



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Botox (toksyna botulinowa typu A)
we wskazaniu:
w ramach programu lekowego:
„Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem
toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.12.2021

Data ukończenia: 20 maja 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Allergan

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016, poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

Wykaz wybranych skrótów

AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
BSC	opieka standardowa (ang. best supportive care)
BTX	Botox
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CM	migrena przewlekła (ang. chronic migraine)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HIT-6	Kwestionariusz oceny jakości życia (Headache Impact Test)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICHD-3	International Classification of Headache Disorders, 3rd edition
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
LY	lata życia (life years)

MD	różnica średnich (mean difference)
MSQ	Kwestionariusz oceny jakości życia (Migraine-specific Quality of Life Questionnaire)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
p	poziom istotności statystycznej
PBAC	ang. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyk (Risk Difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD	rzeczywista praktyka kliniczna (<i>real world data</i>)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (Serious Adverse Events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2020 poz. 1398, z późn. Zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	12
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	12
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	12
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	13
3.2. Problem zdrowotny	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	18
3.5. Refundowane technologie medyczne	19
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	20
4. Ocena analizy klinicznej	21
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	21
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	22
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	22
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	23
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	27
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	29
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	29
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	36
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	38
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	38

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	39
4.3.	Komentarz Agencji	41
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	43
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	43
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	43
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	49
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	51
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	56
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	57
5.4.	Komentarz Agencji	57
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	59
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	61
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	64
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	65
6.4.	Komentarz Agencji	65
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	66
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	67
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	68
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	70
11.	Kluczowe informacje i wnioski	71
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	76
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	77
14.	Źródła.....	78
15.	Załączniki.....	82

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 22.03.2021
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1455.2020.18.PB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909990674817
 - Wnioskowane wskazanie:
w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”
-

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatne
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-
- 

-

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport, County Mayo,
Irlandia

Wnioskodawca

Allergan sp. z o.o.,
02-674 Warszawa,
ul. Marynarska 15
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 22.03.2021 r., znak PLR.4500.1455.2020.18.PB (data wpływu do AOTMiT 22.03.2021 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.04.2021 r. znak OT.4231.12.2021.MG.2, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.05.2021 r. pismem z dnia 06.05.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, listopad 2020 r., wersja 2.00
- [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 2.00
- [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 2.0
- [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 2.0
- [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w profilaktyce przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 1.0

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A/fiolkę, 1, fiol. proszku, kod EAN: 05909990674817	
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa kod ATC: M03AX01, inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX	
Substancja czynna	Toksyna botulinowa typu A	
Wnioskowane wskazanie	W ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)”	
Dawkowanie	Zalecane jednostki Allergan odnoszą się do produktu BOTOX i nie są porównywalne z jednostkami innych produktów toksyny botulinowej.	
	W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (j.) po rekonstytucji produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego domięśniowo (im.) po 0,1 ml (5 j.) do 31 maksymalnie 39 miejsc w odstępach co 12 tygodni.	
	Zalecane dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni:	
	Mięśnie głowy/ szyi	Dawka całkowita (liczba miejsc ^a)
	Mięsień marszczący brwi ^b	10 j. (2 miejsca)
	Podłużny	5 j. (1 miejsce)
	Czołowy	20 j. (4 miejsca)
	Skroniowy	od 40 j. (8 miejsc) do 50 j. (do 10 miejsc)
	Polityczny	od 30 j. (6 miejsc) do 40 j. (do 8 miejsc)
	Grupa mięśni przykręgosłupowych	20 j. (4 miejsca)
Czworoboczny	od 30 j. (6 miejsc) do 50 j. (10 miejsc)	
Całkowity zakres dawkowania	155 j. do 195 j. (od 31 do 39 miejsc)	
	^a 1 wstrzyknięcie im. = 0,1 ml = 5 j. produktu leczniczego BOTOX	
	^b Dawka wstrzykiwana obustronnie	
Droga podania	Domięśniowo	
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholin w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholin z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.	

Źródło: ChPL Botox [dostęp dnia: 21.04.2021 r.]

W Polsce produkt Botox jest dostępny również w postaci 200 j. Allergan w opakowaniach:

- 1 fiol. proszku, EAN: 05909990935307,
- 2 fiol. proszku, EAN: 05909990935321,
- 3 fiol. proszku, EAN: 05909990935338,
- 6 fiol. proszku, EAN: 05909990935345.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 lipca 1996 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 21 maja 2014 r. Urząd wydający pozwolenie – URPL.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Zaburzenia neurologiczne:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Ogniskowa spastyczność związana z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotaowej spowodowanej spastycznością u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych. Ogniskowa spastyczność nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze. Ogniskowa spastyczność stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych po udarze. Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie. Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna). Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej). <p><u>Zaburzenia czynności pęcherza moczowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne. Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogenym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. <p><u>Zaburzenia skóry i jej przydatków:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe. Przejęściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek: <ul style="list-style-type: none"> zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) i (lub), zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub), zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi, u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Botox [dostęp 21.04.2021 r.]

