

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO



TOKSYNA BOTULINOWA TYPU A (BOTOX®) W LECZENIU PRZEWLEKŁEJ MIGRENY

Wersja 2.00



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
www.hta.pl

Projekt zakończono: 2 listopada 2020 r.

W dniu 28 kwietnia 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.4231.12.2021.MG.2 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Allergan sp. z o. o.

ul. Marynarska 15
02-674 Warszawa

[REDACTED]

[REDACTED]

Spis treści

1. WSTĘP.....	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie celu analizy	7
2. PROBLEM ZDROWOTNY	10
2.1. Definicja i klasyfikacja	10
2.2. Epidemiologia.....	11
2.2.1. Dane polskie i światowe.....	11
2.2.2. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej.....	12
2.2.3. Liczebność populacji docelowej [dane poufne]	15
2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka	16
2.4. Rozpoznanie	19
2.5. Obraz kliniczny.....	21
2.6. Rokowanie	21
2.7. Leczenie	22
2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia	24
3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	26
4. FINASOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH	30
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny	30
4.2. Rekomendacje finansowe	31
4.3. Proponowany program lekowy [dane poufne]	33
5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	35
6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO.....	36
6.1. Populacja docelowa	36
6.2. Interwencja.....	36
6.3. Komparatory.....	36
6.4. Punkty końcowe	37
6.5. Metodyka badań.....	38
7. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I KOMPARATORA	39
7.1. Toksyna botulinowa typu A (Botox®).....	39

7.2. Najlepsza terapia standardowa (BSC).....	42
8. BIBLIOGRAFIA	43
9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	46
ANEKS A. MATERIAŁY DODATKOWE	47
A.1. Dzienniczek bólu	47
A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny	48

Indeks skrótów

AHS	Amerykańskie Towarzystwo Bólu Głowy (<i>American Headache Society</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BSC	Najlepsza terapia standardowa (<i>Best Standard of Care</i>)
BTX	Toksyna botulinowa typu A
bd	Brak danych
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CGRP	Peptyd zależny od genu kalcytoniny (<i>Calcitonin gene-related peptide</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EHF	Europejska Federacja Towarzystw Bólu Głowy (<i>European Headache Federation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HIV	Wirus zespołu nabytego braku odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
HIT-6	Testy oceny wpływu bólu głowy (<i>Headache Impact Test</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICHD-3	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (<i>International Classification Headache Disorders 3rd edition</i>)
IHS	Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (<i>International Headache Society</i>)

n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NICE	Brytyjska agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
MSQ	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>Migraine-Specific Quality of Life</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PTBG	Polskie Towarzystwo Bólów Głowy
PTBG/PTN	Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy I Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
PZH	Państwowy Zakład Higieny
SMC	Szkocka agencja HTA (<i>Scottish Medicines Consortium</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie toksyny botulinowej typu A (Botox®, BTX) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, poddanych uprzednio 3 liniom leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub z udokumentowaną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. aktualne standardy postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
4. aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania BTX, wydanych przez agencję HTA w Polsce i na świecie,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać terapię BTX w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Migrena jest jedną z najczęściej występujących chorób nerwowo-naczyniowych, charakteryzujących się w występowaniem jednostronnego, pulsującego bólu głowy, zazwyczaj o ciężkim nasileniu, z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami oraz nadwrażliwością na bodźce, takie jak światło dźwięk i zapach [1]. Jej przewlekła postać definiowana jest jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu, z czego liczba dni z migrenowym bólem głowy wynosi co najmniej 8 dni. Zgodnie z dostępnymi danymi epidemiologicznymi rozpowszechnienie migreny przewlekłej szacowane jest na 0,9–2,2% w populacji, a choroba ta dotyczy przeważnie osób młodych i aktywnych zawodowo, w tym w szczególności kobiet. Mimo iż przewlekła migrena nie wiąże się ze skróceniem długości życia, to prowadzi ona do drastycznego obniżenia jego jakości, co skutkuje brakiem możliwości wykonywania codziennych aktywności życiowych i zawodowych w trakcie trwania napadu bólowego. Zgodnie z wynikami badania ankietowanego, przeprowadzonego przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) ciężką migrenę oceniono jako jedną spośród przewlekłych chorób neurologicznych wywołujących największą niepełnosprawność, obok porażenia czterokończynowego, psychoz i otępienia [2]. Oznacza to, iż w ocenie WHO dzień z epizodem migrenowego bólu głowy

powoduje niepełnosprawność porównywalną do występującej u pacjenta z porażeniem czterokończynowym [1]. Brak możliwości wykonywania aktywności zawodowej w trakcie trwania napadu migrenowego przekłada się na znaczne straty ekonomiczne, co spowodowane jest wysoką absencją chorobową, a także istotnym obniżeniem produktywności chorych w trakcie wykonywania obowiązków zawodowych. W 2017 r. Państwowy Instytut Higieny oszacował, że koszty pośrednie wywołane migreną przekraczają 8 mld zł. W przeliczeniu na jednego pacjenta z migreną przewlekłą roczne koszty prezenteizmu wynoszą ponad 10 tys. zł [3].

Mimo wysokiego obciążenia społeczno-ekonomicznego choroba ta często bywa bagatelizowana nie tylko przez społeczeństwo, w którego świadomości pojęcie migreny jest tożsame z bliżej nieokreślonym, przejściowym bólem głowy, ale również przez środowisko medyczne wskazujące, iż jest to przypadłość niezagrażająca życiu i zdrowiu [4]. Brak poważnego potraktowania problemu migreny w Polsce prowadzi do sytuacji, w której chorzy unikają kontaktu z wykwalifikowanymi specjalistami i poszukują odpowiedniego leczenia na własną rękę. Postępowanie to często okazuje się być nieskuteczne, niezgodne z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej i może prowadzić do nadużywania przez chorych środków przeciwbólowych, co zamiast przynosić ulgę, skutkuje nasileniem i zwiększeniem częstotliwości epizodów bólowych (tzw. polekowy ból głowy) [5]. Tymczasem w ciągu ostatnich lat wiedza na temat prawidłowego sposobu postępowania w migrenie znacząco wzrosła, zwłaszcza w zakresie profilaktyki migreny przewlekłej. Niestety, spośród substancji zalecanych przez wytyczne w zapobiegawczym leczeniu migreny przewlekłej na chwilę obecną refundowana jest tylko amitryptylina, zatem w przypadku jej nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania, polscy pacjenci zmuszeni są finansować kolejne terapie, np. z wykorzystaniem kwasu walproinowego lub topiramatu ze środków własnych [6]. Polscy pacjenci, u których każda z ww. terapii profilaktycznych nie przyniosła oczekiwanego efektu terapeutycznego lub po ich zastosowaniu wystąpiły działania niepożądane, uniemożliwiające ich kontynuowanie, pozbawieni są możliwości skutecznego leczenia i pozostają w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*clinical unmet need*).

Odpowiedzią na niezaspokojone potrzeby terapeutyczne może być objęcie refundacją toksyny botulinowej typu A (Botox®), zarejestrowanej w Polsce w leczeniu migreny przewlekłej w 2013 r. Opcja ta jest preferowana przez wytyczne praktyki klinicznej, uzyskała także pozytywne rekomendacje w sprawie jej finansowania ze środków publicznych wiodących agencji HTA (NICE, CADTH, PBAC, SMC) w zapobieganiu migrenie przewlekłej, co wynika przede wszystkim z jej wysokiej skuteczności obserwowanej zarówno w badaniach klinicznych, jak i badaniach opisujących rzeczywistą praktykę kliniczną. Stosowanie toksyny botulinowej typu A prowadzi bowiem do istotnego zmniejszenia liczby dni z bólem głowy, jak również poprawia jakość życia pacjentów [7–11]. Ponadto należy zauważyć, iż opcja ta w porównaniu z dostępnymi na rynku doustnymi lekami profilaktycznymi cechuje się korzystniejszym profilem bezpieczeństwa, dzięki czemu może być stosowana przez kobiety w wieku rozrodczym, a także nie wywołuje zaburzeń poznawczych [12, 13]. Mając na uwadze powyższe, można stwierdzić, że refundacja preparatu Botox®, skutkująca zwiększeniem dostępności pacjentów do terapii, może przyczynić się do zmniejszenia dolegliwości bólowych i poprawy jakości życia

pacjentów populacji docelowej, co umożliwi im prowadzenie normalnej aktywności życiowej i zawodowej, przekładając się redukcję na kosztów pośrednich.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Migrena (ICD-10: G43) jest przewlekłą i nawracającą chorobą nerwowo-naczyniową, cechującą się silnym, pulsującym i jednostronnym bólem głowy, któremu towarzyszą objawy autonomiczne, takie jak nudności lub wymioty oraz nadwrażliwość na światło, dźwięk lub zapach [14, 15]. Aktualnie obowiązująca Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ICHD-3, *International Classification Headache Disorders 3rd edition*) wyróżnia 6 głównych podtypów migreny:

- migrenę bez aury,
- migrenę z aurą,
- **migrenę przewlekłą**,
- powikłania migreny,
- prawdopodobną migrenę,
- zespoły epizodyczne mogące być związane z migreną [16].

Zgodnie z ICHD-3 migrena przewlekła definiowana jest jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez więcej niż 3 kolejne miesiące, z których przez co najmniej 8 dni w miesiącu ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem zastosowania tryptanów lub pochodnych sporyszu, a u pacjenta uprzednio wystąpiło co najmniej 5 napadów migreny (z aurą lub bez aury) [12, 16, 17]. Szczegółowe kryteria dotyczące klasyfikacji migreny przewlekłej oraz migreny z aurą i bez aury wg klasyfikacji ICHD-3 przedstawiono poniżej (Tabela 1) [16].

Tabela 1.
Kryteria klasyfikacji ICHD-3 w odniesieniu do migreny przewlekłej, migreny z aurą i migreny bez aury [16]

Rodzaj	Szczegółowe kryteria wg ICHD-3
Migrena przewlekła	<p>A. Ból głowy (typu migrenowego lub napięciowego) występujący przez ≥ 15 dni/mies. przez >3 mies. i spełniający kryteria B i C:</p> <p>B. Występujący u pacjenta, u którego wystąpiło najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D dla rozpoznania migreny bez aury lub B-C dla rozpoznania migreny z aurą</p> <p>C. ból trwający ≥ 8 dni/mies. przez >3 mies. i spełniający którekolwiek z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. kryteria C-D dla rozpoznania migreny bez aury 2. kryteria B-C dla rozpoznania migreny z aurą 3. rozpoznany przez pacjenta jako ból migrenowy w momencie jego rozpoczęcia oraz ustępujący pod wpływem zastosowania tryptanów lub pochodnych sporyszu <p>D. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3</p>
Migrena bez aury	<p>A. Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D</p> <p>B. Ból głowy trwający 4-72 h (nieleczony lub leczony nieskutecznie)</p> <p>C. Ból głowy posiada co najmniej 2 z poniższych cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. jednostronny 2. pulsujący 3. o umiarkowanej lub silnej intensywności 4. pogarsza się lub uniemożliwia wykonywanie rutynowej aktywności fizycznej <p>D. Podczas bólu występuje co najmniej 1 z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. nudności i/lub wymioty 2. nadwrażliwość na światło lub dźwięki <p>E. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3</p>

Rodzaj	Szczegółowe kryteria wg ICHD-3
Migrena z aurą	<p>A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C:</p> <p>B. Występuje co najmniej 1 z poniższych odwracalnych objawów aury:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. zaburzenia wzroku 2. zaburzenia czucia 3. zaburzenia mowy i/lub językowe 4. zaburzenia ruchowe 5. zaburzenia pnia mózgu 6. zaburzenia siatkówki <p>C. Występują co najmniej 3 z poniższych cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. minimum jeden objaw aury narastający przez minimum 5 minut 2. 2 lub więcej objawów aury następujące po sobie 3. każdy z objawów aury trwa 5-60 minut 4. minimum 1 objaw aury występuje jednostronnie 5. minimum 1 objaw ma charakter wytwórczy 6. aurze towarzyszy ból głowy lub ból występuje w ciągu 60 minut po objawach aury <p>D. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3</p>

2.2. Epidemiologia

Z uwagi na brak dostępnych w literaturze szczegółowych wskaźników epidemiologicznych dla populacji docelowej, w poniższym rozdziale omówiono najważniejsze aspekty związane z chorobowością i zapadalnością na migrenę, w tym szczególności na migrenę przewlekłą. Odstąpiono natomiast od prezentowania danych dotyczących śmiertelności spowodowanej migreną. Zgodnie z aktualną wiedzą medyczną migrena nie należy do grona schorzeń zwiększających ryzyko zgonu, co poparte jest wynikami dostępnych przeglądów systematycznych [18], wobec czego wskaźniki umieralności z powodu migreny nie są oszacowywane na potrzeby badań epidemiologicznych.

2.2.1. Dane polskie i światowe

Chorobowość i zapadalność na migrenę

Migrena jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych i bólowych, szacuje się bowiem, iż w zależności od regionu geograficznego jej rozpowszechnienie w populacji wynosi 4–20% [14]. Uzyskane na podstawie 302 badań z lat 1920–2015 wyniki metaanalizy wskazują, że rozpowszechnienie migreny w światowej populacji wynosi średnio 11,6%, a w Europie – 11,4% [19]. W Polsce przyjmuje się, że na migrenę cierpi około 10% społeczeństwa [5, 20]. Schorzenie to może występować u osób w każdym wieku, przy czym szczyt chorobowości przypada pomiędzy 30. a 50. rokiem życia [20]. Migrena trzykrotnie częściej dotyczy kobiet – szacowane rozpowszechnienie u kobiet wynosi 15–18%, a u mężczyzn ok. 6–8% [1, 5].

