków ukierunkowanych na zmniejszenie wyzwalaczy migreny.

Obowiązujące polskie wytyczne leczenia migreny opublikowane w 2019 r. oparto na zaleceniach AAN (ang. *American Academy of Neurology*) i AHS (ang. *American Headache Society*), z uwzględnieniem wcześniejszych zaleceń EFNS (ang. *European Federation of Neurological Societies*) – EAN (ang. *European Academy of Neurology*) oraz EHF (ang. *European Headache Federation*), z odniesieniem do polskich warunków i możliwości terapeutycznych, zgodnie z zasadami *Evidence-Based Medicine* (EBM), GCP, wiedzą i doświadczeniem ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy (PTBG) i Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN). Wzięto także pod uwagę opinie światowych ekspertów leczenia migreny [14].

Poniżej przedstawiono zalecane leczenie migreny (doraźnej oraz profilaktycznej) na podstawie aktualnych polskich wytycznych: „*Rekomendacje diagnostyczno- terapeutyczne postępowania w migrenie*” (Domitrz 2019 [14]).

Dobór leczenia doraźnego

Leczenie przerywające napad migreny powinno być dostosowane do nasilenia dolegliwości migrenowych, ocenianych w czterostopniowej skali:

- 0 – bez bólu,
- 1 – ból łagodny,
- 2 – ból umiarkowany,
- 3 – ból silny,

lub w skali wzrokowej zwanej wizualną skalą analogową (ang. *visual analogue scale, VAS*). Jest to metoda klinimetryczna, w której '0' oznacza brak bólu, a '10' – ból nie do zniesienia, co zostało przedstawione w obrazkowej formie skali liczbowej).

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendowane leki pierwszego rzutu stosowane w celu przerywania napadu migreny.

Tabela 5. Leki pierwszego rzutu oraz ich dawki zalecane w celu przerywania napadu migreny (klasa zaleceń A) [14]

Lek	Dawka jednorazowa (mg)	
Paracetamol	1000	
Kwas acetylosalicylowy	1000	
Naproksen	1000	
Diklofenak	50- 100	
Ibuprofen	400- 800	
Tryptany		
Sumatryptan	Doustnie	50- 100
	Doodbytniczo	25
	Donosowo	20
	Podskórnice	6
Zolmitryptan	5	
Rizatryptan	10	
Eletryptan	40- 80	
Almotryptan	12,5	

Napady o łagodnym i umiarkowanym nasileniu bólu zwalczamy niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Lek dobierany jest indywidualnie, ważne jest przyjęcie leku jak najszybciej od pojawienia się napadu i w odpowiednio wysokiej dawce. W nasilonych napadach stosuje się preparaty zawierające ergotaminę lub leki z grupy tryptanów.

Ergotamina i jej pochodne wykazują mniejszą skuteczność niż tryptany, a przez ich nioselektywne działanie powodują więcej objawów niepożądanych, głównie ze strony ośrodkowego i obwodowego układu krążenia. Z tego powodu preparaty ergotaminy są stosowane coraz rzadziej [14].

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendowane leki drugiego rzutu stosowane w celu przerwania napadu migreny.

Tabela 6. Leki drugiego rzutu oraz ich dawki zalecane w celu przerwania napadu migreny (klasa zaleceń B) [14]

Lek	Dawka jednorazowa (mg)	
Przeciwwymiotne/prokinetyczne		
Metoklopramid	Doustnie	10- 20
	Doodbytniczo	20
	Parenteralnie (dożylnie/domięśniowo/podskórnice)	10
Domperidon	20- 30	
Pozostałe		
Metamizol	1000	
Kwas tolfenamowy	200- 400	

Leczenie doraźne w migrenie przewlekłej w zasadzie nie różni się od zalecanego w migrenie epizodycznej, ale trzeba zaznaczyć, że przyjmowanie leków doraźnych ze wszystkich grup celem przerwania bólu głowy, który jest codzienny lub prawie codzienny, może prowadzić do ich nadużywania i w konsekwencji do polekowego bólu głowy (MOH, ang. *medication-overuse headache*). Nadużywanie leków przeciwbólowych może być zarówno przyczyną chronicznej migreny, jak i skutkiem, co prowadzi do wytworzenia się dodatkowego bólu głowy z nadużywania leków, czyli MOH. Który z mechanizmów jest pierwotny, a który wtórny, pozostaje kwestią sporną. Lekami, które najbardziej usposabiają do zwiększenia częstotliwości napadów migreny lub wytworzenia MOH, są tryptany, opioidy, proste i złożone leki przeciwbólowe oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe (NLPZ). Należy zaznaczyć, że leczenie MOH jest trudne i często nie przynosi spodziewanych efektów. Zasadą powinno być w tym przypadku zalecenie odstawienia leków przeciwbólowych, które są przyczyną tego typu bólu głowy, oraz włączenie leczenia profilaktycznego pokrywającego się ze stosowanym w leczeniu migreny przewlekłej. Należy podkreślić, że w migrenie przewlekłej zaleca się ograniczenie leczenia doraźnego na rzecz jak najskuteczniejszego postępowania profilaktycznego [12, 14].

Leczenie profilaktyczne w migrenie epizodycznej

W poniższej tabeli przedstawiono leki rekomendowane w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej dla klasy zaleceń A.

Tabela 7. Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej (klasa zaleceń A) [14]

Lek	Dawka dobową [mg]
Beta-adrenolityki	
Metoprolol	50–200

Lek	Dawka dobową [mg]
Propranolol	40–240
Leki przeciwpadaczkowe	
Kwas walproinowy	500–1500
Topiramata	25-200

Propranolol i metoprolol uznawane są za leki o wysokiej skuteczności — rekomendowane do stosowania w pierwszej kolejności. Wśród leków o udokumentowanej skuteczności w profilaktycznym leczeniu migreny w kontrolowanych badaniach randomizowanych najczęściej oceniano topiramata. Okazał się lekiem skutecznym w profilaktyce napadów zarówno w migrenie epizodycznej jak i przewlekłej. Jego tolerancja jest zwykle lepsza niż w przypadku kwasu walproinowego bądź walproinianu sodowego, których skuteczność w walce z migreną została również udowodniona [14].

W poniższej tabeli przedstawiono leki rekomendowane w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej dla klasy zaleceń B.

Tabela 8. Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej (Klasa zaleceń B) [14]

Lek	Dawka dobową [mg]
Amitriptylina	50–150
Wenlafaksyna	150
Atenolol	100
Nadolol	40- 80

Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne stosuje się zarówno w leczeniu bólu głowy typu napięciowego (postaci przewlekłej), jak i migreny, w tym przewlekłej. Spośród nich najbardziej ugruntowaną pozycję ma amitriptylina. Wenlafaksyna redukuje liczbę dni z bólem głowy na podobnym poziomie co amitriptylina [12].

Do leków drugiego rzutu w profilaktycznym leczeniu migreny zalicza się również antagonistów receptorów/ β -adrenergicznych, do których należą atenolol, nadolol i bisoprolol, przy czym Rekomendacje AAN i AHS nie zawierają w tej klasie bisoprololu.

Możliwe jest uzyskanie skuteczności w leczeniu profilaktycznym migreny leków zestawionych w poniżej tabeli podawanych w następujących dawkach dziennych.