Zapadalność na migrenę w badaniach epidemiologicznych oceniana jest niezwykle rzadko, co wynika z faktu, iż chorzy na migrenę w momencie wystąpienia pierwszego napadu bardzo rzadko zgłaszają się po poradę lekarską [3]. W duńskim badaniu populacyjnym roczna zapadalność na migrenę wyniosła 8,1 na 1 000 osób i była sześciokrotnie wyższa wśród kobiet niż mężczyzn. U 90% osób

pierwszy napad migreny pojawia się przed 40. rokiem życia, natomiast zachorowania po 60. roku życia zdarzają się rzadko i stanowią zaledwie 3% wszystkich przypadków [5].

Chorobowość i zapadalność na migrenę przewlekłą

Rozpowszechnienie migreny przewlekłej jest znacznie rzadsze niż migreny epizodycznej, szacuje się bowiem, że migrena przewlekła stanowi około 7–8% wszystkich migren [1, 3]. Dostępne dane literaturowe wskazują, że migrena przewlekła występuje u około 0,9–2,2% światowej populacji [3], a chronifikacja migreny, tj. transformacja migreny epizodycznej w przewlekłą oszacowywana jest na ok. 2,5–4,6% na rok [5, 20]. Jak dotąd nie opublikowano szczegółowych danych dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na migrenę przewlekłą w Polsce. Polscy eksperci w dziedzinie leczenia migreny przewlekłej wskazują jednak, iż chorobowość migreny przewlekłej w populacji polskiej kształtuje się raczej na poziomie 0,9% niż 2,2%. Eksperci zauważają również, iż w oparciu o dostępne dane epidemiologiczne w grupie pacjentów z migreną przewlekłą prawidłowo postawione rozpoznanie ma około 60%, z czego tylko 38% podejmuje leczenie profilaktyczne [21]. Wyniki przeprowadzonego w 2019 r. badania ankietowego na grupie 51 neurologów wskazują, że każdy z nich miał pod opieką średnio pod opieką 42 pacjentów z migreną epizodyczną oraz 13 pacjentów z migreną przewlekłą, co stanowi 23% wszystkich pacjentów z migreną [22].

2.2.2. Epidemiologia z perspektywy społeczno-ekonomicznej

Występowanie migrenowego bólu głowy związane jest ze zdecydowanym obniżeniem jakości życia i głębokim upośledzeniem codziennego funkcjonowania. Choroba ta konsekwentnie znajduje się w pierwszej dziesiątce w rankingach najczęstszych przyczyn utraty lat życia spowodowanej niepełnosprawnością (YLD, *years lived with disability*), z czego na pierwszym miejscu wśród osób poniżej 50. roku życia [23]. Zgodnie z wynikami badania ankietowego, przeprowadzonego przez WHO ciężką migrenę oceniono jako jedną spośród przewlekłych chorób neurologicznych wywołujących największą niepełnosprawność, obok porażenia czterokończynowego, psychoz i otępienia [2]. Oznacza to, iż w ocenie WHO dzień z epizodem migrenowego bólu głowy powoduje niepełnosprawność porównywalną do występującej u pacjenta z porażeniem czterokończynowym [1]. Tym samym występowanie migreny związane jest z negatywnymi konsekwencjami dla pacjentów w sferze prywatnej i zawodowej. Mając na uwadze fakt, iż migrena w zdecydowanej większości dotyczy osób w wieku produkcyjnym, wywołana nią niepełnosprawność przekłada się na brak możliwości wykonywania pracy w trakcie trwania bólu, co związane jest ze stratami ekonomicznymi nie tylko dla samych pacjentów, ale również dla budżetu państwa oraz społeczeństwa.

Wpływ choroby na życie społeczne i zawodowe

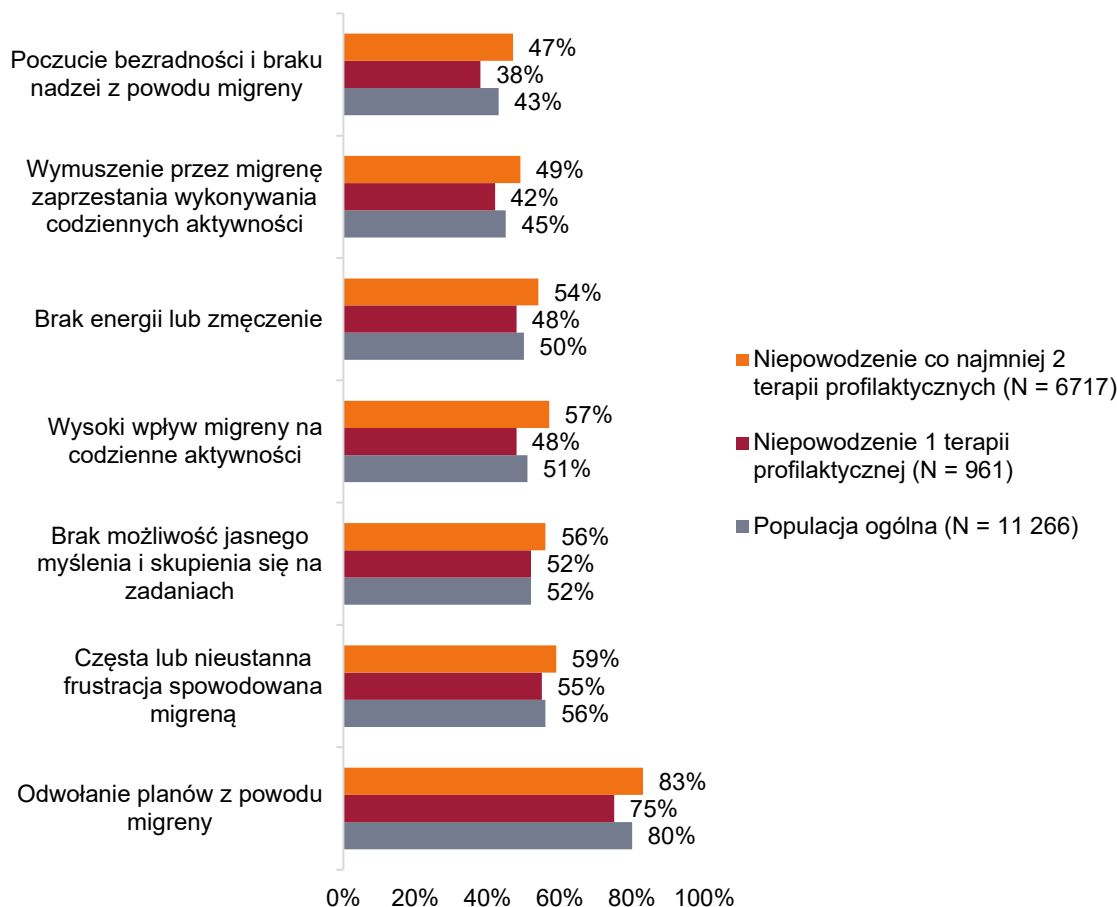
Na przełomie 2017 i 2018 roku przeprowadzono badanie „*My Migraine Voice*” na próbie ponad 11 tys. migreników z 31 krajów, w którym to twierdzono, że 85% pacjentów odczuwa przynajmniej jeden negatywny aspekt życia związany z migreną [23]. Ankietowani najczęściej wskazywali, że czują się

niezrozumiani przez innych (48%) i bezradni wobec choroby (39%), cierpią z powodu migreny na depresję (41%), a także mają wrażenie, że schorzenie kontroluje ich życie (39%). Wpływ migreny na życie prywatne, społeczne lub zawodowe zadeklarowało 87% ankietowanych, w tym 64% stwierdziło, że migrena rzutowała na związki z przyjaciółmi i rodziną. Negatywny wpływ migreny na relacje obserwowany był przede wszystkim jako ominięcie ważnych wydarzeń rodzinnych (52%), unikanie zobowiązań w relacjach partnerskich (50%), wpływ na życie seksualne (49%) oraz poczucie winy z powodu wpływu migreny na życie rodzinne (44%). Ponadto obecność schorzenia wymuszała na pacjentach konieczność uzyskania pomocy od innych osób. W ciągu 3 mies. poprzedzających wypełnienie ankiety, 61% pacjentów wymagało zewnętrznej pomocy w wykonywaniu czynności życiowych, w tym 86% prosiło o pomoc w codziennych sprawach życiowych (np. gotowanie, sprzątanie, zakupy), 66% w aspektach emocjonalnych (wsparcie, zrozumienie), natomiast 49% w aspektach medycznych (podanie lub zakup leków, transport do lekarza). Średnia czasu w ciągu ostatnich 3 mies., w trakcie których chorzy na migrenę wymagali pomocy wynosiła 12,8 dnia. Migrena powodowała również bezsenność u 83% ankietowanych.

W odniesieniu do życia zawodowego, 70% pacjentów deklaruowało wpływ migreny na życie zawodowe, w tym w szczególności obserwowano upośledzenie koncentracji w pracy (52%), nadmierną absencję w pracy (32%) oraz brak poważnego potraktowania schorzenia przez współpracowników (27%). Mimo faktu, iż 63% pracodawców było świadomych schorzenia pacjentów, zaledwie 18% pracowników zostało zaoferowane jakiegokolwiek wsparcie. W ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, 60% chorych opuściło ≥ 1 dzień w pracy z powodu migreny. Średnia liczba dni nieobecności w pracy wynosiła 4,5 dnia, natomiast liczba dni na zwolnieniu lekarskim 2,4 dni. Ponadto 48% pacjentów raportowało utratę produktywności w pracy. Należy jednak zauważyć, iż w badaniu uczestniczyli w większości pacjenci z migreną epizodyczną (<15 dni z bólem głowy w miesiącu), wobec powyższego u pacjentów z migreną przewlekłą można spodziewać się znacząco wyższych wartości prezenteizmu i absenteizmu. Należy również zauważyć, iż odsetek pacjentów raportujących negatywne skutki migreny w odniesieniu do aspektów emocjonalnych, konieczności uzyskiwania pomocy oraz utraty produktywności był istotnie statystycznie wyższy wśród pacjentów po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia profilaktycznego w porównaniu do chorych z brakiem skuteczności terapii I linii (Tabela 1) [23].

W przeprowadzonym w 2012 r. badaniu kwestionariuszowym „Migrena w Polsce” wykazano, że 80% polskich pacjentów rezygnuje ze swoich planów życiowych i zawodowych z powodu migreny [20]. Zgodnie z odpowiedziami ankietowanych neurologów w badaniu Domitri 2020, 22% pacjentów rozpoznaną migreną przewlekłą wymagało zwolnienia lekarskiego z powodu migreny, trwającego średnio 7 dni, podczas gdy w przypadku pacjentów z migreną epizodyczną zwolnienia potrzebowało 8%, a średnia długość nieobecności w pracy wynosiła 4 dni [22].

Wykres 1.
Odsetek pacjentów raportujący negatywne skutki migreny w zależności od liczby uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych [23]



Koszty pośrednie migreny

Brak możliwości świadczenia pracy w trakcie trwania napadów migrenowych przekładają się na wysokie koszty pośrednie. Oszacowane na 2010 r. roczne koszty pośrednie migreny w Europie wynosiły 14,3 biliona EUR, natomiast koszty absenteizmu w USA w 2003 r. – 12 bilionów USD [24, 25]. Analiza ekonomiczna z 2018 r. na podstawie danych szwedzkich i norweskich wskazuje, że wysokość kosztów zarówno bezpośrednich, jak i pośrednich ściśle zależy od liczby dni z bólem migrenowym. Zgodnie z uzyskanymi wynikami, koszty bezpośrednie migreny są 4–5-krotnie wyższe u pacjentów z migreną przewlekłą w porównaniu z pacjentami doświadczającymi <5 dni z bólem głowy w miesiącu, natomiast koszty pośrednie są wyższe 6–10 razy (Tabela 2). Ponadto należy również zauważyć, iż roczne koszty pośrednie pacjenta z migreną przewlekłą są około 10-krotnie wyższe (31,5–52,5 tys. EUR) niż koszty bezpośrednie związane ze wykorzystywaniem świadczeń opieki zdrowotnej i zakupem leków (4–5,3 tys. EUR) [26].

Wysokość kosztów pośrednich w Polsce została oszacowana na potrzeby przygotowanego przez Państwowy Zakład Higieny (PZH) [3]. Zgodnie z danymi z raportu, w 2017 r. udzielono 29 591

świadczeń w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z powodu migreny, których koszt wynosił blisko 7,2 mln zł. W 2017 r. migrena była przyczyną 2 428 hospitalizacji, co wiązało się z kosztem rzędu 3,6 mln zł. Koszty pośrednie związane z migreną były jednak znacząco wyższe – liczbę dni absencji chorobowej oszacowano na 95 088 dni, a łączne koszty absenteizmu z powodu migreny na blisko 31 mln zł. Z kolei całkowite koszty prezenteizmu zawierały się w przedziale 6,2–8,6 mld zł w 2017 r. W przeliczeniu na jednego pacjenta roczne koszty prezenteizmu były prawie 5-krotnie wyższe u osób chorujących na migrenę przewlekłą (10 225,14 zł) niż epizodyczną (2 149,22 zł) (Tabela 3) [3]. Należy zauważyć, iż koszty te można by znacząco zredukować zmniejszając liczbę dni z bólem głowy dzięki refundacji skutecznych i bezpiecznych leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej.

Tabela 2.
Wysokość rocznych kosztów bezpośrednich i pośrednich migreny na pacjenta w zależności od liczby dni z bólem na podstawie danych szwedzkich i norweskich [26]

Liczba dni z bólem głowy na mies.	Koszty bezpośrednie w EUR			Koszty pośrednie w EUR			Ogółem
	Opieka zdrowotna	Leki	Ogółem	Absenteizm	Prezenteizm	Utrata aktywności	
Migrena epizodyczna							
0–4	805	311	1 116	2 361	1 934	790	5 105
5–9	1 707	660	2 368	4 445	4 985	2 085	11 515
10–14	1 500	1 181	2 681	10 808	7 676	3 805	22 289
Migrena przewlekła							
15–24	2 312	1 697	4 009	15 312	11 172	4 994	31 478
25–31	2 942	2 370	5 311	36 686	9 401	6 434	52 521

Tabela 3.
Koszty pośrednie migreny w 2017 r. raportowane przez Państwowy Instytut Higieny [3]

Rodzaj migreny	Koszty bezpośrednie w PLN				Koszty pośrednie w PLN		
	Leki	AOS	Hospitalizacja	Ogółem	Absenteizm	Prezenteizm	Ogółem
Średnie roczne koszty w przeliczeniu na pacjenta							
Epizodyczna						2 149,22	
Przewlekła	573,72	1,72	1,01	576,45	12,34–13,58	10 225,14	2732,05–3412,05
Koszty ogółem w 2017 r.							
Epizodyczna	-	7 175 783,38	3 639 053,56	-	30 964 139,27	6 200 073 307,53	6 231 037 446,80
Przewlekła	-	-	-	-	-	-8 530 260 130,90	-8 561 224 270,17

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

Etiologia

Etiologia przewlekłej migreny nie została dotąd w pełni wyjaśniona. Do niedawna uważano, iż migrenowy ból głowy spowodowany jest rozszerzeniem naczyń krwionośnych mózgu, natomiast aura – skurczem naczyń. Teoria naczyniowa pochodzenia migreny uważana jest obecnie za mało prawdopodobną, a obserwowane zmiany naczyniowe w trakcie napadu migreny są epifenomenem wynikającym z niestabilności centralnego mechanizmu kontroli nerwowo-naczyniowej [5, 14, 15].

Dotychczasowy stan wiedzy sugeruje, że za migrenę odpowiadają dysfunkcje neuronalne w tzw. układzie trójdzielno-naczyniowym, w którego skład wchodzi układ naczyniowy mózgu, nerw trójdzielny i jego jądra w pniu mózgu oraz ośrodki korowe. Z uwagi na obserwowane częste rodzinne występowanie migreny wydaje się, że dysfunkcje te mają najpewniej podłoże genetyczne. Aczkolwiek jak w przypadku większości powszechnych chorób, genetyczne podstawy migreny są bardziej złożone niż chorób uwarunkowanych mutacjami jednogenowymi. Uważa się, że genotyp niektórych osób może sprawiać, że są one bardziej podatne na wystąpienie ataku migreny, w zależności od równowagi między pobudzeniem a hamowaniem na różnych poziomach układu nerwowego w odpowiedzi na czynniki środowiskowe [5, 14, 15]. Dotychczas z migreną zostały powiązane pewne subtelne nieprawidłowości w strukturze niektórych kanałów błonowych, rodzin receptorów oraz układów enzymatycznych. Zidentyfikowane do tej pory mutacje odnaleziono m.in. w genach *CACNA1A*, *ATP1A2*, *SCA1A*, *MTTL1* i *NOTCH3*, przy czym wszystkie one odnoszą się do tzw. migreny połowiczoporażnej, tj. w której charakterystycznym objawem aury migrenowej jest niedowład połowiczny [15].

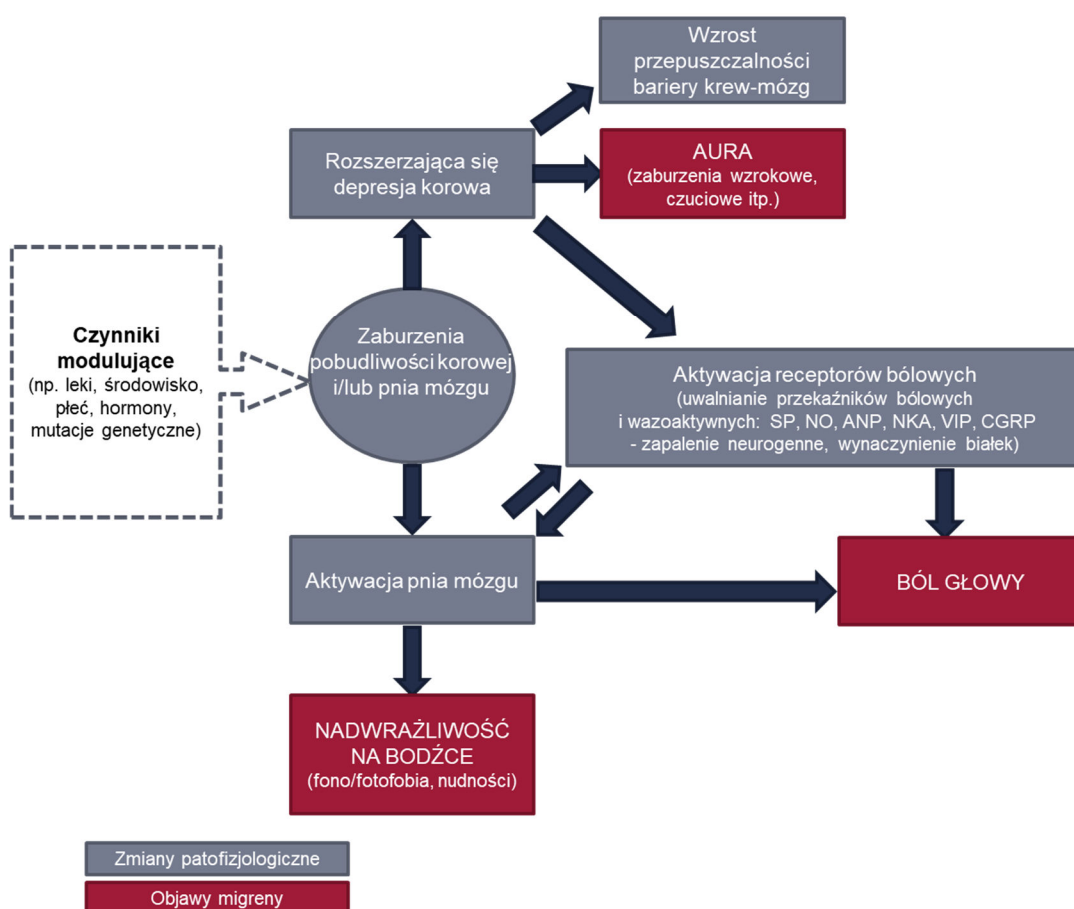
Patogeneza

Dokładny patomechanizm migreny nadal pozostaje niejasny, przy czym pod uwagę brane są głównie zmiany w aktywności neuronalnej, uzupełnione przez zmiany w transmisji neuroprzekaźników i neuromodulatorów, w tym przede wszystkim czynników naczyniowych i zapalnych. Za neuronalny generator napadu migreny uznaje się pobudzenie neuronów grzbietowej części mostu, a w szczególności jąder szwu, jąder nerwu trójdzielnego oraz substancji szarej okołowodociągowej. Wzmoczona pobudliwość ww. okolic prowadzi do nadmiernego uwalniania peptydów wazoaktywnych, takich jak: substancja P, peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*), oraz naczynioaktywny peptyd jelitowy (VIP, *vasoactive intestinal peptide*), przez zakończenia nerwowe nerwu trójdzielnego unerwiające wewnątrzczaszkowe naczynia krwionośne. W konsekwencji dochodzi do indukcji zapalenia neurogennego, skutkującego rozszerzeniem naczyń, wynaczynieniem białek osocza i nadwrażliwością naczyń na bodźce, co skutkuje zwrotnym odbieraniem fali tętna przez zakończenia nerwu trójdzielnego jako bodźca bólowego. Uważa się, że zapalenie neurogenne może prowadzić do uwrażliwienia (sensytyzacji) neuronów na bodźce bólowe, w wyniku którego dochodzi do obniżenia progu wrażliwości neuronów na bodźce, rozszerzenia ich pól recepcyjnych, a także

wzrostu siły odpowiedzi na nie. Sugeruje się, że obwodowa sensytyzacja pierwszorzędowych neuronów czuciowych oraz centralna sensytyzacja neuronów jądra nerwu trójdzielnego drugiego i wyższego rzędu mogą sprzyjać transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą [5, 14, 15].

W patofizjologii migreny obserwowane są również zaburzenia transmisji serotonergicznej i dopaminergicznej. Działanie serotoniny (5-HT, 5-hydroksytryptamina) na układ krwionośny poprzez receptory 5-HT₁ i 5-HT₂ polega na zężeniu dużych tętnic i żył, a także zwiększaniu przepuszczalności dla substancji obniżających próg wrażliwości dla nocyceptorów znajdujących się w przestrzeni okołonaczyniowej [5]. W obrazie migreny z aurą, charakterystyczne jest natomiast zjawisko rozszerzającej się depresji korowej (CSD, *cortical spreading depression*), polegające na występowaniu przesuwającej się fali depolaryzacji od okolicy potylicznej do okolicy czołowej, czego efektem są przemijające ogniskowe objawy neurologiczne, jak np. zaburzenia widzenia czy czucia, a także wzrost przepuszczalności bariery krew-mózg i aktywacja czuciowych włókien nerwu trójdzielnego. Ponadto w patogenezie migreny rolę wydaje się również odgrywać podwzgórze, w szczególności w odniesieniu do wywoływania objawów zapowiadających wystąpienie napadu migreny [5, 14, 15]. Podsumowanie najważniejszych informacji dotyczących patogenezy migreny przedstawiono na schemacie poniżej (Rysunek 1).

Rysunek 1.
Uproszczony schemat zdarzeń w migrenie [28]



SP – substancja P, NO – tlenek azotu, NKA – neurokinina A, ANP – przedsionkowy peptyd natriuretyczny

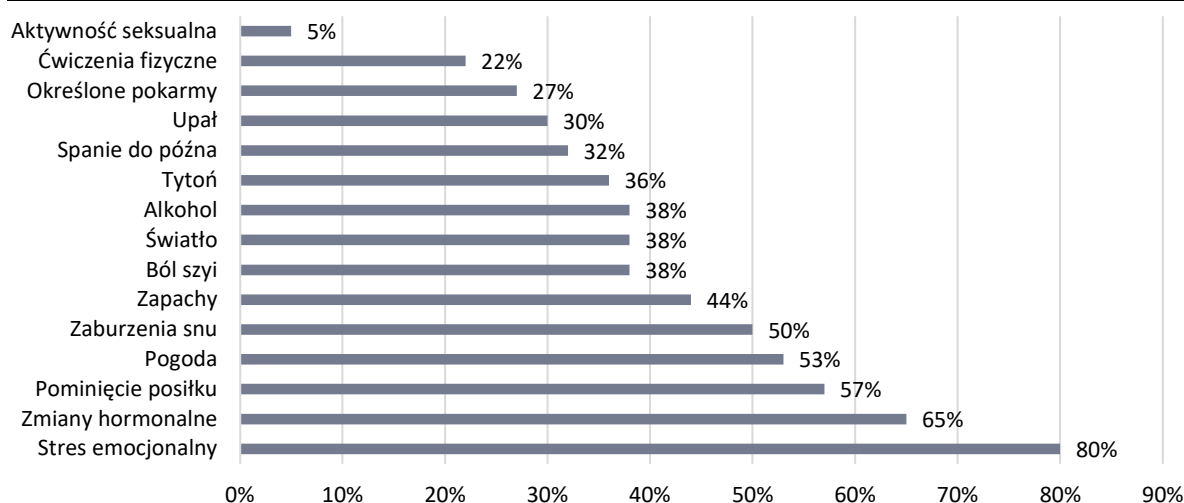
Czynniki ryzyka

Wśród najważniejszych czynników ryzyka sprzyjających rozwojowi migreny znajdują się przede wszystkim rodzinne występowanie migreny i płeć żeńska [5]. Do chwili obecnej zidentyfikowano również szereg czynników sprzyjających transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą, które mogą mieć charakter niemodyfikowalny lub modyfikowalny (Rysunek 2) [29]. Napady migreny mogą pojawiać się bez uchwytnej przyczyny lub być prowokowane przez różne czynniki środowiskowe (tzw. czynniki wyzwalające). Należą do nich m.in. stres lub odprężenie po stresie, zmiany hormonalne w trakcie cyklu miesięczkowego, niektóre pokarmy (np. czekolada, nabiał, alkohol, ostre przyprawy), pominięcia posiłków, niedobór snu lub zbyt długi sen, niektóre leki (np. histamina, estrogeny, ranitydyna, nitrogliceryna) oraz zmiany środowiskowe (gwałtowne zmiany pogody, intensywne bodźce świetlne lub zapachowe) [5]. Najczęściej raportowane przez pacjentów czynniki wyzwalające przedstawiono na wykresie poniżej (Wykres 2) [29].