Tabela 9. Inne leki do rozważenia w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej (Klasa zaleceń C/U) [14]

Lek	Dawka dzienna
Gabapentyna	1200–1600 mg
Magnez	24 mmol
Ryboflawina	400 mg
Koenzym Q10	300 mg
Estrogen	1,5 mg

Lek	Dawka dzienna
-----	---------------

SSRI/SSNRI (klasa U)

W zależności od substancji czynnej: uwaga na interakcje z tryptanami i pochodnymi ergotaminy

Najnowszymi opcjami terapeutycznymi są przeciwciała monoklonalne anti-CGRP, rekomendowane przez wytyczne zagraniczne, a w Polsce dostępne w bardzo ograniczonym zakresie, tj. erenezumab, wnioskowany fremanezumab oraz galkanezumab. Ich status prawny w warunkach polskich został omówiony w rozdziale Uzasadnienie wyboru komparatora.

Leczenie profilaktyczne w migrenie przewlekłej

Aktualnie nie rekomenduje się leczenia migreny przewlekłej w sposób doraźny, ponieważ wiąże się to ze znacznym podwyższeniem ryzyka rozwinięcia się polekowego bólu głowy (MOH).

W poniższych tabelach przedstawiono leki rekomendowane w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej.

Tabela 10. Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (klasa zaleceń A) [12]

Lek	Dawka dobową [mg]
Beta-adrenolityki	
Metoprolol	50–200
Propranolol	40–240
Antagoniści wapnia	
Flunaryzyna	5-10
Leki przeciwpadaczkowe	
Kwas walproinowy	500–1500
Topiramata	25-200

Tabela 11. Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (Klasa zaleceń B lub B/A) [12]

Lek	Dawka dobową [mg]
Amitriptylina	50–150
Naproxen	2 x 250-500
Bisoprolol	5-10
Toksyna botulinowa A	150-195 jm. co 12 tyg.*

*klasa zaleceń B/A

Tabela 12. Inne leki zalecane w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (Klasa zaleceń C) [12]

Lek	Dawka dzienna
Kwas acetylosalicylowy	300 mg

Lek	Dawka dzienna
Gabapentyna	1200–1600 mg
Magnez	24 mmol
Ryboflawina	400 mg
Koenzym Q10	300 mg

Wspomniana powyżej toksyna botulinowa jest miejscowo działającą neurotoksyną hamującą uwalnianie acetylocholin i innych neurotransmiterów z presynaptycznych zakończeń przywspółczulnych oraz pozazwojowych cholinergicznym włókien współczulnych, powodując miejscową denerwację chemiczną [14].

Poniżej w tabeli przedstawiono zalecane w leczeniu migreny przewlekłej dawki toksyny botulinowej oraz miejsca wykonywania iniekcji.

Tabela 13. Dawki toksyny botulinowej oraz miejsca wykonywania iniekcji [14]

Mięśnie	Dawka [U]	Liczba miejsc
Czołowy	20	4
Marszczący brwi	10	2
Podłużny	5	1
Potyliczny	30- 40	6- 8
Skroniowy	40- 50	8- 10
Czworoboczny	30- 50	6- 10
Przykręgosłupowe	20	4
Suma	155- 195	31- 39

Toksyna botulinowa posiada rekomendację pozytywną klasy A/B do stosowania w migrenie przewlekłej lecz negatywną klasy A w przypadku migreny epizodycznej.

Najnowszym lekiem stosowanym w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej jest **erenumab** podawany drogą iniekcji podskórnych w dawce 70 mg lub 140 mg 1 raz/miesiąc [8].

Leczeniem uzupełniającym wśród pacjentów z migreną przewlekłą są techniki neurostymulacyjne, polegające na stymulacji nerwów potylicznych i nadoczodołowych, co skutkuje zmniejszeniem częstości ataków migrenowych [14].

Pozafarmakologiczne metody profilaktyki migreny oraz modyfikacja trybu życia

W schemacie postępowania w bólach migrenowych uzasadnione jest także stosowanie treningów relaksacyjnych, terapii poznawczo-behawioralnej oraz elektromiograficznego sprzężenia zwrotnego. Istotne elementy to uregulowanie trybu życia, zwłaszcza snu, posiłków oraz aktywność fizyczna. Coraz częściej stosuje się również zapomniane w ostatnich latach ziołolecznictwo oraz suplementację elektrolitów (głównie magnez) i witamin (głównie pirydoksyna i ryboflawina). Akceptowane są alternatywne opcje leczenia, takie jak akupunktura i naturopatia, ale nie udowodniono ich skuteczności w ramach badań klinicznych [14].

Zalecenia wydane choremu powinny być w czasie pierwszej wizyty dokładnie przedyskutowane — zrozumienie przez pacjenta charakteru własnych dolegliwości znacznie ułatwia opanowanie choroby. Konieczne jest poinformowanie pacjenta o aspektach codziennego życia, które mogą wpływać na objawy chorobowe [14].

Do czynników wyzwalających napady migreny należą bowiem:

- nieregularny sen — niedosypianie lub zbyt długi sen,
- nieregularne spożywanie posiłków (głodzenie, pozostawanie na czczo),
- pokarmy zawierające tyraminę, fenyloalaninę, fenylefrynę (np. kakao, czekolada, sery, orzechy, cytrusy),
- alkohol (głównie czerwone wino),
- leki: antykoncepcyjne, rozszerzające naczynia,
- stres/okres odprężenia po przeżyciach,
- zmiany frontu atmosferycznego (działania profilaktyczne),
- okres miesiączki i okołooowulacyjny (działania profilaktyczne),
- silne zapachy, hałas, światło,
- pobudzenie układu przedsionkowego (jazda samochodem, pociągiem, statkiem, samolotem, taniec wirowy, karuzela, huśtawka) [14].

Pomocne w terapii skierowanej przeciwko migrenie jest leczenie czynników ryzyka udaru mózgu, takich jak:

- nadciśnienia tętniczego,
- zaburzeń lipidowych,
- zaburzeń glikemii,
- zaburzeń rytmu serca,
- wszelkich zaburzeń układu sercowo-naczyniowego,
- zaburzeń koagulacyjnych [14].

Istotne jest również zaprzestanie palenia tytoniu przez chorego oraz zalecenie wysiłku fizycznego dostosowanego do profilu pacjenta. Czynnikiem wyzwalającym lub nasilającym dolegliwości chorobowe może być również hormonalna terapia doustna, dlatego ważne jest ustalenie korelacji przyjmowania leku z bólem głowy, zalecenie ograniczenia leczenia hormonami płciowymi u młodych kobiet z częstymi napadami migreny z aurą, a także przyjmowanie preparatów niskoestrogenowych, a najlepiej progesteronowych. Hormonalna terapia doustna nie jest przeciwwskazana, ale należy rozważyć jej stosowanie u kobiet z czynnikami ryzyka udaru mózgu [14].