Rysunek 2.
Zidentyfikowane czynniki ryzyka transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą [29]



Wykres 2.
Najczęstsze czynniki wyzwalające napad migrenowy raportowane przez pacjentów [29]



2.4. Rozpoznanie

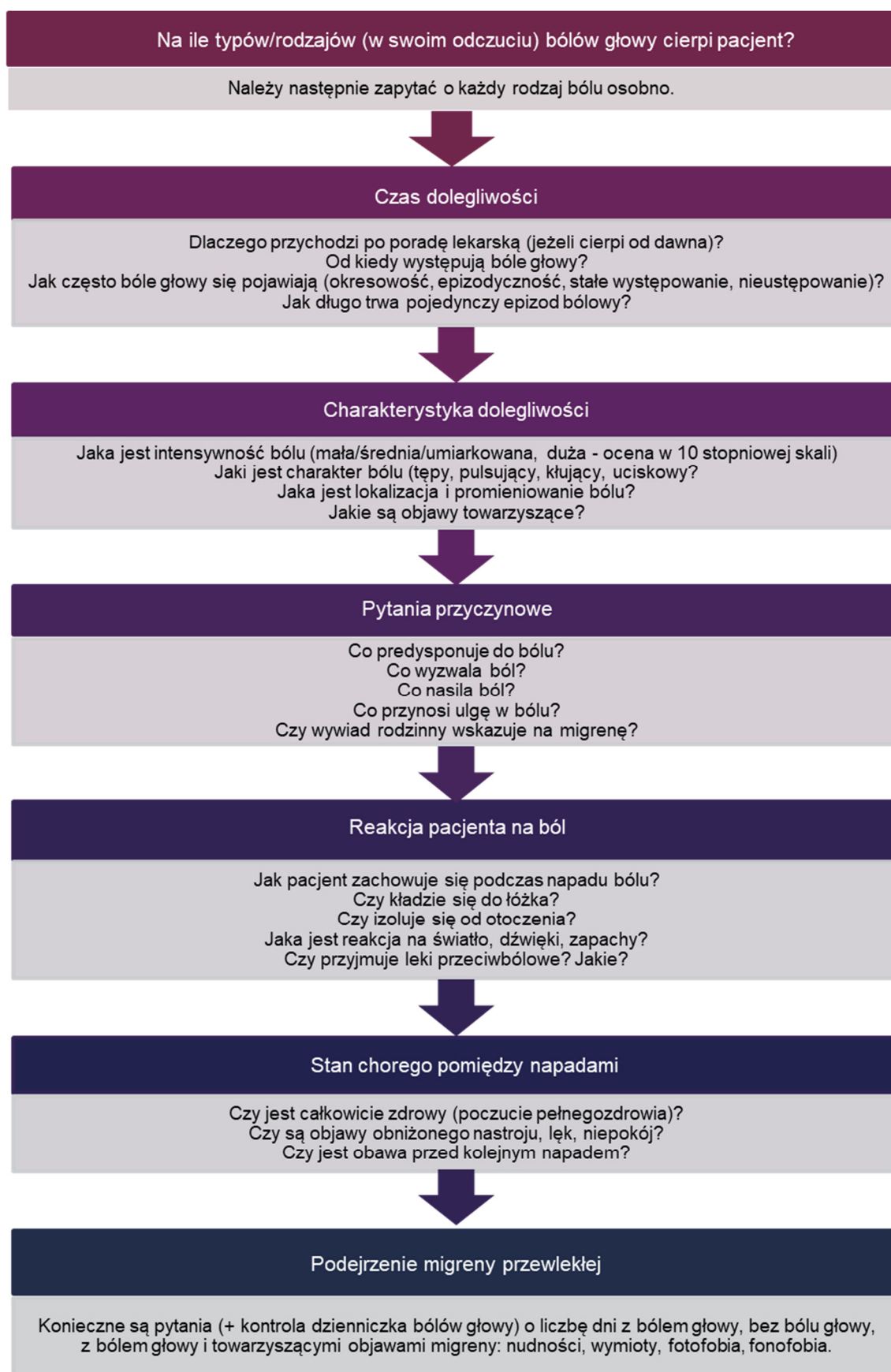
Obecnie nie istnieje żaden test diagnostyczny, umożliwiający zdiagnozowanie migreny przewlekłej, dlatego kluczowe znaczenie w postawieniu rozpoznania ma prawidłowo zebrany wywiad lekarski (Rysunek 3). Pomocnym narzędziem w zebraniu wyczerpującego wywiadu jest prowadzenie przez pacjenta dzienniczka, w którym odnotowuje on częstość, nasilenie oraz charakterystykę bólu, a także zastosowane leczenie (Rozdz. A.1, Tabela 13) [1, 30]. Obowiązujące kryteria rozpoznania migreny przewlekłej opisują kryteria ICHD-3 z 2018 r. (Rozdz. 2.1, Tabela 1) [16].

U pacjentów z typowym wywiadem migrenowym nie zachodzi konieczność wykonywania specjalistycznych badań, w tym badań obrazowych np. metodą rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej. Jest to spowodowane faktem, iż przeprowadzone neuroobrazowanie może prowadzić do wykrycia przypadkowych nieprawidłowości w strukturze mózgu, które nie wymagają żadnego leczenia, a stanowią źródło niepokoju u pacjentów. Tym samym pogłębiona diagnostyka różnicowa, obejmująca badania obrazowe oraz analizę płynu mózgowo-rdzeniowego, dedykowana jest wyłącznie dla chorych z bólami głowy, u których występują tak zwane objawy ostrzegawcze, jak np. objawy ogólnoustrojowe czy neurologiczne (Tabela 4) [1].

Tabela 4.
Objawy ostrzegawcze, w przypadku których wymagane jest poszerzenie diagnostyki bólu głowy [1]

Rodzaj objawu	Szczegóły
Ból	<ul style="list-style-type: none"> • postępujące pogarszanie się bólu • ból głowy wyzwalany wysiłkiem fizycznym • piorunujący ból głowy (nagły, silny ból osiagający maksymalne nasilenie w ciągu 5 min) • ból głowy wywołany próbą Valsalvy (kaszel, kichanie, napinanie mięśni brzucha) • ortostatyczny ból głowy (ból głowy przy zmianie postawy)
Inne objawy	<ul style="list-style-type: none"> • niewystępujący wcześniej ubytek neurologiczny lub objawy neurologiczne • zmiany osobowości • objawy ogólnoustrojowe (np. gorączka, zmniejszenie masy ciała, wysypka) • niewystępujące wcześniej upośledzenie funkcji poznawczych • obniżenie poziomu świadomości • objawy o brzymiokomórkowego zapalenia tętnic (brak tętna na tętnicy skroniowej, gorączka, chromanie żuchwy, polimialgia, zaburzenia widzenia, zmniejszenie masy ciała) • objawy podmiotowe lub przedmiotowe jaskry pierwotnie zamkniętego kąta
Choroby współtowarzyszące	<ul style="list-style-type: none"> • uraz głowy w ciągu uprzednich 3 mies. • nowotwór złośliwy w wywiadzie • upośledzenie odporności (np. zakażenie HIV, przyjmowanie leków immunosupresyjnych)

Rysunek 3.
Struktura wywiadu migrenowego [30]



2.5. Obraz kliniczny

Obraz kliniczny migreny cechuje się obecnością spontanicznego, nawracającego bólu głowy, który pojawia się napadowo i trwa zwykle od 4 do 72 h. Klasyczny ból migrenowy jest jednostronny i pulsujący, pogarsza się pod wpływem zwykłej aktywności fizycznej i towarzyszą mu nudności lub wymioty oraz nadwrażliwość na światło, dźwięki lub zapachy. W migrenie przewlekłej ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z czego ból o cechach migrenowych stanowi co najmniej 8 dni. W przypadku pozostałych dni ból ten może zatracać typowe cechy bólu migrenowego. W typowym napadzie migreny można wyróżnić cztery następujące po sobie fazy, tj. **fazę prodromalną, aurę, ból i fazę postdromalną** (Rysunek 4). Czas trwania poszczególnych faz jest zmienny, a jedna faza przechodzi płynnie w kolejną [5]. Zdarzają się jednak ataki, w których brak jest którejs z faz, w szczególności dotyczy to aury migrenowej, która występuje u ok. 25% pacjentów [15].

Rysunek 4.
Przebieg faz w napadzie migrenowym i ich charakterystyczne objawy [1, 5, 15]



2.6. Rokowanie

W większości przypadków migrena jest chorobą trwającą przez całe życie, a jej całkowite wyleczenie nie jest możliwe, przy czym zdarzają się dłuższe okresy remisji (np. w ciąży) [5, 17]. Transformacja migreny przewlekłej w postać epizodyczną następuje u 26–70% [29]. U niektórych chorych migrena może samoistnie całkowicie ustąpić, a najczęściej dotyczy to pacjentek w okresie menopauzy. Migrena należy do grona schorzeń niezagrażających życiu i niepowodujących trwałego kalectwa. Wyjątek stanowią jedynie kobiety z migreną z aurą, przyjmujące jednocześnie dwuskładnikowe

doustne środki antykoncepcyjne, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia udaru mózgu, mogącego prowadzić do zgonu lub trwałego uszczerbku neurologicznego [17]. Migrena jest jednak chorobą silnie pogarszającą komfort i jakość życia, natomiast jej prawidłowe leczenie, mające na celu zmniejszenie częstości i nasilenia napadów, umożliwia choremu prowadzenie względnie normalnego trybu życia [5]. Należy jednak zauważyć, iż większość polskich pacjentów nie korzysta ze stałej i specjalistycznej opieki lekarskiej, co negatywnie wpływa na jakość i skuteczność ich leczenia [5]. W szczególności może to prowadzić do nadużywania przez pacjentów doraźnych leków przeciwbólowych i występowania polekowego bólu głowy, definiowanego jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, co związane jest z regularnym używaniem środków przeciwbólowych przez dłużej niż 3 mies. (NLPZ: ≥ 15 dni/mies. i/lub tryptany, opioidy, pochodne sporyszu: ≥ 10 dni/mies.) [30].

2.7. Leczenie

Celem leczenia chorych na migrenę jest przede wszystkim zwalczenie lub złagodzenie bólu oraz ewentualnych objawów towarzyszących, jak nudności i wymioty oraz zapobieganie nawrotom dolegliwości bólowych. W związku z powyższym leczenie migreny można podzielić na **leczenie przeciwbólowe**, którego celem jest przerwanie napadu bólowego oraz **leczenie profilaktyczne**, zapobiegające występowaniu lub zmniejszające częstość występowania i nasilenia ataków migrenowych [5, 17]. Istotnym elementem postępowania terapeutycznego w migrenie jest edukacja pacjenta. Lekarz prowadzący powinien pomóc zidentyfikować choremu czynniki wyzwalające lub zaostrzające przebieg migreny oraz zachęcić go do modyfikacji stylu życia [5, 17].

Leczenie przeciwbólowe

W przerywaniu napadu migreny o łagodnym nasileniu stosowane są przede wszystkim aspiryna, paracetamol lub inne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ, np. naproksen, ketoprofen). Rodzaj leku dobiera się indywidualnie, przy czym dla skuteczności leczenia istotne jest, aby pacjent przyjął lek jak najszybciej po rozpoczęciu napadu i w odpowiednio dużej dawce. W przypadku umiarkowanych i silnych bólów, niepoddających się leczeniu NLPZ stosuje się alkaloidy sporyszu i jego pochodne (ergotamina, dihydroergotamina) lub tryptany (np. sumatryptan) uznawane za najskuteczniejszą grupę leków w przerywaniu silnych napadów migreny. Obecnie tryptany dostępne są w różnych postaciach farmaceutycznych, w tym tabletek, czopków, roztworów do wstrzyknięć oraz preparatów donosowych. Należy jednak zauważyć, iż zarówno nadużywanie pochodnych sporyszu, jak i tryptanów wiąże się z ryzykiem występowania polekowego bólu głowy, stąd nie nadają się one do ciągłego stosowania, zwłaszcza u pacjentów z migreną przewlekłą. U pacjentów z tzw. stanem migrenowym, tj. bólem trwającym >72 h konieczna bywa niekiedy hospitalizacja, w trakcie której podawane są neuroleptyki i sterydy (Tabela 5) [5, 17].

Leczenie profilaktyczne

Profilaktykę przeciwmigrenową należy rozważać przede wszystkim u pacjentów, u których migrena występuje częściej niż 4 dni w miesiącu, a także wówczas gdy napady powodują dużą niepełnosprawność; występują przeciwwskazania do stosowania leków przerywających napady lub ich stosowanie jest nieskuteczne lub u pacjenta konieczne jest zwiększenie dawek leków przerywających napady [31].

W doustnym leczeniu profilaktycznym wykorzystuje się leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, β -blokery oraz antagonistów kanału wapniowego. Leczenie profilaktyczne powinno trwać co najmniej 3 mies., natomiast w większości przypadków optymalny czas trwania leczenia wynosi pół roku. Szacuje się, że postępowanie profilaktyczne dłuższe niż 2 lata wymagane jest zaledwie u 15% pacjentów. Dobór rodzaju leku uzależniony jest od rodzaju migreny (epizodyczna, miesięczkowa, przewlekła) [5]. Spośród doustnych leków profilaktycznych, w przypadku migreny przewlekłej możliwe jest zastosowanie: kwasu walproinowego, topiramatu oraz amitryptyliny (Tabela 5). Skuteczność innych doustnych terapii w leczeniu migreny przewlekłej nie została udokumentowana [17]. W leczeniu migreny przewlekłej zastosowanie znajdują ponadto iniekcje toksyną botulinową typu A, których skuteczność została udowodniona w dużych badaniach klinicznych, a następnie potwierdzona w rzeczywistej praktyce klinicznej, w odniesieniu do zmniejszenia liczby dni z bólem głowy średnio o 7-15 dni względem wartości wyjściowej. Iniekcje toksyną botulinową cechują się również znacznie korzystniejszym profilem bezpieczeństwa niż leki doustne, dlatego mogą być stosowane również u pacjentów z otyłością, depresją oraz u kobiet w wieku rozrodczym [7–11, 13]. Nowością w profilaktyce migreny są opracowane w ostatnich latach przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab) oraz jego receptorowi (erenumab). Leki te podawane są podskórnie raz w miesiącu lub raz na 3 miesiące (w zależności od preparatu), przy czym ze względu na krótki czas od ich rejestracji na razie brak jest długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa ich stosowania [17].

W profilaktycznym leczeniu migreny zastosowanie znajdują również metody nefarmakologiczne, takie jak przezskórna stymulacja nerwów nadoczodołowych (urządzenie Cefaly®), nieinwazyjna stymulacja nerwu błędnego, przezczaszkowa stymulacja magnetyczna. Metody te można stosować w połączeniu z farmakoterapią lub niezależnie od niej. Uzupełniające techniki wspomagające profilaktykę migreny mogą obejmować również treningi relaksacyjne, terapię poznawczo-behawioralną, akupunkturę i akupresurę, a także suplementację elektrolitów i witamin (magnez, pirydoksyna, ryboflawina) [17].