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego																																																										
European Headache Federation (EHF) 2019 (Europa) [15]	<p>Zalecenia w zakresie zastosowania leków z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP</p> <p>I. Rozpoczęcie terapii: rekomendacje ekspertów wskazują na zastosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu w populacji pacjentów z migreną epizodyczną oraz przewlekłą, po niepowodzeniu co najmniej dwoma lekami stosowanymi w terapii profilaktycznej lub, u których zastosowanie terapii profilaktycznej jest przeciwwskazane (choroby współistniejące, zdarzenia niepożądane lub niski stopień dyscypliny terapeutycznej - <i>compliance</i>);</p> <p>II. Stosowanie innych terapii profilaktycznych w czasie leczenia anty-CGRP:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Migrena epizodyczna – zaleca się przerwanie stosowania terapii profilaktycznych przez rozpoczęciem leczenia ERE, FRE, GAL. Jedynie w przypadku, gdy u pacjenta występowała przewlekła migrena przed rozpoczęciem profilaktyki, wskazuje się na dodanie terapii anty-CGRP do prowadzonego leczenia i ponowna ocenę możliwości jego przerwania; ▪ Migrena przewlekła – wskazuje się na dodanie ERE, FRE lub GAL, jeżeli terapia doustna była nieskuteczna, a następnie rozważenie odstawienia terapii doustnej. Przed rozpoczęciem leczenia ERE, FRE, GAL sugeruje się przerwanie terapii toksyną botulinową, u pacjenci, którzy ją stosowali oraz, u których wystąpiła nieadekwatna odpowiedź na tą terapię. Ponadto, u chorych otrzymujących terapię ERE, GAL, FRE, którzy mogą odnieść korzyść z dodatkowej terapii profilaktycznej, sugeruje się stosowanie profilaktyki doustnej. W przypadku pacjentów z przewlekłą migreną, nadużywających leków zaleca się rozpoczęcie terapii ERE, FRE, GAL przed lub po odstawieniu leków stosowanych dotychczas. <p>Zakończenie terapii ERE, FRE, GAL należy rozważyć po 6-12 miesiącach leczenia w przypadku migreny epizodycznej lub migreny przewlekłej. Stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży, karmiących piersią, osób uzależnionych od alkoholu, narkotyków, z chorobami sercowo-naczyniowymi oraz ciężkimi zaburzeniami psychicznymi.</p> <p>W migrenie epizodycznej oraz przewlekłej rekomendowane są: erenumab, fremanezumab, galkanezumab w zakresie dawek wskazanych w poniższej tabeli. Jedynie eptinezumab w profilaktyce migreny epizodycznej jest terapią sugerowaną.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Rodzaj przeciwciała</th> <th>Dawka</th> <th>Jakość dowodów</th> <th>Moc rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Prewencja migreny epizodycznej</td> </tr> <tr> <td>Eptinezumab</td> <td>1000 mg/kwartał</td> <td>Niska</td> <td>Słaba</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Erenumab</td> <td>70 mg/m-c.</td> <td>Wysoka</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td>140 mg/m-c</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Fremanezumab</td> <td>225 mg/m-c</td> <td>Wysoka</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td>675 mg/kwartał</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Galkanezumab</td> <td>240 mg dawka nasycająca + 120 mg/miesiąc</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td>240 mg/m-c</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td colspan="4" style="text-align: center;">Prewencja migreny przewlekłej</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Erenumab</td> <td>70 mg/m-c</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td>140 mg/m-c</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Fremanezumab</td> <td>675 mg/kwartał</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td>675 mg/kwartał dawka nasycająca + 225 mg/m-c</td> <td>Wysoka</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Galkanezumab</td> <td>240 mg dawka nasycająca + 120 mg/m-c</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> <tr> <td>240 mg/m-c</td> <td>Średnia</td> <td>Mocna</td> </tr> </tbody> </table>	Rodzaj przeciwciała	Dawka	Jakość dowodów	Moc rekomendacji	Prewencja migreny epizodycznej				Eptinezumab	1000 mg/kwartał	Niska	Słaba	Erenumab	70 mg/m-c.	Wysoka	Mocna	140 mg/m-c	Średnia	Mocna	Fremanezumab	225 mg/m-c	Wysoka	Mocna	675 mg/kwartał	Średnia	Mocna	Galkanezumab	240 mg dawka nasycająca + 120 mg/miesiąc	Średnia	Mocna	240 mg/m-c	Średnia	Mocna	Prewencja migreny przewlekłej				Erenumab	70 mg/m-c	Średnia	Mocna	140 mg/m-c	Średnia	Mocna	Fremanezumab	675 mg/kwartał	Średnia	Mocna	675 mg/kwartał dawka nasycająca + 225 mg/m-c	Wysoka	Mocna	Galkanezumab	240 mg dawka nasycająca + 120 mg/m-c	Średnia	Mocna	240 mg/m-c	Średnia	Mocna
	Rodzaj przeciwciała	Dawka	Jakość dowodów	Moc rekomendacji																																																							
Prewencja migreny epizodycznej																																																											
Eptinezumab	1000 mg/kwartał	Niska	Słaba																																																								
Erenumab	70 mg/m-c.	Wysoka	Mocna																																																								
	140 mg/m-c	Średnia	Mocna																																																								
Fremanezumab	225 mg/m-c	Wysoka	Mocna																																																								
	675 mg/kwartał	Średnia	Mocna																																																								
Galkanezumab	240 mg dawka nasycająca + 120 mg/miesiąc	Średnia	Mocna																																																								
	240 mg/m-c	Średnia	Mocna																																																								
Prewencja migreny przewlekłej																																																											
Erenumab	70 mg/m-c	Średnia	Mocna																																																								
	140 mg/m-c	Średnia	Mocna																																																								
Fremanezumab	675 mg/kwartał	Średnia	Mocna																																																								
	675 mg/kwartał dawka nasycająca + 225 mg/m-c	Wysoka	Mocna																																																								
Galkanezumab	240 mg dawka nasycająca + 120 mg/m-c	Średnia	Mocna																																																								
	240 mg/m-c	Średnia	Mocna																																																								
American Headache Society (AHS) 2019 (Stany Zjednoczone) [16]	<p>Amerykańskie wytyczne AHS 2019 wydały stanowisko w zakresie stosowania w praktyce klinicznej nowych terapii tj. przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migreny przewlekłej oraz epizodycznej. Wskazują w nich, że przeciwciała monoklonalne (ERE, FRE, GAL) mogą być stosowane pod warunkiem spełnienia następujących kryteriów:</p>																																																										

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego																				
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dorośli pacjenci (ukończone 18 lat), u których lek został przepisany przez lekarza medycyny; <ul style="list-style-type: none"> ○ Migrena z aurą lub bez aury zdiagnozowana na podstawie kryteriów ICHD-3 (tj. migrena trwająca od 4 do 7 dni w miesiącu) oraz nietolerancja terapii (działania niepożądane) lub niewystarczająca odpowiedź na 6-tyg. terapię co najmniej dwoma lekami tj.: topiramatem, walproinian sodu, beta blokery (metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, nortryptylina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna oraz innych leków z poziomu rekomendacji A lub B zgodnie z wytycznymi AAN-AHS; co najmniej umiarkowana niepełnosprawność spowodowana bólem głowy (MIDAS>11 i HIT-6>50); ○ Migrena z aury lub bez aury zdiagnozowana na podstawie kryteriów ICHD-3 (tj. migrena trwająca od 8 do 14 dni w miesiącu) oraz nietolerancja terapii (działania niepożądane) lub niewystarczająca odpowiedź na 6-tyg. terapię co najmniej dwoma lekami tj.: topiramatem, walproinian sodu, beta blokerów (metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, nortryptylina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna oraz innych leków z poziomu rekomendacji A lub B zgodnie z wytycznymi AAN-AHS; ○ Zdiagnozowana migrena przewlekła oraz spełnienie obu poniższych kryteriów: <ul style="list-style-type: none"> ✓ nietolerancja terapii (działania niepożądane) lub niewystarczająca odpowiedź na 6-tyg. terapię co najmniej dwoma lekami tj.: topiramatem, walproinian sodu, beta blokerów (metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol), trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, nortryptylina), inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (wenlafaksyna, duloksetyna oraz innych leków z poziomu rekomendacji A lub B zgodnie z wytycznymi AAN-AHS; ✓ brak tolerancji lub niewystarczająca odpowiedź na 2 iniekcje (podawane co kwartał) toksyny botulinowej (6 miesięcy terapii). 																				
<p>British Association for the Study of Headache (BASH) 2019 (Wielka Brytania) [50]</p>	<p>Profilaktyczne leczenie migreny u osób dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Konieczność uwzględnienia stanu klinicznego pacjenta przed rozpoczęciem terapii; ▪ W celu obniżenia ryzyka nadużywania leków zasadne jest pacjentom, u których migrena występuje 4 lub więcej dni w miesiącu (istotna niepełnosprawność), proponować leczenie profilaktyczne jedynie opcjonalnie; ▪ Doraźne podawanie leków częściej niż 2 dni w tygodniu związane jest z ryzykiem ich nadużywania, które wpływa na obniżenie efektywności leczenia profilaktycznego; ▪ Wybór terapii profilaktycznej należy opierać głównie na podstawie możliwych zdarzeń niepożądanych oraz zdiagnozowanej choroby współistniejącej; ▪ Leczenie profilaktyczne zaleca się wprowadzać powoli, aż do momentu osiągnięcia skutecznej i tolerowanej dawki terapeutycznej leku. W celu właściwej oceny odpowiedzi na leczenie rekomenduje się kontynuację terapii przez 6-8 tyg. ▪ Po 6-12 miesiącach skutecznej terapii rozważyć należy stopniowe odstawienia leków o działaniu profilaktycznym. <p>Zalecane opcje leczenia</p> <table border="1" data-bbox="522 1642 1339 1906"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna</th> <th>Dawka początkowa</th> <th>Dawkowanie/dzień</th> <th>Dzienna dawka w badaniach</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Amitryptylina</td> <td>10-25 mg 1 raz/dzień</td> <td>10 – 25 mg</td> <td>25 -150 mg</td> </tr> <tr> <td>Kandesartan</td> <td>2 mg 1 raz/dzień</td> <td>2 mg</td> <td>8 – 16 mg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Propranolol</td> <td>10 mg 2 razy/dzień</td> <td>10 -20 mg 2 razy/dzień</td> <td>120 -240 mg/dzień</td> </tr> <tr> <td>Topiramatem</td> <td>25 mg 1 raz/dzień</td> <td>25 mg 1 raz/dzień</td> <td>25- 200 mg/dzień</td> </tr> </tbody> </table>	Substancja czynna	Dawka początkowa	Dawkowanie/dzień	Dzienna dawka w badaniach	Amitryptylina	10-25 mg 1 raz/dzień	10 – 25 mg	25 -150 mg	Kandesartan	2 mg 1 raz/dzień	2 mg	8 – 16 mg/dzień	Propranolol	10 mg 2 razy/dzień	10 -20 mg 2 razy/dzień	120 -240 mg/dzień	Topiramatem	25 mg 1 raz/dzień	25 mg 1 raz/dzień	25- 200 mg/dzień
Substancja czynna	Dawka początkowa	Dawkowanie/dzień	Dzienna dawka w badaniach																		
Amitryptylina	10-25 mg 1 raz/dzień	10 – 25 mg	25 -150 mg																		
Kandesartan	2 mg 1 raz/dzień	2 mg	8 – 16 mg/dzień																		
Propranolol	10 mg 2 razy/dzień	10 -20 mg 2 razy/dzień	120 -240 mg/dzień																		
Topiramatem	25 mg 1 raz/dzień	25 mg 1 raz/dzień	25- 200 mg/dzień																		

Organizacja, rok (kraj)	Zalecenia postępowania klinicznego		
	Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP		
	Erenumab	70 – 140 mg/m-ąc	-
	Fremanezumab	225 mg/ m-ąc lub 675 mg 1 raz/3 m-ce	Maksymalna zarejestrowana dawka -
	Galkanezumab	120 -240 mg/ m-ąc	-

ERE - erenumabu, FRE – fremanezumabu; GAL - galkanezumabu

Aktualnie znane są cztery peptydowe przeciwciała monoklonalne (mAb) związane z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*), które można zastosować w leczeniu profilaktycznym migreny: jedno ukierunkowane na receptor CGRP (erenumab) i trzy skierowane przeciwko peptydowi CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) [15, 16].

Zgodnie z informacjami zamieszczonym w rekomendacji NICE dla erenumabu [61] pacjentom z migreną przewlekłą, którzy nie odpowiedzieli na terapię ≥ 3 lekami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym migreny, jako kolejne rzuty oferowane jest inne doustne leczenie profilaktyczne lub toksyna botulinowa typu A. W przypadku migreny epizodycznej w analogicznej sytuacji, zalecane jest podawanie innego doustnego leczenia profilaktycznego.

Wszystkie analizowane wytyczne kliniczne rekomendują zastosowanie fremanezumabu, obok erenumabu i galkanezumabu, jako opcję dedykowaną ostatniej linii leczenia.

Zgodnie z zaleceniami europejskimi (EHF 2019) i amerykańskimi (AHS 2019) leczenie anty-CGRP, w tym fremanezumabem, powinno być oferowane pacjentom z epizodyczną migreną, u których nie udało się uzyskać co najmniej dwóch dostępnych metod leczenia lub którzy nie mogą zastosować innych metod profilaktycznych z powodu chorób towarzyszących czy działań niepożądanych. Sugeruje się stosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu u pacjentów z przewlekłą migreną, u których nie powiodły się co najmniej dwie z zalecanych dostępnych interwencji medycznych [15, 16].

U pacjentów z epizodyczną migreną przed rozpoczęciem leczenia erenumabem, galkanezumabem lub fremanezumabem sugeruje się zaprzestanie stosowania doustnych leków zapobiegawczych, chyba że u pacjenta występowała wcześniej migrena przewlekła - w takim przypadku rozwiązaniem jest dodanie przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP do trwającego leczenia i ponowne oszacowanie potrzeby wycofania leczenia zapobiegawczego. W przypadku przewlekłej migreny, u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie, rekomenduje się dodanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP do trwającego leczenia, a następnie oszacowanie możliwości rezygnacji z zażywania preparatów doustnych. Osobom stosującym toksynę botulinową typu A, u których odpowiedź na leczenie nie przynosi pożądaných efektów przed rozpoczęciem terapii opisywanymi przeciwciałami należy zaprzestać podawania dotychczasowego leczenia [15].

3. INTERWENCJA

3.1. Produkt leczniczy, informacje o rejestracji

W dniu 14 września 2018 r. amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła lek w profilaktycznym leczeniu migreny u osób dorosłych. Natomiast **28 marca 2019 r.** lek został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy AJOVY® (fremanezumab) w postaci roztworu do wstrzykiwań, który wskazany jest do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Zawarta substancja czynna - fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. *Chinese hamster ovary*, CHO) [7].

Szczegółowe dane dotyczące warunków dopuszczenia do obrotu na terytorium Unii Europejskiej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego AJOVY® [7]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa, postać farmaceutyczna	AJOVY® 225 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Kod ATC, grupa terapeutyczna	N02CD03* [27]
Skład jakościowy i ilościowy	Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu
Wygląd produktu leczniczego	Roztwór do wstrzykiwań - przejrzysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg.
Rodzaj i zawartość opakowania	Roztwór 1,5 ml w 2,25 ml strzykawce ze szkła typu I z korkiem tłoka (z gumy bromobutylowej) i igłą. Opakowania po 1 lub 3 ampułko-strzykawki.
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/19/1358/001 EU/1/19/1358/002
Podmiot odpowiedzialny	TEVA GmbH, Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm, Niemcy

*Kod ATC zostanie włączony do indeksu od stycznia 2020 r.

3.1.1. Substancja czynna i mechanizm działania

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Chociaż nieznanym jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje [7].

Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z blisko spokrewnionymi członkami tej rodziny (np. amyliną, kalcytoniną, intermedyną i adrenomedulliną) [7].

Grupa farmakoterapeutyczna i kod ATC wg informacji zamieszczonych w Charakterystyce Produktu Leczniczego nie zostały jeszcze przydzielone [7], natomiast najnowsze doniesienia opublikowane na stronie internetowej Światowej Organizacji Zdrowia wskazują, iż dla fremanezumabu przyjęto kod N02CD03 [27].