Tabela 5.
Farmakologiczne sposoby leczenia migreny w zależności od rodzaju bólu migrenowego [12, 17]

Rodzaj bólu migrenowego	Szczegóły
Leczenie przeciwbólowe	
Łagodny/umiarkowany	<ul style="list-style-type: none"> doustne niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), w tym kwas acetylosalicylowy, paracetamol oraz preparaty złożone zawierające w składzie kofeinę lub ergotaminę
Umiarkowany/silny	<ul style="list-style-type: none"> agoniści receptora 5-HT₁ (tryptany): almotryptan, eletryptan, frowatryptan, naratryptan, ryzatryptan, sumatryptan, zolmitryptan

Rodzaj bólu migrenowego	Szczegóły
	<ul style="list-style-type: none"> • dihydroergotamina, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań dla stosowania tryptanów • metoklopramid jako lek przeciwwymiotny
Stan migrenowy	<ul style="list-style-type: none"> • metoklopramid lub tietylperazyna • sumatryptan • deksametazon
Leczenie profilaktyczne	
Epizodyczny	<p>Leczenie pierwszego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • β-blokery: metoprolol, propranolol • antagoniści wapnia: flunarazyna • leki przeciwpadaczkowe: kwas walproinowy, topiramát • przeciwciała monoklonalne anty-CGRP: erenumab, fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab <p>Leczenie drugiego wyboru:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, wenlafaksyna • β-blokery: bisoprolol • NLPZ: naproksen
Miesięczkowy	<ul style="list-style-type: none"> • naproksen lub naratryptan lub frowatryptan lub estrogenowa terapia zastępcza
Przewlekły	<ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwpadaczkowe: topiramát, kwas walproinowy • toksyna botulinowa typu A (Botox®) • leki przeciwdepresyjne: amitryptylina • przeciwciała anty-CGRP: erenumab, fremanezumab, eptinezumab, galkanezumab

Wyróżnieniem oznaczono leczenie u pacjentów z przewlekłą migreną.

2.8. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia

Ocena skuteczności leczenia w migrenie przewlekłej oparta jest przede wszystkim o subiektywną ocenę dolegliwości bólowych przez pacjentów. Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy z 2018 r. (IHS, *International Headache Society*) dla prowadzenia badań klinicznych w zakresie terapii profilaktycznych w migrenie przewlekłej u dorosłych, jako pierwszorzędowy punktem końcowym powinien być uwzględniony jeden z poniższych punktów, a pozostałe powinny być traktowane jako drugorzędowe mierniki efektów zdrowotnych:

- **zmiana liczby dni z migreną**, definiowana jako zmiana liczba dni z bólem głowy spełniającym kryteria ICHD-3 dla rozpoznania migreny bez aury (kryteria C-D) lub z aurą (B-C) lub kryteria prawdopodobnej migreny lub skutecznie leczonych tryptanami, ergotaminą lub innymi doraźnymi lekami przeciwbólowymi specyficznymi dla migreny;
- **zmiana liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy**, definiowana jako liczba dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy, trwającym co najmniej 4 h lub skutecznie leczonym doraźnymi środkami przeciwbólowymi;
- **odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie**, definiowany zwykle jako odsetek pacjentów ze zmniejszeniem liczby dni z migrenowym bólem głowy lub umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy o co najmniej 50%, przy czym zastosowanie innego odsetka, np. 30%, 75% lub 100% jest również akceptowalne [32].

Ocena ww. punktów końcowych powinna odbywać się w oparciu o informacje zawarte w dzienniczku pacjenta i być przeprowadzona po minimum 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia. W badaniach klinicznych

dla terapii profilaktycznych w przewlekłej migrenie możliwa jest również ocena innych drugorzędowych punktów końcowych związanych z:

- **bólem głowy:** np. nasilenie migreny, nasilenie bólów głowy, skumulowana liczba godzin z bólem głowy, odsetek pacjentów ze zmianą przewlekłej migreny na epizodyczną, liczba dni wolnych od bólu lub objawów;
- **doraźnym leczeniem przeciwbólowym:** np. zużycie leków przeciwbólowych, odsetek pacjentów zaprzestających nadużywania leków przeciwbólowych;
- **nasileniem depresji/lęku:** z wykorzystaniem kwestionariuszy takich, jak: PHQ-9 (*Patient Health Questionnaire*), BDI (*Beck Depression Inventory*), HADS (*Hospital Anxiety and Depression Scale*), STA-I (*State-trait Anxiety Inventory*), GAD (*Generalized Anxiety Disorder*);
- **jakością życia:** z wykorzystaniem kwestionariuszy takich, jak: MSQ (*Migraine-Specific Quality of Life*), HIT-6 (*Headache Impact Test*), MIDAS (*Migraine Disability Assessment*), EQ-5D (*EuroQoL – 5 Dimension Questionnaire*), SF-36 (*Short Form – 36 Item Health Survey*), PGIC (*Patient Global Impression of Change*), FIS (*Functional Impairment Scale*), MFIQ (*Migraine Functional Impact Questionnaire*) [32].

Ocena bezpieczeństwa w badaniach dla profilaktyki przewlekłej migreny powinna być prowadzona zgodnie z zaleceniami lokalnych komisji bioetycznych, wytycznymi odpowiednich agencji regulatorowych oraz Dobrą Praktyką Klinikzną (*Good Clinical Practice*). Dopuszczalne metody raportowania zdarzeń niepożądanych obejmują spontaniczne zgłoszenia, pytania otwarte i bezpośredni wywiad. Zdarzenia niepożądane należy zgłaszać odrębnie dla leczenia aktywnego oraz placebo [32].

Główne badania kliniczne dla toksyny botulinowej typu A w migrenie przewlekłej (PREEMPT 1 i 2) zostały przeprowadzone przed publikacją wytycznych IHS 2018 oraz aktualizacją klasyfikacji migren wg ICHD, przy czym oceniane punkty końcowe w badaniach PREEMPT były zasadniczo zgodne z wcześniejszą wersją wytycznych IHS z 2008 r. [33]. Pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniach rejestracyjnych dla toksyny botulinowej typu A była częstość epizodów bólu głowy, natomiast drugorzędowe punkty końcowe obejmowały m.in. liczbę dni z bólem głowy, liczbę dni i epizodów z migrenowym bólem głowy, zużycie doraźnych leków przeciwbólowych oraz jakość życia mierzoną kwestionariuszami HIT-6 i MSQ [34, 35].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania baz informacji medycznej i stron internetowych towarzystw i organizacji, zajmujących się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej w zakresie neurologii oraz leczenia bólów głowy, zidentyfikowano łącznie 6 dokumentów opublikowanych w latach 2018–2020, dotyczących zaleceń postępowania u pacjentów z przewlekłą migreną (Tabela 6). Z uwagi na zakres niniejszej analizy w poniższym rozdziale skupiono się na rekomendacjach dotyczących leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.

Tabela 6.
Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej migreny

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok	Ref.
Polskie Towarzystwo Bólów Głowy (PTBG)	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w migrenie	2019	[30]
Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTBG/PTN)	Zalecenia postępowania terapeutycznego w migrenie przewlekłej	2018	[12]
European Headache Federation (EHF)	Zalecenia dotyczące stosowania toksyny botulinowej w przewlekłej migrenie	2018	[13]
	Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w bólach głowy	2020	[36]
American Headache Society (AHS)	Zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentów z migreną	2018	[37]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania terapeutycznego u pacjentów z migreną	2020	[38]

Leczenie migreny przewlekłej

Zgodnie z wytycznymi EHF 2020, leczenie migreny przewlekłej stanowi duże wyzwanie, a ogólne zasady postępowania wskazują na konieczność odpowiedniej edukacji pacjenta w odniesieniu do przyczyn i czynników ryzyka migreny przewlekłej, zapewniania pacjentowi odpowiedniej opieki medycznej i opieki psychologicznej, a także leczenia chorób współistniejących. Lekarz prowadzący powinien również rozpoznać czy u pacjenta współwystępuje nadużywanie leków przeciwbólowych, a jeśli tak to powinno to zostać uwzględnione w planie leczenia [36]. Należy bowiem zauważyć, iż prawie codzienne podawanie leków przeciwbólowych może sprzyjać chronifikacji bólów głowy i utrudniać postawienie rozpoznania migreny przewlekłej. Dlatego też w pierwszej kolejności zaleca się ograniczenie lub nawet zaprzestanie stosowania doraźnych leków przeciwbólowych na rzecz jak najskuteczniejszego postępowania profilaktycznego [28]. Nadużywanie leków przeciwbólowych oraz obecność polekowego bólu głowy, nawet przy braku możliwości odstawienia, nie stanowi jednak przeciwwskazania do rozpoczęcia leczenia profilaktycznego [12, 30]. W przypadku prawidłowej kontroli zużycia analgetyków, leczenie doraźne napadów nie różni się zasadniczo od stosowanego w migrenie epizodycznej i może obejmować podawanie NLPZ, pochodnych sporyszu i tryptanów [12].

W profilaktyce migreny przewlekłej, obowiązujące polskie wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie: **kwasu walproinowego, topiramatu, amitryptyliny, toksyny botulinowej typu A** oraz przeciwciała anty-CGRP – **erenumabu** (Tabela 7) [12, 30]. Inne przeciwciała z grupy CGRP, takie jak **fremanezumab** i **galkanezumab** w momencie publikacji wytycznych nie były zarejestrowane w Polsce, stąd nie były ujęte w zaleceniach. Ich użycie w profilaktyce migreny przewlekłej jest jednak rekomendowane przez najbardziej aktualne wytyczne europejskie (EHF 2020, NICE 2020) oraz amerykańskie (AHS 2018) [36–38]. Zgodnie z wytycznymi polskimi, inne opcje terapeutyczne, stosowane głównie w migrenie epizodycznej takie jak np. β -blokery (metoprolol, propranolol, bisoprolol), anatagoniści wapnia (flunarazyna) i inne (naproksen, aspiryna, gabapentyna, magnez ryboflawina, koenzym Q10) nie są rekomendowane do stosowania w profilaktyce migreny przewlekłej, ze względu na brak udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu [12, 30].

Zgodnie z wytycznymi AHS 2018 leczenie doustnymi lekami profilaktycznymi należy rozpoczynać od niskich dawek, a następnie stopniowo je zwiększać w celu ustalenia dawki terapeutycznej, którą należy podawać przez minimum 8 tyg. Jeżeli skuteczność leczenia po tym okresie jest niewystarczająca zalecana jest zmiana leku profilaktycznego. W przypadku dalszej kontynuacji leczenia, maksymalny efekt terapeutyczny obserwuje się pomiędzy 6 a 12 mies. leczenia [37].

Szczegółowe rekomendacje dotyczące stosowania toksyny botulinowej opisują wytyczne EHF 2018, zgodnie z którymi **toksyna botulinowa typu A jest zalecaną opcją profilaktyczną po niepowodzeniu 2–3 linii leczenia profilaktycznego** lub wcześniej, jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania doustnych leków profilaktycznych lub jest ono nietolerowane [13, 38]. Należy bowiem zauważyć, iż niektóre z ww. doustnych leków profilaktycznych nie mogą być stosowane u pacjentów z otyłością (amitryptylina) lub depresją (topiramat), lub istnieje duże ryzyko teratogennego działania na płód u kobiet w wieku rozrodczym (topiramat, kwas walproinowy), przy dodatkowym zmniejszeniu skuteczności antykoncepcji hormonalnej (topiramat) [38]. Ponadto leki te mogą wywoływać szereg poważnych działań niepożądanych, takich jak zaburzenia koncentracji i uwagi, senność (topiramat, amitryptylina), wypadanie włosów, drżenie rąk (kwas walproinowy), drętwienie kończyn (topiramat) lub zaburzenia rytmu serca (amitryptylina) [12, 13, 30]. Przed rozpoczęciem terapii toksyną botulinową preferowane jest zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych i detoksyfikacja, jeżeli jednak nie jest to możliwe, leczenie profilaktyczne można rozpocząć przed odwykiem [12, 13, 30]. Jedynie wytyczne NICE wskazują na konieczność zaprzestania nadużywania leków przed rozpoczęciem terapii [38].

Dawkowanie toksyny botulinowej typu A powinno być zgodne z badaniem rejestracyjnym (PREEMPT), tj. 155–195 j. podawane co 12 tyg. w 31–39 punktów siedmiu okolic głowy i szyi, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [12, 13, 30]. Pierwsza ocena skuteczności terapii powinna nastąpić po 2–3 cyklach leczenia. Leczenie powinno być kontynuowane, jeżeli w tym okresie nastąpiło zmniejszenie liczby dni z bólem o co najmniej 30% na miesiąc [13, 38]. Kolejne oceny należy przeprowadzać w okresie 4 tyg. przed i 4 tyg. po podaniu toksyny. Leczenie profilaktyczne należy zakończyć u pacjentów, u których liczbę dni z bólem głowy zredukowano do mniej niż 10 dni na

miesiąc i stan ten utrzymuje się przez 3 kolejne miesiące. Po zakończeniu leczenia pacjent powinien być oceniany co 4–5 miesięcy w celu potwierdzenia braku nawrotu migreny przewlekłej [13].

Zgodnie ze stanowiskiem AHS 2018 przeciwciała anty-CGRP w migrenie przewlekłej należy zastosować w przypadku:

- nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi po 6-tygodniowej próbie leczenia z wykorzystaniem przynajmniej 2 z poniższych leków: topiramát, kwas walproinowy, β -bloker (metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol), trójcykliczny antydepresant (amitryptylina, nortryptylina), inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny/noradrenaliny (wenlafaksyna, duloksetyna) lub inny lek o udowodnionej skuteczności lub prawdopodobnej skuteczności wymieniany przez wytyczne AHS LUB
- nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi po co najmniej 2 cyklach leczenia toksyną botulinową typu A [37].

Również wytyczne NICE 2020 zalecają stosowanie fremanezumabu w migrenie przewlekłej pod warunkiem niepowodzenia co najmniej 3 linii terapeutycznych [38]. Wydaje się zatem, że przeciwciała anty-CGRP będą stosowane u większości pacjentów dopiero po toksynie botulinowej.