3.1.2. Wskazanie do stosowania

Produkt leczniczy AJOVY® jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu [7].

3.1.2.1. Wnioskowane wskazanie oraz warunki objęcia refundacją produktu leczniczego AJOVY®

Wnioskowanym wskazaniem są: dorośli pacjenci [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej i kategoria odpłatności świadczeniobiorcy (zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego AJOVY®): lek dostępny bezpłatnie w ramach proponowanego programu lekowego [REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

3.1.3. Dawkowanie i sposób podania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny [7].

3.1.3.1. Dawkowanie

Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczynania leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu [7].

Dostępne są dwie opcje dawkowania 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał) [7].

W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu [7].

Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne [7].

Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia [7].

Pominięcie dawki

W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie, dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki [7].

Szczególne grupy pacjentów

- Osoby w podeszłym wieku - Dostępne są ograniczone dane na temat stosowania fremanezumabu u pacjentów w wieku ≥ 65 lat. Zgodnie z wynikami analizy farmakokinetyki populacyjnej modyfikacja dawki nie jest wymagana;
- Zaburzenia czynności nerek lub wątroby U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub wątroby modyfikacja dawki nie jest konieczna;
- Dzieci i młodzież - Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego AJOVY® u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [7].

3.1.3.2. Sposób podawania

Produkt leczniczy AJOVY® jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy AJOVY® może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć [7].

Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy [7].

3.1.4. Wpływ na karmienie piersią, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego AJOVY® u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu AJOVY® w okresie ciąży [7].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fremanezumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG przenikają do mleka ludzkiego przez pierwsze dni po porodzie, następnie jednak ich stężenie szybko się zmniejsza do niewielkiego poziomu. W związku z tym podczas tego krótkiego okresu nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Później stosowanie fremanezumabu podczas karmienia piersią można rozważać tylko, jeśli jest to wymagane ze względów klinicznych [7].

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie sugerują wpływu na płodność [7].

3.1.5. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, tj. L-histydynę, jednowodny chlorowodorek L-histydyny, sacharozę, dwuwodną sól disodową kwasu wersenowego (EDTA), olisorbat 80 oraz wodę do wstrzykiwań [7].

3.2. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego AJOVY®

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy AJOVY® (fremanezumab), we wskazaniu leczenia dorosłych pacjentów z migreną [REDAKTOWANE]. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5.11.2019 roku, w serwisach internetowych agencji HTA i innych

instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak: AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [28], PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [29], CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [30], NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [31], SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [32], AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [33], HAS (*Haute Autorité de Santé*) [34], IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [35], SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [36] oraz PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [37].

Szwedzkie TLV wydało pozytywną rekomendację o refundacji produktu leczniczego AJOVY® w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, u których stosowanie co najmniej 2 leków z różnych klas zakończyło się niepowodzeniem. Fremanezumab został objęty refundacją od 1 listopada 2019 r. [49] z ograniczeniami określonymi w zakresie umowy pomiędzy producentem leku i płatnikiem, w ramach której wnioskodawca zobowiązał się do zwrotu części kosztów stosowania AJOVY®. Wykazano podobną skuteczność kliniczną AJOVY® oraz Aimovig® (erenumab) a koszty terapii z udziałem fremanezumabu są niższe względem erenumabu, który w Szwecji stanowi adekwatny komparator dla ocenianej interwencji, ponieważ objęty jest współfinansowaniem ze środków publicznych.

Na stronach internetowych NICE, SMC, AWMSG oraz IQWiG, odnaleziono informacje o postępowaniach w toku, które dotyczą wniosków o refundację dla produktu leczniczego AJOVY® we wskazaniu rejestracyjnym. Rekomendacje NICE, SMC oraz AWMSG mają zostać opublikowane w styczniu 2020 r, natomiast IQWiG w listopadzie 2019 r. Na stronach irlandzkiego NCPE zamieszczono informację o zleceniu na przygotowanie pełnego raportu HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności stosowania fremanezumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii [48].

Odnaleziono także Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku AJOVY® (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia [42]. Rada wydała decyzję negatywną we wskazaniu: napadowe bóle głowy, bóle z odbicia oraz pozytywną w profilaktyce migrenowych bólów głowy. W ramach dokumentu zwrócono uwagę, że lek jest zarejestrowany w profilaktyce migrenowych bólów, natomiast zleceni MZ tego nie precyzuje oraz wskazuje na brak danych potwierdzających skuteczność w bólach głowy z odbicia. Rada Przejrzystości wskazuje ponadto, iż, cyt. „obecnie brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego, wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych (...)”, a przeciwciała monoklonalne anty-CGRP stosuje się w ostatniej linii leczenia.

Z kolei, Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w pozytywnej rekomendacji z dnia 8 listopada 2019 r. (nr 98/2019) [58], rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku AJOVY® (fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułkostrzykawka, 225 mg/1,5 ml), we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.

4. KOMPARATOR

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [2, 3] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych – wymagane jest wykonanie porównania z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną [2, 3].

Zgodnie z rekomendowanym algorytmem postępowania aktualnie leczenie farmakologiczne migreny obejmuje: leczenie doraźne, tj. przerywające atak oraz leczenie zapobiegawcze mające na celu zmniejszenie częstotliwości i/lub nasilenia napadów.

Informacje zamieszczone w obowiązującym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. [4], spośród leków zalecanych przez polskie wytyczne (*Rożniecki 2018 - Leczenie migreny przewlekłej - zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury* [12] oraz *Domitrz 2019 - Rekomendacje diagnostyczno- terapeutyczne postępowania w migrenie* [14]) do stosowania w leczeniu migreny, refundowane ze środków publicznych w Polsce są: ergotamina, propranolol, metoprolol, amitriptylina, naproksen. Pozostałe leki rekomendowane przez PTBG do stosowania w terapii migreny, tj. topiramát, kwas walproinowy, bisoprol, gabapentyna oraz toksyna botulinowa objęte są współfinansowaniem ze środków płatnika publicznego, w zakresie wskazań nieobjętych leczenia migreny przewlekłej i epizodycznej.

W leczeniu doraźnym napadów migreny w zakresie nieswoistych zwykłych środków przeciwbólowych refundacją objęte są: diklofenak, ibuprofen, ketoprofen, meloksikam, nimesulid. Natomiast w zakresie swoistych nioselektywnych leków przeciwmigrenowych refundacją objęta jest tylko ergotamina (wskazana powyżej), brak refundacji dla swoistych selektywnych leków przeciwmigrenowych – tryptanów [4]. W profilaktyce migreny **ze względu na brak opcji terapeutycznych objętych refundacją jedyną dostępną technologią jest zatem najlepsze leczenie wspomagające** (BSC, ang. *best supportive care*), co potwierdzono zarówno w ramach opracowania nr: OT.4311.15.2019 przygotowanego przez AOTMiT [41], w którym posłkowano się min. opinią eksperta klinicznego prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławka, Przewodniczącego PTN, jak i Stanowisku Rady Przejrzystości nr 100/2019 [42].

W celu poszerzenia dostępu do skutecznych opcji leczenia wprowadzono na rynek, rekomendowane w przez najnowsze europejskie wytyczne EHF 2019 [15] w profilaktyce migreny epizodycznej oraz migreny przewlekłej, humanizowane przeciwciała monoklonalne przeciwko peptydowi związanemu z genem kalcytoniny lub jego receptorowi. Poza omawianym fremanezumabem, produktami z tej grupy dopuszczonymi do obrotu w Polsce są

Aimovig® (erenumab) oraz Emgality® (galkanezumab) - wskazane do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc [8, 9].

Polskie wytyczne kliniczne również wskazują na erenumab, jako najnowszą opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny, dostępną dla polskich pacjentów dopiero od listopada 2018 roku. W połowie ubiegłego roku erenumab uzyskał pozytywną ocenę Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) oraz EMA, co oznacza, że lek jest dostępny w krajach Unii Europejskiej i jest zarejestrowany do leczenia profilaktycznego obu rodzajów migreny: epizodycznej i przewlekłej. Ocenia się, że erenumab w niedalekiej przyszłości poszerzy liczbę leków rekomendowanych w leczeniu profilaktycznym migreny, nie tylko przewlekłej, ale także epizodycznej, szczególnie przebiegającej z częstymi napadami. Kolejne dwa przeciwciała monoklonalne anty-CGRP, tj. interwencja wnioskowana - fremanezumab oraz dodatkowo galkanezumab od marca 2019 roku są zaaprobowane przez EMA, jednak do chwili wydania rekomendacji niedostępne w Polsce [14]. Oba produkty (erenumab jak i galkanezumab) nie są objęte refundacją z budżetu płatnika publicznego w Polsce [4], a więc nie stanowią adekwatnych komparatorów dla fremanezumabu.

[redacted]

[redacted] Dane te potwierdzają istnienie niezaspokojonych potrzeb medycznych, w postaci braku szerokiego dostępu do skutecznego leczenia dla wnioskowanej populacji pacjentów.

[redacted]

[redacted] Wskazaniem rejestracyjnym dla toksyny botulinowej typu A jest profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej) [10]. Zarówno terapia z udziałem toksyny botulinowej jak i wykorzystująca techniki neurostymulacyjne nie jest aktualnie objęta współfinansowaniem ze środków płatnika publicznego [4]. Również erenumab nie jest objęty refundacją z budżetu NFZ, nie widnieje także w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (Zlecenia MZ 2019), chorzy sami dopłacają za leczenie, w związku z czym, jak wspomniano powyżej, nie stanowi komparatora dla ocenianej interwencji. Dostęp do najnowszych opcji leczenia w postaci przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP, jest zatem bardzo ograniczony ze względu na wysokie koszty takiej terapii.

Podsumowując, mając na uwadze zarejestrowane wskazanie, wytyczne postępowania klinicznego, [redacted] [redacted] jak również stan finansowania terapii ze środków publicznych i dostępne badania kliniczne, ze względu na brak skutecznej refundowanej interwencji alternatywnej dla fremanezumabu, właściwym komparatorem, w populacji dorosłych pacjentów z migreną

[redacted]

[redacted], jest brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny, rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*)).

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], wg których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Wytyczne opracowane przez *International Headache Society (IHS) – Tasorelli 2018* [38], *European Medicines Agency (EMA)* [39] oraz *Food and Drug Administration (FDA)* [40], wskazują iż adekwatnymi efektami zdrowotnymi służącymi do oceny efektywności postępowania terapeutycznego w migrenie są: zmiana liczby dni z migreną, zmiana liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu, wskaźnik odpowiedzi na zastosowaną profilaktykę ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$, 100% wskaźnik odpowiedzi), liczba napadów bólu migrenowego w miesiącu, punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PGIC, MIDAS, HIT-6, EQ-5D lub SF-36), ilość przyjętych leków o działaniu doraźnym, nasilenie bólu głowy, fotofobia, fonofobia, nudności oraz parametry bezpieczeństwa.

Podsumowując powyższe, biorąc pod uwagę standardy badawcze, wytyczne, specyfikę choroby, oraz dostępne doniesienia naukowe (badanie FOCUS [60]), zdecydowano o uwzględnieniu w ramach analizy efektywności klinicznej poniższych punktów końcowych:

a) Skuteczność:

- Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, ang. *monthly migraine days*) w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 50\%$ (50% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 75\%$ (75% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. *monthly headache days*) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w porównaniu z punktem początkowym;
- Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnych produktów leczniczych na ból głowy na miesiąc (MAHMD, ang. *monthly acute headache medication days*) w porównaniu z punktem początkowym;
- Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy (MIDAS ang. *Migraine Disability Assessment Scale*) zgłaszanej przez pacjenta w porównaniu z punktem początkowym

- Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6, ang. *headache impact test*) w porównaniu z punktem początkowym;
 - Inne efekty zdrowotne określane jako *patient-reported outcomes* w postaci liczby punktów uzyskanych wg skal/kwestionariuszy: *Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL)*, *EurQol-5 Dimension (EQ-5D) health status*, *9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)*, *Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire*, *Patient Global Impression of Change (PGIC)*;
 - przeżycie;
- b) Bezpieczeństwo:
- zdarzenia/działania niepożądane;
 - poważne zdarzenia niepożądane;
 - zdarzenia niepożądane związane z leczeniem;
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - utrata pacjentów z badania/leczenia;
 - zgony.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego), zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, których metodyka pozwala na ocenę efektywności eksperymentalnej ocenianej technologii. W przypadku braku takich badań włączone zostaną badania o niższej wiarygodności (badania bez randomizacji, prospektywne badania kliniczne bez grupy kontrolnej). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji.

Przewidziano ponadto możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji.

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego AJOVY®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa i/lub opracowania wtórne zawierające spoolowane dane pochodzące z adekwatnych względem analizowanego problemu zdrowotnego prób klinicznych;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

Celem analizy klinicznej jest porównanie efektywności klinicznej produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) z brakiem leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny, rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*)) w populacji dorosłych pacjentów [REDACTED]

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii z użyciem produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) stosowanego w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]

[REDACTED], finansowanej w ramach nowego programu lekowego [REDACTED] ze środków płatnika publicznego.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego AJOVY® względem zdefiniowanego w analizie problemu decyzyjnego komparatora (brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny)) wybranego zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków* oraz *Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 2 kwietnia 2012 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY) bądź dodatkowego zyskanego roku życia (LYG). W przypadku stwierdzenia w ramach analizy klinicznej równorzędności klinicznej porównywanych technologii medycznych lub gdy różnice między nimi nie będą istotne klinicznie analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych. Natomiast w przypadku braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów,

efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów zostanie przeprowadzona jedynie analiza konsekwencji kosztów.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT. Spełnione zostaną warunki z *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.*

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) stosowanego w leczeniu profilaktycznym migreny [REDACTED]

[REDACTED]. Uwzględnione zostanie finansowanie tej terapii w ramach nowego programu lekowego: [REDACTED].

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu AJOVY® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w 3-letnim horyzoncie czasowym. Wybrany horyzont czasowy pozwoli na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów).

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz „istniejący” obrazuje obecną sytuację, tj. brak leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem AJOVY® będzie finansowane ze środków publicznych w ramach nowego programu lekowego.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych fremanezumabu w przedstawionym wskazaniu.

8. PODSUMOWANIE APD – SCHEMAT PICOS

Celem niniejszej analizy było wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego AJOVY® w ramach proponowanego programu lekowego [redacted].

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest fremanezumab podawany w postaci iniekcji podskórnej - lek należący do grupy przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP. Na podstawie znajomości podstawowych procesów patogenetycznych w migrenie uważa się, że pojawienie się przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP stanowi cenną, nową opcję leczenia choroby. W przeciwieństwie do obecnie stosowanych profilaktycznych leków przeciwmigrenowych jest to pierwsza klasa leków opracowana specjalnie do leczenia migreny [64].

Kryteria selekcji badań dla analizy efektywności klinicznej (przegląd systematyczny) załączonej do wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego AJOVY® (fremanezumab) w leczeniu profilaktycznym dorosłych pacjentów [redacted].