Polskie wytyczne wymieniają również szereg metod nefarmakologicznych (biofeedback, terapie relaksacyjne, fizjoterapia, akupunktura i inne) możliwe do zastosowania samodzielnie lub uzupełniająco, przy czym nie są to opcje zalecane, z uwagi na brak udowodnionej skuteczności. Rekomendowaną terapią pozafarmakologiczną przez polskie wytyczne jest stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych [12, 30]. Z kolei wytyczne AHS 2018 wskazują, iż leczenie pozafarmakologiczne można rozważyć w przypadku preferencji do leczenia pozafarmakologicznego, niewystarczającej odpowiedzi na dostępne leczenie farmakologiczne, w okresie ciąży lub jej planowania, lub karmienia piersią [37].

Tabela 7.
Podsumowanie opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce migreny przewlekłej

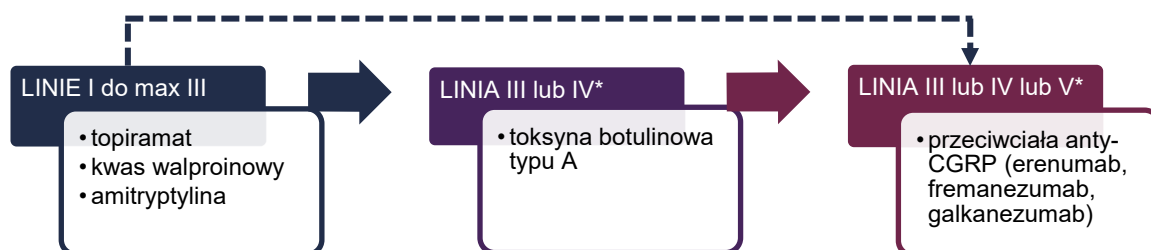
Terapia	Dawkowanie	PTBG 2018	PTBG/PTN 2019	EHF 2020	AHS 2018	NICE 2020
Kwas walproinowy	500-1500 mg/dobę	TAK	TAK	-	TAK	-
Topiramát	25–200 mg/dobę	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Amitryptylina	50–150 mg/dobę	TAK	TAK	-	TAK	TAK
BTX	150-195 j. co 12 tyg.	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Erenumab	70–140 mg/mies.	-	TAK	TAK	-	-
Fremanezumab	225 mg/mies. lub 675 mg co 3 mies.	-	-	TAK	-	TAK
Galkanezumab	240 mg w 1. mies., potem 120 mg/mies.	-	-	TAK	-	-
β-bloker	różne	NIE	NIE	-	TAK	TAK
Rybawiryna	bd	-	-	-	-	TAK

Zalecane: Niezalecane; Zalecane przy czym nie określono czy chodzi o migrenę przewlekłą czy epizodyczną.

W zestawieniu ujęto opcje terapeutyczne zalecane przez co najmniej jedno wytyczne. W zestawieniu nie ujęto wytycznych EHF z 2018 r., z uwagi na fakt, że dotyczyły one wyłącznie szczegółów dla stosowania BTX.

Podsumowanie

- W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie: doustnych leków profilaktycznych (topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina), toksyny botulinowej typu A oraz przeciwciał anti-CGRP.
- Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana po niepowodzeniu 2–3 doustnych terapii profilaktycznych lub w przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania.
- Przeciwciała anti-CGRP są rekomendowane do stosowania po niepowodzeniu co najmniej 2 doustnych terapii profilaktycznych lub po niepowodzeniu leczenia toksyną botulinową lub w przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania.
- Leczenie niefarmakologiczne należy rozważać przede wszystkim u chorych preferujących ten rodzaj leczenia, nieodpowiadających na leczenie farmakologiczne lub z przeciwwskazaniami do jego stosowania oraz można je stosować uzupełniająco do metod farmakologicznych, przy czym są to głównie opcje o nieudowodnionej skuteczności.
- W dalszych częściach analizy będą rozważane wyłącznie farmakologiczne terapie profilaktyczne, zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej w migrenie przewlekłej.



*Lub wcześniej, jeżeli stosowanie doustnych leków profilaktycznych było źle tolerowane lub przeciwwskazane.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny

Spośród opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu migreny przewlekłej, wskazanie rejestracyjne w profilaktyce migreny posiadają: **toksyna botulinowa typu A (Botox®)**, **topiramát**, **amitryptylina** oraz przeciwciała anty-CGRP: **erenumab**, **fremanzeumb** oraz **galakanezumab**. Aktualnie ze środków publicznych w leczeniu migreny przewlekłej finansowana jest wyłącznie **amitryptylina** w ramach listy otwartej (WLR A), pozostałe opcje nie są refundowane. Należy jednak zauważyć, iż miesięczny koszt terapii topiramatem oraz kwasem walproinowym jest stosunkowo niski, wobec czego pacjenci najpewniej finansują powyższe terapie ze środków własnych. Koszty terapii z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A oraz przeciwciał anty-CGRP są wielokrotnie wyższe, wobec czego ich brak refundacji jest równoznaczny z poważnym ograniczeniem dostępności. Oznacza to, iż u pacjentów z migreną przewlekłą, u których doszło do niepowodzenia 3 linii leczenia: kwasem walproinowym, topiramatem i amitryptyliną lub terapie te są źle tolerowane lub przeciwwskazane, **brak jest leczenia finansowanego ze środków publicznych**. Podsumowanie statusu rejestracyjnego przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8), natomiast szczegóły zaprezentowano w Aneksie (Rozdz. A.2).

Tabela 8.
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w migrenie przewlekłej [6, 39, 40]

Substancja czynna	Rejestracja w migrenie	Refundacja w migrenie	Refundowane preparaty	Miesięczny koszt terapii na pacjenta
Toksyna botulinowa typu A	TAK	NIE	-	760,94 zł
Topiramát	TAK	NIE	-	46,30 zł
Kwas walproinowy	NIE	NIE	-	30,89 zł
Amitryptylina	TAK	TAK (WLR A)	Amitryptylinum VP	28,12 zł ^a
Erenumab	TAK	NIE	-	2 174,11 zł
Fremanezumab	TAK	NIE	-	2 720,00 zł
Galkanezumab	TAK	NIE	-	2 425,14 zł ^b
Eptinezumab	Brak rejestracji na terenie UE			

a) Łączny koszt z perspektywy NFZ i pacjenta 32,50 zł.

b) Ze względu na brak danych polskich, koszt oszacowany w oparciu o cenę leku zamieszczoną na stronie Drugs.com.

4.2. Rekomendacje finansowe

W celu przedstawienia stanowisk agencji HTA w odniesieniu do zasadności finansowania terapii toksyną botulinową typu w populacji docelowej przeszukano strony internetowe agencji działających na terenie Polski (AOTMiT), Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Kanady (CADTH) i Francji (HAS). Do chwili obecnej wnioskowana interwencja była przedmiotem oceny we wszystkich agencjach HTA, za wyjątkiem HAS. Wszystkie pozostałe zagraniczne agencje HTA wydały pozytywne rekomendacje preparatu Botox® w leczeniu dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą, a refundację zawężono do pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 linii leczenia z wykorzystaniem doustnych leków profilaktycznych. Szczegółowe kryteria refundacji preparatu Botox® przedstawiono poniżej (Tabela 9).

Toksyna botulinowa typu A była również w 2013 r. przedmiotem oceny przez AOTMiT we wskazaniu obejmującym leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów. W przeciwieństwie do innych agencji HTA, wydano wówczas negatywną rekomendację, uzasadniając ją m.in. niewielką efektywnością kliniczną preparatu w porównaniu z placebo oraz nieprecyzyjnie zdefiniowanymi kryteriami włączenia do programu lekowego [41]. Należy jednak zauważyć, iż w diagnoza migreny przewlekłej opiera się wyłącznie o przeprowadzony wywiad z pacjentem dotyczący charakterystyki subiektywnych dolegliwości bólowych pacjenta i **brak jest obiektywnego testu diagnostycznego dedykowanego postawieniu rozpoznania**. Tym samym również kryteria włączenia do programu muszą się opierać o prawidłowo przeprowadzony wywiad z pacjentem oraz kompletną dokumentację medyczną dotyczącą dotychczasowych prób terapeutycznych. Obecnie przedłożony do Ministerstwa Zdrowia program lekowy jest spójny z kryteriami refundacji obowiązującymi na świecie.

W odniesieniu do sformułowanego zarzutu dotyczącego niskiej skuteczności względnej terapii, należy zauważyć, iż poprzedni wniosek opierał się o wstępne wyniki badań rejestracyjnych dla toksyny botulinowej typu A. Od tego momentu opublikowane zostały zarówno dodatkowe dane dla badań randomizowanych, jak również szereg badań pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzające wysoką skuteczność terapeutyczną wnioskowanej interwencji.

Tabela 9.
Rekomendacje wybranych agencji HTA w sprawie finansowania BTX w przewlekłej migrenie

Agencja	Rok	Rekomendacja	Szczegóły
AOTMiT [41]	2014	Negatywna	Negatywną rekomendację uzasadniono niewielką efektywnością kliniczną wnioskowanej interwencji (zmniejszenie czasu trwania bólu o 2–3 dni względem placebo, brak różnic w niektórych punktach końcowych), mało precyzyjnymi kryteriami kwalifikacji do proponowanego programu lekowego, uniemożliwiającymi ściśle określenie populacji docelowej, subiektywnym charakterem kryteriów włączenia opierających się na ocenie pacjenta oraz brakiem opisu dawkowania w ChPL dla pacjentów w podeszłym oraz nieprecyzyjnym instrumentem podziału ryzyka.
NICE [42]	2012	Pozytywna	Kryteria refundacji: Profilaktyka bólów głowy u dorosłych z migreną przewlekłą (ból głowy występujący ≥ 15 dni w miesiącu, w tym ≥ 8 dni z migreną) po niepowodzeniu terapii ≥ 3 wcześniejszymi doustnymi lekami (nadużywanie leków wymaga odpowiedniej kontroli). Terapię należy przerwać: <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku braku odpowiedzi na leczenie, definiowanej jako zmniejszenie liczby dni z bólem o $< 30\%$ na miesiąc po 2 cyklach leczenia LUB • gdy migrena przyjęła postać epizodyczną, definiowaną jako występowanie liczby dni z bólem głowy do < 15 dni na miesiąc przez 3 kolejne miesiące
SMC [43]	2017	Pozytywna	Kryteria refundacji: Profilaktyka bólów głowy u dorosłych z przewlekłą migreną (ból głowy występujący ≥ 15 dni w miesiącu, w tym ≥ 8 dni z migreną) po niepowodzeniu terapii ≥ 3 wcześniejszymi doustnymi lekami (wymagano odpowiedniej kontroli nadużywania leków).
CADTH [44]	2020	Pozytywna	Kryteria refundacji: 1. Przewlekła migrena wg kryteriów <i>International Headache Society</i> , definiowana jako liczba dni z bólem głowy ≥ 15 dni w miesiącu przez > 3 miesiące, w tym co najmniej 8 dni z migrenowym bólem głowy. 2. Niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii ≥ 3 doustnymi lekami o działaniu profilaktycznym. 3. Lekarz podaje liczbę dni z bólem głowy w miesiącu oraz wynik uzyskany w teście HIT-6 w momencie składania wniosku o refundację. 4. Maksymalny okres ważności pierwszego pozwolenia na refundację wynosi 9 miesięcy. 5. Kontynuacja terapii możliwa jest pod warunkiem, że lekarz potwierdzi korzyści kliniczne u danego pacjenta, definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ na miesiąc względem wartości wyjściowej • Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ na miesiąc i poprawa o ≥ 5 punktów w kwestionariuszu HIT-6 względem wartości wyjściowych 6. Maksymalny czas trwania kolejnych pozwoleń po pierwszym pozwoleniu wynosi 12 mies.
PBAC [45]	2013	Pozytywna	Kryteria refundacji: 1. Profilaktyka bólów głowy u dorosłych z migreną przewlekłą (ból głowy występujący średnio ≥ 15 dni w miesiącu, w tym ≥ 8 dni z migreną przez okres ≥ 6 miesięcy) 2. Niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do terapii ≥ 3 doustnymi lekami o działaniu profilaktycznym (nadużywanie leków przeciwbólowych wymaga odpowiedniej kontroli). 3. Kontynuacja terapii możliwa jest po potwierdzeniu korzyści klinicznych, definiowanych jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ na miesiąc względem wartości wyjściowych po 2 cyklach leczenia.
HAS	-	Brak	-

4.3. Proponowany program lekowy [dane poufne]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

5. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z obowiązującym statusem refundacyjnym, w leczeniu migreny przewlekłej refundowana jest wyłącznie amitryptylina. Pozostałe doustne leki profilaktyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. topiramát oraz kwas walproinowy nie są finansowane ze środków publicznych, przy czym miesięczny koszt tych terapii dla pacjenta jest stosunkowo niski i nie przekracza 50 zł (Rozdz. 4.1). W związku z powyższym opcje te stanowią standard postępowania w leczeniu migreny przewlekłej. Pozostałe opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. toksyna botulinowa typu A oraz przeciwciała anty-CGRP nie są obecnie refundowane, a ich koszt jest znacząco wyższy niż doustnych leków profilaktycznych, wobec czego nie są powszechnie stosowane w praktyce klinicznej. Tym niemniej należy zaznaczyć, że terapia toksyną botulinową jest blisko 3-krotnie tańsza niż terapia przeciwciałami anty-CGRP. Stąd u pacjentów z migreną przewlekłą, u których leczenie wszystkimi trzema doustnymi lekami profilaktycznymi okazało się być nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane, **istotnie ograniczona jest dostępność do jakiegokolwiek leczenia profilaktycznego.**

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

- Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku ich nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Uzasadnienie wyboru populacji docelowej: Toksyna botulinowa typu A jest opcją zarejestrowaną we wskazaniu obejmującym leczenie profilaktyczne dorosłych z migreną przewlekłą. Zalecenia wytycznych praktyki klinicznej wskazują jednak, że opcja ta powinna być stosowana po niepowodzeniu 2–3 doustnych leków profilaktycznych (kwas walproinowy, amitryptylina, topiramát) lub wcześniej, gdy leczenie powyższymi lekami jest przeciwwskazane lub nietolerowane. Powyższe stanowisko odzwierciedlają rekomendacje najważniejszych agencji HTA w sprawie finansowania preparatu Botox®, zgodnie z którymi głównym kryterium refundacyjnym terapii jest niepowodzenie co najmniej 3 linii leczenia profilaktycznego. **Mając na uwadze powyższe argumenty, wnioskowaną populację zawężono do dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania.**

6.2. Interwencja

- Toksyna botulinowa typu A (Botox) w dawkowaniu zgodnym z ChPL i proponowanym programem lekowym.