[redacted], zdefiniowane według schematu PICOS na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Podsumowanie APD – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	[redacted]	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci pediatryczni • Populacja określona inaczej niż wnioskowana [redacted] #
Interwencja	Leczenie profilaktyczne produktem leczniczym AJOVY® (fremanezumab) – roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce [^] Dawkowanie zgodne z dawkowaniem określonym w ChPL.	Dawkowanie i sposób podania niezgodne z ChPL
Komparatory	Brak leczenia profilaktycznego (placebo + leczenie doraźne ostrych napadów migreny, rozumiane jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>))	<ul style="list-style-type: none"> • Dawkowanie niezgodne z zalecanym dla substancji czynnych w rozpatrywanym wskazaniu klinicznym; • Inna interwencje alternatywne
Wyniki	<p>Skuteczność</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i>) w porównaniu z punktem początkowym; • Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu $\geq 50\%$ (50% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym; • Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 75\%$ (75% wskaźnik odpowiedzi) w porównaniu z punktem początkowym; 	Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
	<ul style="list-style-type: none"> • 100% wskaźnik odpowiedzi; • Zmiana średniej liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. <i>monthly headache days</i>) o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w porównaniu z punktem początkowym; • Zmiana średniej liczby dni stosowania doraźnych produktów leczniczych na ból głowy na miesiąc (MAHMD, ang. <i>monthly acute headache medication days</i>) w porównaniu z punktem początkowym; • Procentowa zmiana liczby dni z migreną po 12 tygodniach; • Dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu; • Dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólowi głowy w miesiącu; • Zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, • Średnia zmiana punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej migrenowym bólem głowy (MIDAS ang. <i>Migraine Disability Assessment Scale</i>) zgłaszanej przez pacjenta w porównaniu z punktem początkowym; • Zmiana punktacji w skali oceniającej wpływ bólu głowy na życie chorego (HIT-6, ang. <i>headache impact test</i>) w porównaniu z punktem początkowym; • Inne efekty zdrowotne określane jako <i>patient-reported outcomes</i> w postaci liczby punktów uzyskanych wg skal/kwestionariuszy: <i>Migraine-Specific Quality of Life (MSQOL)</i>, <i>EurQoL-5 Dimension (EQ-5D) health status</i>, <i>9-item Patient Health Questionnaire (PHQ-9)</i>, <i>Work Productivity and Activity Impairment (WPAI) questionnaire</i>, <i>Patient Global Impression of Change (PGIC)</i>; • Przeżycie (OS – <i>overall survival</i>, PFS – <i>progression free survival</i>, EFS – <i>event free survival</i> DFS – <i>disease free survival</i> itp.); <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia/działania niepożądane; • Ciężkie zdarzenia niepożądane; • Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; • Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • Utrata pacjentów z badania/leczenia; • Zgony. 	
Typ badań	<p>Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT) oraz przeglądy systematyczne.</p> <p>W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania nierandomizowane, obserwacyjne, • Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych##, • Opisy przypadków, • Listy, komentarze
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej*, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym)*	Inne

^Dozwolone jest w razie potrzeby zastosowanie leczenia doraźnego ostrych napadów migreny rozumianego jako najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. *best supportive care*)

*W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;

#w przypadku braku badań oceniających efektywność stosowania fremanezumabu we analizowanej populacji pacjentów, włączane będą również doniesienia naukowe dla populacji szerszej niż wnioskowana

##w przypadku analiz dodatkowych w razie potrzeby wykorzystane zostaną również opracowania zawierające dane spoolowane z kilku badań

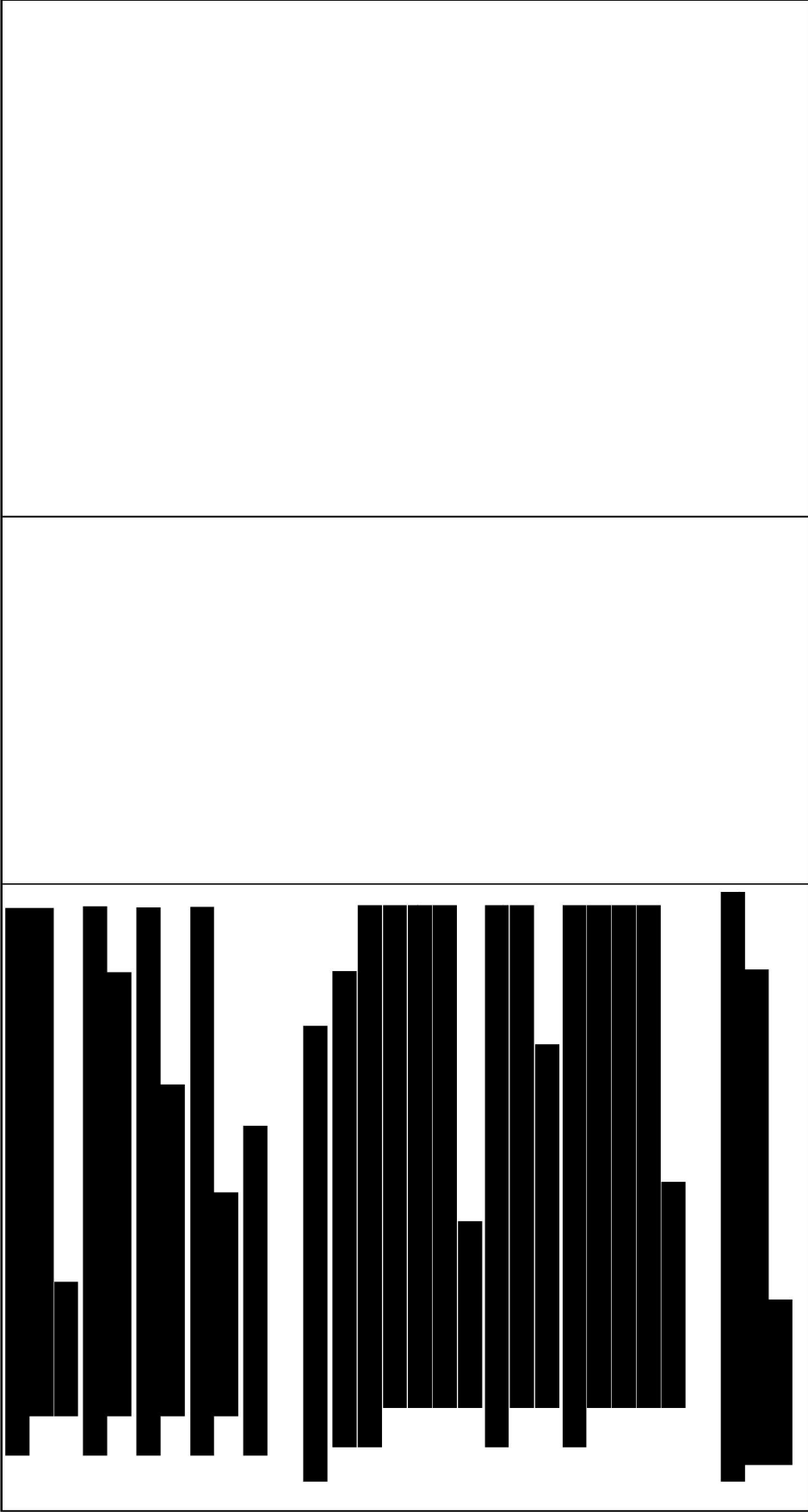


9. ZAŁĄCZNIK

Opis proponowanego programu lekowego: „

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

5)



10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016
2. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
4. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2020 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2020.11).

7. Charakterystyka Produktu leczniczego AJOVY®
8. Charakterystyka Produktu leczniczego Aimovig®
9. Charakterystyka Produktu leczniczego Emgality®
10. Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox®
11. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS), The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition, Cephalalgia, 2018, Vol. 38(1) 1–211.
12. Różniecki J, et. al. Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury, Polski Przegląd Neurologiczny, 2018, tom 14, nr 2
13. Zgorzalewicz M, Patomechanizm migrenowych bólów głowy, Neurologia Dziecięca, Vol. 14/2005, Nr 28
14. Domitrz I, Kozubski W, Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie, Polski Przegląd Neurologiczny, 2019, tom 15, supl. B
15. Sacco S, et al., European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention, The Journal of Headache and Pain, (2019) 20:6
16. American Headache Society, The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice, Headache 2019; 59: 1-18.
17. [REDACTED]
18. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu zdrowia, Warszawa 2019
19. ICER, „Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value,” 2018.
20. Global Healthy Living Foundation, „Migraine Patient Guidelines,” 2019.
21. Buse D, Scher A, Dodick D, „Impact of Migraine on the Family: Perspectives of People With Migraine and Their Spouse/Domestic Partner in the CaMEO Study”.
22. Young WB, Park JE, Tian IX, Kempner J, „The Stigma of Migraine,” PLoS ONE, 2013.
23. IQVIA Inc., The Epidemiology and Economic Burden of Migraine in the UK, Spain and France, Study Report, June 17th, 2019
24. Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. Journal of the Neurological Sciences 2017;372:307–315 <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071>
25. Barea L.M., Tannhauser M., Rotta N.T.: An epidemiologic study of headache among children and adolescent of southern, Brazil. Cephalalgia, 1996;16, 545–549

26. Larsson B., Bille B., Pedersen N.L.: Genetic influence in headaches: a Swedish twin study. *Headache*, 1995;35 (9), 513–519.
27. https://www.whocc.no/atc/lists_of_new_atc_ddds_and_altera/new_atc/
28. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
29. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
30. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
31. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
32. SMC (Scottish Medicines Consortium): <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
33. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>
34. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>
35. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
36. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/>
37. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
38. Tassorelli C, et al., Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults, *Cephalalgia*, 2018, Vol. 38(5) 815–832.
39. European Medicines Agency, Guideline on clinical investigation of medicinal products for the treatment of migraine, Doc. Ref. CPMP/EWP/788/01 Rev. 1, 2006].
40. Food and Drug Administration, Migraine: Developing Drugs for Acute Treatment Guidance for Industry, 2018.
41. AOTMiT, AJOVY (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację, nr: OT.4311.15.2019.
42. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku AJOVY (fremanezumab) we wskazaniach: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.
43. Stępień, A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból: kwartalnik Polskiego Towarzystwa Badania Bólu*. 1640-324X. T. 4, nr 3 (2003), s. 9-11.
44. Stovner LJ, Andree C. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010 Aug;11(4):289-99. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0. Epub 2010 May 16.
45. Baigi K, Stewart WF. Headache and migraine: a leading cause of absenteeism. *Handb Clin Neurol*. 2015;131:447-63. doi: 10.1016/B978-0-444-62627-1.00025-1.
46. Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J (2005) Cost of disorders of the brain in Europe. *Eur J Neurol* 12:1–27.
47. Leonardi M, Steiner TJ, Scher AT, Lipton RB. The global burden of migraine: measuring disability in headache disorders with WHO's Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). *J Headache Pain*. 2005 Dec;6(6):429-40. Epub 2005 Dec 15.
48. <http://www.ncpe.ie/drugs/fremanezumab-ajovy/>
49. <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2019-10-24-ajovy-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html>
50. British Association for the Study of Headache, National headache management system for adults, 2019 http://www.bash.org.uk/downloads/guidelines2019/01_BASHNationalHeadache_Management_SystemforAdults_2019_guideline_versi.pdf
51. Wójcik-Drażkowska H., Bilińska M., Nyka W. Migrena — rozpoznanie i leczenie. *Forum Medycyny Rodzinnej* 2007, tom 1, nr 2, 109–114.
52. Miller Sarah, Matharu Manjit S. Migraine is underdiagnosed and undertreated. *The Practitioner*, 2014; 258 (1774): 19–24 – na podstawie Migrena – choroba zbyt rzadko rozpoznawana i niedostatecznie leczona. Kryteria diagnostyczne, leczenie, wskazania do konsultacji: <https://www.mp.pl/medycynarodzinnna/artykuly/133310,migrena-kryteria-diagnostyczne-leczenie-wskazania-do-konsultacji> (ostatni dostęp: 04.10.2019)
53. Rechtzigel, A Drapinski. Patient-Centered Migraine Management. Retrieved from Sophia, the St. Catherine University, (2014).

54. Prusiński A, Bóle głowy — wybrane problem, Polski Przegląd Neurologiczny, 2008, tom 4, nr 1.
55. GBD 2016. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2017; 390: 1211–59.
56. Kuzawińska O, et al., Znaczenie CGRP w patogenezie i leczeniu migreny, Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii 2015, 31 (2), 127–140.
57. Russell FA, et al., Calcitonin gene-related peptide: physiology and pathophysiology, Physiol Rev. 2014;94(4):1099-1142.
58. Rekomendacja nr 98/2019 z dnia 8 listopada 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: AJOVY, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml, we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.
59. Lipton RB, et al., Episodic and Chronic Migraine Headache: Breaking Down Barriers to Optimal Treatment and Prevention, Headache. 2015 Mar;55 Suppl 2:103-22; quiz 123-6.
60. Ferrari M et al., Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial, Lancet. 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040.
61. NICE, Erenumab for preventing migraine, 2018, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10302/documents/appraisal-consultation-document>.
62. Główny Urząd Statystyczny, GUS. Prognoza ludności rezydującej dla Polski na lata 2015-2050: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/prognoza-ludnosci/prognoza-ludnosci-rezydujacej-dla-polski-na-lata-2015-2050,8,1.html> [data dostępu 18-10-2019]
63. [Redacted]
64. Kozubski W, Domitrz I. Współczesne poglądy na patogenezę migreny – implikacje terapeutyczne. CNS Reviews 2018, vol. 2, no. 1, 27–41.

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Opis poszczególnych rodzajów migreny i kryteria rozpoznania [14]	11
Tabela 2. Dane epidemiologiczne dotyczące migreny	17
Tabela 3. Kalkulacja liczby osób z migreną	19
Tabela 4. Kalkulacja populacji docelowej	20
Tabela 5. Leki pierwszego rzutu oraz ich dawki zalecane w celu przerwania napadu migreny (klasa zaleceń A) [14]	24
Tabela 6. Leki drugiego rzutu oraz ich dawki zalecane w celu przerwania napadu migreny (klasa zaleceń B) [14]	25
Tabela 7. Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej (klasa zaleceń A) [14]	25
Tabela 8. Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej (klasa zaleceń B) [14]	26
Tabela 9. Inne leki do rozważenia w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej (klasa zaleceń C/U) [14]	26
Tabela 10. Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (klasa zaleceń A) [12]	27
Tabela 11. Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (klasa zaleceń B lub B/A) [12]	27
Tabela 12. Inne leki zalecane w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej (klasa zaleceń C) [12]	27
Tabela 13. Dawki toksyny botulinowej oraz miejsca wykonywania iniekcji [14]	28
Tabela 14. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej	32
Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne produktu leczniczego AJOVY® [7]	35
Tabela 16. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wg schematu PICOS	46

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1 Objawy prodromalnej fazy migreny [18]	14
Rysunek 2 Objawy aury migrenowej [18]	15