6.3. Komparatory

- Najlepsza terapia standardowa (BSC, *Best Standard Care*) rozumiana jako podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym.

Uzasadnienie wyboru komparatorów: Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [46, 47].

Obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w populacji dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną w ramach profilaktyki mogą być stosowane leki doustne (topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina), toksyna botulinowa typu A oraz przeciwciała anty-CGRP [12, 30, 36]. Większość metod

niefarmakologicznych profilaktyki migreny nie jest wymieniana przez wytyczne, albo niezalecana, z uwagi na brak dowodów na ich skuteczność [12, 30]. Ponadto wytyczne wskazują, iż zastosowanie metod niefarmakologicznych należy rozważać przede wszystkim u pacjentów nie będących kandydatami do farmakoterapii, z powodu nieskuteczności lub przeciwwskazań do jej stosowania lub u pacjentów preferujących metody niefarmakologiczne [37]. **Wobec powyższego metody niefarmakologiczne nie będą stanowić komparatora dla ocenianej interwencji w ramach analiz HTA.**

Zgodnie ze stanowiskiem wytycznych terapię toksyną botulinową należy rozważać po niepowodzeniu 2–3 doustnych terapii profilaktycznych lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania, co zgodne jest z kryteriami proponowanego programu lekowego [13, 42]. Żaden z doustnych leków profilaktycznych (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) nie może stanowić komparatora w analizach HTA, gdyż populację docelową stanowią pacjenci, u których te leki okazały się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania [22].

Tym samym jedyną alternatywą dla stosowania toksyny botulinowej typu A są nowe opcje terapeutyczne, tj. przeciwciała skierowane przeciwko CGRP lub jego receptorowi. Trzy spośród ww. przeciwciał (erenumab, fremanezumab, galkanezumab) uzyskało rejestrację w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych pacjentów, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu, natomiast eptinezumab nie został dotąd zarejestrowany na terenie UE. Żadne z powyższych przeciwciał anty-CGRP nie jest aktualnie refundowane ze środków publicznych w profilaktyce migreny przewlekłej [6]. Mając na uwadze wysoki koszt podania przeciwciał [36], opcje te nie są powszechnie wykorzystywane w praktyce klinicznej, na co wskazuje również stanowisko ekspertów klinicznych. Wobec dotychczasowego braku refundacji oraz braku stosowania w praktyce klinicznej, przeciwciała anty-CGRP nie stanowią zatem odpowiedniego komparatora w analizach HTA.

Mając na uwadze powyższe, brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej dla toksyny botulinowej typu A w populacji docelowej. Tym samym komparatorem w analizach HTA powinna być najlepsza terapia standardowa (BSC) rozumiana jako podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym.

6.4. Punkty końcowe

W ramach analizy klinicznej zostanie przeprowadzona ocena punktów końcowych związanych z:

- bólem głowy (nasilenie, częstość)
- doraźnym leczeniem przeciwbólowym (zużycie, zaprzestanie),
- jakością życia i nasileniem depresji/lęku,
- utratą produktywności (absenteizm, prezenteizm)
- częstością wizyt w ośrodkach opieki zdrowotnej z powodu migreny,
- profilem bezpieczeństwa.

6.5. Metodyka badań

- Randomizowane badania kliniczne,
- badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (*real-world data*),
- przeglądy systematyczne.

7. Charakterystyka interwencji i komparatora

7.1. Toksyna botulinowa typu A (Botox®)

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa, kod ATC: M03AX01; inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX [48].

Mechanizm działania: toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach nerwów cholinergicznym przez rozszczepienie struktury białka SNAP-25, które jest niezbędne do łączenia i uwalniania acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwowych [48]. Mechanizm działania toksyny botulinowej typu A nie został w pełni wyjaśniony przy czym sugeruje się, że polega on na blokowaniu uwalniania mediatorów stanu zapalnego i bólu z zakończeń nerwowych nerwu trójdzielnego (substancja P, CGRP, kwas glutaminowy) oraz zmniejszenie ekspresji receptora uczulającego nocycceptory, co w efekcie pozwala na długotrwałe odnerwienie nadwrażliwych zakończeń nerwu trójdzielnego i zahamowanie reakcji związanych z eskalacją bólu migrenowego [20].

Wskazania do stosowania: toksyna botulinowa typu A wskazana jest w profilaktyce bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej) [48].

Ponadto, toksyna botulinowa typu A jest wskazana ogniskowej spastyczności, kurczu powiek (blefarospazm) i połowicznego kurczu twarzy, idopatycznym kręczu szyi, idiopatycznej nadreaktywności pęcherza moczowego, nadreaktywności mięśnia wypieracza pęcherza moczowego, nadpotliwości pach oraz wskazana jest w celu uzyskania przejściowej poprawy wyglądu poprzez redukcję zmarszczek twarzy [48].

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie występujące w miejscu podania [48].

Dawkowanie: podanie produktu leczniczego być przeprowadzone przez lekarza posiadającego odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu. Toksynę botulinową typu A podaje się poprzez wstrzyknięcie za pomocą jałowej igły o rozmiarze 30 G (0,5 cala) w mięśnie 7 okolic szyi oraz głowy, zgodnie z danymi w tabeli poniżej (Tabela 11, Rysunek 5). U pacjentów o bardzo grubych mięśniach szyi może zachodzić konieczność użycia igły 1-calowej. Preparat podaje się w mięśnie obustronnie, za wyjątkiem mięśnia podłużnego szyi – preparat należy wstrzyknąć w jedno miejsce w linii środkowej mięśnia. Jeżeli ból dominuje w określonej okolicy/okolicach można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach wybranych grup mięśni (Tabela 11). Zalecana dawka toksyny botulinowej typu A wynosi 155-195 jednostek po

rekonstytucji produktu leczniczego podawanego domięśniowo po 0,1 ml (5 j.) do 31 maksymalnie 39 miejsc. Do rekonstytucji należy użyć jałowy roztwór soli fizjologicznej, niezawierający środków konserwujących (0,9% chlorek sodu). Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni. Dawkowanie u osób w podeszłym wieku jest takie samo jak u młodszych, dorosłych pacjentów [48].

W przypadku niezadowolenia z efektu terapeutycznego po pierwszym zabiegu definiowanym jako brak poprawy po miesiącu od podania produktu w porównaniu do stanu wyjściowego należy rozważyć następujące strategie postępowania:

- kliniczną weryfikację, obejmującą badanie elektromiograficzne w celu oceny działania toksyny w mięśniach po iniekcji,
- identyfikację przyczyny niepowodzenia, do których może należeć niewłaściwy wybór mięśni do wstrzyknięcia, zastosowanie zbyt małej dawki produktu, nieprawidłowa technika wstrzyknięć, występowanie stałego przykurczu, zbyt słabe mięśnie antagonistyczne, powstanie przeciwciał neutralizujących działanie toksyny [48].

Jeśli nie zaobserwowano występowania działań niepożądanych po pierwszym zabiegu należy rozważyć powtórzenie leczenia ze zwróceniem uwagi na zachowanie trzymiesięcznego odstępu pomiędzy kolejnymi zabiegami, właściwy dobór dawki w oparciu o analizę wcześniejszego niepowodzenia terapeutycznego, zastosowanie EMG. W przypadku braku lub niezadowalającego efektu po drugim cyklu leczenia należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod postępowania. W leczeniu z powodu wielu wskazań maksymalna łączna dawka nie powinno się przekraczać łącznej dawki 400 j. w odstępach 12 tyg. [48].

Tabela 11.
Dawkowanie produktu leczniczego Botox® z uwzględnieniem miejsca podania [48]

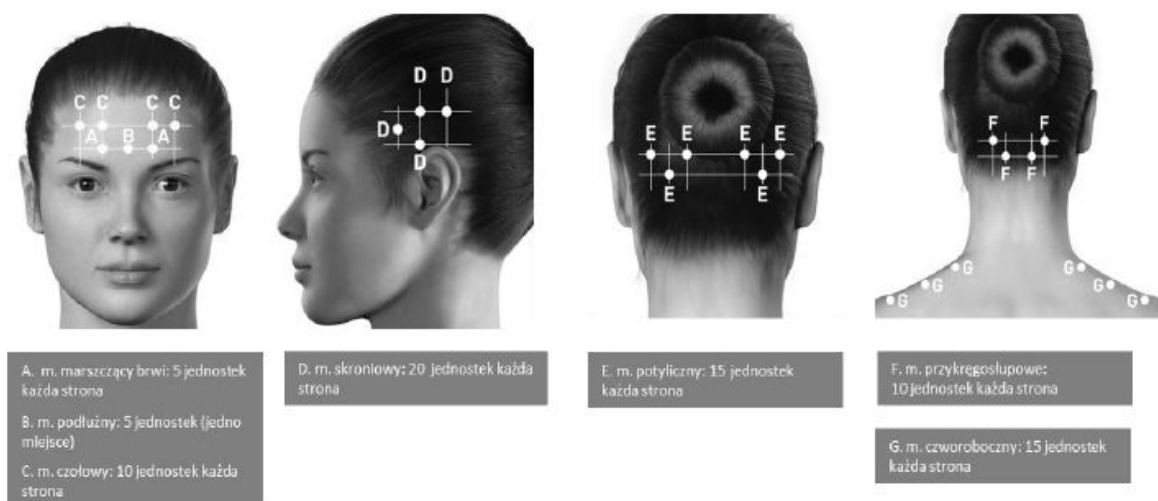
Miejsce podania	Dawka całkowita (liczba miejsc podania) ^a
Mięsień marszczący brwi ^b	10 j. (2 miejsca)
Mięsień podłużny	5 j. (1 miejsce)
Mięsień czołowy ^b	20 j. (4 miejsca)
Mięsień skroniowy ^b	40 j. (8 miejsc) do 50 j. (10 miejsc)
Mięsień potyliczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 40 j. (8 miejsc)
Grupa mięśni przykręgosłupowych ^b	20 j. (4 miejsca)
Mięsień czworoboczny ^b	30 j. (6 miejsc) do 50 j. (10 miejsc)
Całkowity zakres dawkowania	155–195 j. (31–39 miejsc)

a) 1 wstrzyknięcie = 0,1 ml = 5 j.

b) dawka wstrzykiwana obustronnie

Rysunek 5.
Miejsca wstrzyknięć toksyny botulinowej typu A [48]

Poniższe ryciny przedstawiają miejsca wstrzyknięć:



Poniższe ryciny przedstawiają zalecane grupy mięśni do dodatkowych, alternatywnych miejsc wstrzyknięć:



Działania niepożądane: bardzo często (>1/10) oraz często ($\geq 1/100$ do <1/10) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 12) [48].

Tabela 12.
Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia toksyną botulinową typu A migreny przewlekłej [48]

Częstość	Działania niepożądane
Bardzo często (>1/10)	-
Często ($\geq 1/100$ do <1/10)	ból głowy, migrena, niedowład twarzy, opadanie powieki, świąd, wysypka, ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni, osłabienie mięśni, ból w miejscu podania

Status rejestracyjny: produkt leczniczy Botox® 100 j. został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie Allergan Pharmaceuticals Ireland dnia 9 lipca 1996 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 maja 2014 r. [48]. Preparat w dawce 200 j. został natomiast dopuszczony do obrotu 12 stycznia 2012 r., a ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 1 lutego 2018 r. [49].

Status refundacyjny w Polsce: aktualnie produkt leczniczy Botox® nie jest finansowany w przewlekłej migrenie. Jest natomiast refundowany w innych wskazaniach w ramach programów lekowych:

- B.28 Leczenie dystonii ogniskowych połowicznego kurczu twarzy,
- B.30 Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym,
- B.57 Leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A,
- B.73 Leczenie neurogennej nadreaktywności wypieracza,
- B.83 Leczenie spastyczności kończyny dolnej po udarze mózgu z użyciem toksyny botulinowej typu A [6].

Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce: Botox® (Allergan Pharmaceuticals Ireland) [40].

7.2. Najlepsza terapia standardowa (BSC)

Komparatorem w analizach HTA będzie najlepsza terapia standardowa (BSC, *Best Standard Care*) rozumiana jako podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym.

8. Bibliografia

1. Miller S, Matharu M. (2014) Migraine is underdiagnosed and undertreated. *The Practitioner* 258(1774):19–24.
2. Menken M, Munsat TL, Toole JF. (2000) The Global Burden of Disease Study: Implications for neurology. *Arch Neurol* 57(3):418.
3. (2019) Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. NIZP PZH Dostęp: <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/06/RAPORT-MIGRENA-ca%C5%82y.pdf> (9.10.2020).
4. (2020) Migrena to straty dla PKB. Dostęp: <https://www.rp.pl/Diagnostyka-i-terapię/308039937-Migrena-to-straty-dla-PKB.html> (30.10.2020).
5. Stępień A. Migrena *Neurologia* Tom III. 2016.
6. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (30.10.2020).
7. Blumenfeld AM, Stark RJ, Freeman MC, Orejudos A, Manack Adams A. (2018) Long-term study of the efficacy and safety of OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine: COMPEL study. *J Headache Pain* 19(1):13.
8. Ahmed F, Gaul C, García-Moncó JC, Sommer K, Martelletti P. (2019) An open-label prospective study of the real-life use of onabotulinumtoxinA for the treatment of chronic migraine: the REPOSE study. *J Headache Pain* 20(1):26.
9. Stark C, Stark R, Limberg N, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, Jukic R. (2019) Real-world effectiveness of onabotulinumtoxinA treatment for the prevention of headaches in adults with chronic migraine in Australia: a retrospective study. *J Headache Pain* 20(1):81.
10. Santoro A, Copetti M, Miscio AM, Leone MA, Fontana A. (2020) Chronic migraine long-term regular treatment with onabotulinumtoxinA: a retrospective real-life observational study up to 4 years of therapy. *Neurol Sci* 41(7):1809–1820.
11. Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring JO, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Nolan ME, Turkel CC. (2011) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Pooled analyses of the 56-week PREEMPT Clinical Program. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 51(9):1358–1373.
12. Różniecki J, Stępień A, Domitrz I. (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. *Polski Przegląd Neurologiczny* 14(2):60–66.
13. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, Martelletti P. (2018) Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain* 19(1):91.
14. Kozubski W, Domitrz I. Bóle i neuralgie w zakresie głowy i twarzy *Neurologia* Tom 1–2. Warszawa 2013.
15. Cutrer F. (2020) Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. UptoDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults> (21.10.2020).
16. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018) The International Classification of Headache Disorders 3rd edition. *Cephalgia* 38(1):1–211.
17. Różniecki J, Bodzioch M. (2020) Bóle głowy. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.1.1.4>. (20.10.2020).
18. Schürks M, Rist PM, Shapiro RE, Kurth T. (2011) Migraine and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Cephalgia* 31(12):1301–1314.
19. Woldeamanuel Y, Cowan R. (2017) 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 Neurological Sciences* 372:307–315.
20. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. (2017) Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 13(4):.
21. AOTMiT. (2020) Wniosek objęcie refundacją leku Aimovig (erenumab) w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10G43)”. Analiza weryfikacyjna. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/070/AWA/70_AWA_OT.4331.13.2020_Aimovig_migrena_BIP.PDF.pdf (30.10.2020).

22. Domitrz I, Lipa A, Roźniecki J, Stępień A, Kozubski W. (2020) Treatment and management of migraine in neurological ambulatory practice in Poland by indicating therapy with monoclonal anti-CGRP antibodies. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 54(4):337–343.
 23. Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener H-C, Ruiz de la Torre E, Craven A, Rasmussen AV, Evans S, Laflamme AK, Fink R, Walsh D, Dumas P, Vo P. (2018) My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. *J Headache Pain* 19(1):115.
 24. Olesen J, Gustavsson A, Svensson M, Wittchen H-U, Jönsson B, on behalf of the CDBE2010 study group, the European Brain Council. (2012) The economic cost of brain disorders in Europe: Economic cost of brain disorders in Europe. *European Journal of Neurology* 19(1):155–162.
 25. Hawkins K, Wang S, Rupnow MFT. (2007) Indirect cost burden of migraine in the United States. *Journal of Occupational and Environmental Medicine* 49(4):368–374.
 26. Hansson-Hedblom A, Axelsson I, Jacobson L, Tedroff J, Borgström F. (2020) Economic consequences of migraine in Sweden and implications for the cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA (Botox) for chronic migraine in Sweden and Norway. *J Headache Pain* 21(1):99.
-
28. Charles A, Brennan KC. The neurobiology of migraine *Handbook of Clinical Neurology* Tom 97. 2010.
 29. Garza I. (2020) Chronic migraine. Dostęp: https://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine?search=chronic%20migraine&source=search_result&selectedTitle=1~50&usage_type=default&display_rank=1.
 30. Domitrz I, Kozubski W. (2019) Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Polski Przegląd Neurologiczny* 15(Suppl B):B1–B18.
 31. Sinclair AJ, Sturrock A, Davies B, Matharu M. (2015) Headache management: pharmacological approaches. *Pract Neurol* 15(6):411–423.
 32. Tassorelli C, Diener H-C, Dodick DW, Silberstein SD, Lipton RB, Ashina M, Becker WJ, Ferrari MD, Goadsby PJ, Pozo-Rosich P, Wang S-J, for the International Headache Society Clinical Trials Standing Committee. (2018) Guidelines of the International Headache Society for controlled trials of preventive treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 38(5):815–832.
 33. Silberstein S, Tfelt-Hansen P, Dodick D, Limmroth V, Lipton R, Pascual J, Wang S, for the Task Force of the International Headache Society Clinical Trials Subcommittee. (2008) Guidelines for controlled trials of prophylactic treatment of chronic migraine in adults. *Cephalalgia* 28(5):484–495.
 34. Diener H, Dodick D, Aurora S, Turkel C, DeGryse R, Lipton R, Silberstein S, Brin M. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 30(7):804–814.
 35. Aurora S, Dodick D, Turkel C, DeGryse R, Silberstein S, Lipton R, Diener H, Brin M. (2010) OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: Results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 30(7):793–803.
 36. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. (2019) Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition): on behalf of the European Headache Federation and Lifting The Burden: the Global Campaign against Headache. *J Headache Pain* 20(1):57.
 37. American Headache Society. (2018) The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache: The Journal of Head and Face Pain* 58:13456.
 38. NICE. (2020) Management of migraine (with or without aura). Dostęp: <http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches>.
 39. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/>.
 40. IKAR pro. Dostęp: <http://ikarpro.pl/pl> (5.9.2017).
 41. AOTMiT. (2014) Rekomendacja nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) proszek do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan, we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43. Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/337/REK/RP_41_2014_Botox.pdf (2.11.2020).
 42. NICE. (2012) Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/resources/botulinum-toxin-typea-for-the-prevention-of-headaches-in-adults-with-chronic-migraine-pdf-82600545273541> (2.11.2020).
 43. SMC. (2017) 2nd Resubmission. Botulinum toxin A, 50 Allergan units, 100 Allergan units, 200 Allergan units, powder for solution for injection (Botox®). Dostęp: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1356/botulinum_toxin_a_botox_2nd_resub_final_jan_2017_for_webs_ite.pdf (2.11.2020).

44. CADTH. (2020) CADTH Canadian Drug Expert Committee Recommendation: onabotulinumtoxinA. Dostęp: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0584%20Botox%20Resubmission%20-%20CDEC%20Final%20Recommendation%20October%202022%2C%202019_for%20posting.pdf (2.11.2020).
45. PBAC. (2013) Botulinum Toxin Type A, injection, 100 units/vial, Botox® - July 2013. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/botulinum-psd-07-2013.pdf> (2.11.2020).
46. 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. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
47. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
48. ChPL Botox (toksyna botulinowa typu A) 100 j. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=20166> (3.11.2020).
49. ChPL Botox (toksyna botulinowa typu A) 200 j. Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26784> (3.11.2020).
50. Kozubski W. Kalendarzyk napadów migrenowych. ITEM Publishing Dostęp: http://www.itempublishing.com/Dzienniczek_migrenowy_prof._W.Kozubski_ITEM_Publishing.pdf (2.11.2020).

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1.	Kryteria klasyfikacji ICHD-3 w odniesieniu do migreny przewlekłej, migreny z aurą i migreny bez aury [16].....	10
Tabela 2.	Wysokość rocznych kosztów bezpośrednich i pośrednich migreny na pacjenta w zależności od liczby dni z bólem na podstawie danych szwedzkich i norweskich [26].....	15
Tabela 3.	Koszty pośrednie migreny w 2017 r. raportowane przez Państwowy Instytut Higieny [3]	15
Tabela 4.	Objawy ostrzegawcze, w przypadku których wymagane jest poszerzenie diagnostyki bólu głowy [1].....	19
Tabela 5.	Farmakologiczne sposoby leczenia migreny w zależności od rodzaju bólu migrenowego [12, 17].....	23
Tabela 6.	Zestawienie odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu przewlekłej migreny	26
Tabela 7.	Podsumowanie opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce migreny przewlekłej	28
Tabela 8.	Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w migrenie przewlekłej [6, 39, 40]	30
Tabela 9.	Rekomendacje wybranych agencji HTA w sprawie finansowania BTX w przewlekłej migrenie	32
Tabela 10.	Proponowany program lekowy „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej typu A (ICD-10: G43)”	33
Tabela 11.	Dawkowanie produktu leczniczego Botox® z uwzględnieniem miejsca podania [48]	40
Tabela 12.	Częstość występowania działań niepożądanych podczas leczenia toksyną botulinową typu A migreny przewlekłej [48]	41
Tabela 13.	Przykładowa konstrukcja dzienniczka bólu (na podstawie: [50])	47
Tabela 14.	Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w profilaktyce migreny przewlekłej [6, 39, 40]	48

Spis rysunków

Rysunek 1.	Uproszczony schemat zdarzeń w migrenie [28]	17
Rysunek 2.	Zidentyfikowane czynniki ryzyka transformacji migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą [29]	18
Rysunek 3.	Struktura wywiadu migrenowego [30].....	20
Rysunek 4.	Przebieg faz w napadzie migrenowym i ich charakterystyczne objawy [1, 5, 15]	21
Rysunek 5.	Miejsca wstrzyknięć toksyny botulinowej typu A [48].....	41

Spis wykresów

Wykres 1.	Odsetek pacjentów raportujący negatywne skutki migreny w zależności od liczby uprzednio stosowanych terapii profilaktycznych [23].....	14
Wykres 2.	Najczęstsze czynniki wyzwalające napad migrenowy raportowane przez pacjentów [29]	18

Aneks A. Materiały dodatkowe

A.1. Dzienniczek bólu

Tabela 13.
Przykładowa konstrukcja dzienniczka bólu (na podstawie: [50])

Dzień miesiąca		STYCZEŃ						
		1	2	3	4	5	6	7
Godzina rozpoczęcia napadu								
Czas trwania napadu (h)								
Siła napadu (w skali 1–10)*								
Objawy towarzyszące	Aura							
	Mdłości/wymioty							
	Nadwrażliwość na światło, zapach, dźwięk							
	Drętwienie (np. ręki, ust)							
	Dreszcze, poty							
	Zawroty głowy							
	Zaburzenia mowy							
Czynniki wyzwalające migrenę	Ilość snu danego dnia (h)							
	Wysiłek fizyczny							
	Stres							
	Ominięcie posiłku/dieta							
	Miesiączka							
	PMS							
	Warunki atmosferyczne (zmiany ciśnienia, pogody)							
	Pokarmy w ciągu ostatniej doby**							
	Silne zapachy							
	Inne czynniki							
Leki przyjęte w trakcie napadu migreny								
Inne leki stosowane tego dnia (również stałe)								
Po ilu godzinach od przyjęcia leku nastąpiła poprawa?								

*Wartość 1 oznacza ból o słabym nasileniu, a 10 bardzo silny ból.

**Wśród pokarmów należy zwrócić uwagę na: czekoladę, nabiał, kakao, alkohol, kofeinę (kawę, mocną herbatę, napoje energetyzujące), przyprawy, owoce (zwłaszcza cytrusy), potrawy tłuste, glutaminian sodu

A.2. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 14.
Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny produktów leczniczych wykorzystywanych w profilaktyce migreny przewlekłej [6, 39, 40]

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w migrenie	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja w migrenie	
					✓/x	Poziom odpłatności
Klasyczne terapie profilaktyczne						
Toksyna botulinowa typu A	Botox	Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 100 j., 200 j.	Rp	x	100%
	Dysport		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 300 j., 500 j.			
	Xeomin		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 50 j., 100 j., 200 j.			
	Vistabel		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 4 j./0,1 ml			
	Azzalure		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 125 j.			
	Bocouture		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 50 j., 100 j.			
	Nuceiva		Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 100 j.			
Topiramet	Epitoram	Topiramet jest wskazany w zapobieganiu migrenie u dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia.	Tabletki powlekane / 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	Rp	x	100%
	Etopro					
	Oritop					
	Toramet					
	Topamax					
Kwas walproinowy	Topiramet Accord	Topiramet jest wskazany w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy u dorosłych, po dokładnej ocenie możliwych zastępczych metod leczenia.	Tabletki powlekane / 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg	Rp	x	100%
	Topiramet Neuraxpharm		Tabletki powlekane / 50 mg, 100 mg, 200 mg			
	Absenor		Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 300 mg, 500 mg			
Kwas walproinowy	Convival Chrono	Brak wskazania	Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 500 mg	Rp	x	100%
	Convulex		Kapsułki miękkie / 150 mg, 300 mg, 500 mg			

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Wskazanie rejestracyjne w migrenie	Postać / dawka preparatu	KD	Refundacja w migrenie	
					✓ / x	Poziom odpłatności
			Syrop / 50 mg/ml			
	Depakine		Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / 400 mg/4 ml	Lz	x	100%
			Syrop / 288,2 mg/5 ml	Rp	x	100%
	Depakine Chrono 300 / 500		Tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu / 200 mg + 87 mg, 333 mg + 145 mg			
	Depakine Chronosphere 100 / 250 / 500 / 750 / 100		Granulat o przedłużonym uwalnianiu / 66,66 mg + 29,03 mg, 166,76 mg + 72,61 mg, 333,30 mg + 145,14 mg, 500,06 mg + 217,75 mg, 666,60 mg + 290,27 mg	Rp	x	100%
	Dipromal		Tabletki powlekane / 200 mg			
	ValproLEK		Tabletki o przedłużonym uwalnianiu / 300 mg, 500 mg			
Amitryptylina	Amitryptylinum VP	W profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych	Tabletki powlekane / 10 mg, 25 mg	Rp	✓	30% (WLR A)
Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP						
Erenumab	Aimovig	W profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc	Roztwór do wstrzykiwań / 70 mg/ml, 140 mg/ml	Rpz	x	100%
Fremanezumab	Ajovy		Roztwór do wstrzykiwań / 225 mg	Rpz	x	100%
Galkanezumab	Emgality	W profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu	Roztwór do wstrzykiwań / 120 mg	Rpz	x	100%
Eptinezumab			Brak rejestracji na terenie UE			

KD – kategoria dostępności; Lz – lek do stosowania w lecznictwie zamkniętym; Rp – lek wydawany na receptę; Rpz – lek wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania; WLR A – Wykaz Leków Refundowanych Zał. A