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	<p>Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10:G43)”</p> <p>Uzasadnienie stanowiska:</p> <p>(...) Populacja jest określona mało precyzyjnie. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. Ponadto, zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.(...)</p>
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie 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 ICD 10 G43.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji, przychyliając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10 G43)”.Istniejące dowody przemawiają za niewie ką efektywnością kliniczną leku. Jego stosowanie zmniejsza czas trwania bólów głowy o 2-3 dni w miesiącu w stosunku do placebo. W dwóch punktach końcowych, tj. częstości przyjmowania leków przeciwbólowych oraz odsetku pacjentów zaprzestających</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	terapii, nie wykazano przewagi toksyny botulinowej vs. placebo. Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowany instrument podziału ryzyka nie jest precyzyjny i dotyczy innego wskazania.

https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/337/SRP/U_5_77_140128_stanowisko_45_Botoks.pdf [dostęp dnia: 06.05.2021r.]
https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/337/REK/RP_41_2014_Botox.pdf [dostęp dnia: 06.05.2021r.]

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatne
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1055.2 toksyny botulinowe - 2
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	[redacted]
Kryteria uniemożliwiające udział pacjenta w programie lekowym	[redacted]
Kryterium wyłączenia pacjenta ze stosowania programu lekowego	[redacted]

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją toksyny botulinowej typu A (Botox) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)”.

Agencja nie ma zastrzeżeń co do kategorii refundacyjnej, przynależności do grupy limitowej, poziomu odpłatności oraz [REDACTED].

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

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

Migrenę o charakterze przewlekłym można rozpoznać u chorego mającego ból głowy ≥ 15 dni w miesiącu przez kolejne ≥ 3 miesiące, jeżeli ≥ 8 dni w każdym miesiącu ból głowy spełnia kryteria migreny bez aury lub z aurą, albo ból głowy w ocenie pacjenta ma charakter migrenowy i ustępuje po przyjęciu tryptanu lub alkaloidów sporyszu. Migrenę przewlekłą musiało poprzedzić ≥ 5 napadów migreny bez aury lub z aurą.

Źródło: Szczeklik 2018

Tabela 6. Klasyfikacja

Stan	Definicja
Migrena bez aury	<ul style="list-style-type: none"> A. Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D B. Ból głowy trwający 4-72 h (nieleczony lub leczony nieskutecznie) C. Ból głowy posiada co najmniej 2 z poniższych cech: <ul style="list-style-type: none"> 1. jednostronny 2. pulsujący 3. o umiarkowanej lub silnej intensywności 4. pogarsza się lub uniemożliwia wykonywanie rutynowej aktywności fizycznej D. Podczas bólu występuje co najmniej 1 z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> 1. nudności i/lub wymioty 2. nadwrażliwość na światło lub dźwięki E. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3
Migrena z aurą	<ul style="list-style-type: none"> A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C: B. Występuje co najmniej 1 z poniższych odwracalnych objawów aury: <ul 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 C. Występują co najmniej 3 z poniższych cech: <ul 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 D. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3
Migrena przewlekła	<ul style="list-style-type: none"> A. Ból głowy (typu migrenowego lub napięciowego) występujący przez ≥ 15 dni/mies. przez >3 mies. i spełniający kryteria B i C: 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 C. ból trwający ≥ 8 dni/mies. przez >3 mies. i spełniający którekolwiek z poniższych: <ul 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 D. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3

Źródło: ICHD-3

Epidemiologia

Oszacowania liczby chorych na migrenę zależy od przyjętej metodologii, Woldeamundel i Cowan (2017) w swojej metaanalizie (302 badania, 6,2 mln pacjentów, udział mężczyzn/kobiet = 0,91) wskazują, że występowanie migreny w ujęciu globalnym wynosi ok. 11,6% całej populacji, w tym 11,4% dla Europy, z czego 13,8% w populacji kobiet, natomiast 6,9% w populacji mężczyzn.

Wedle różnych źródeł zgromadzonych w publikacji NIZP-PZH 2019 wskazuje się, że występowanie migreny przewlekłej w populacji ogólnej zawiera się w przedziale 0,9-2,2%. Inne badania wskazują, że migrena

epizodyczna występuje 6-ciokrotnie częściej niż migrena przewlekła, z tym zastrzeżeniem, że rozpowszechnienie samej migreny może być niedoszacowane, natomiast sam trend występowania choroby jest wzrostowy, szczególnie w grupie osób aktywnych zawodowo.

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 roku życia, szybciej u płci żeńskiej niż męskiej. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30%).

Źródło: Woldeamundel 2017, NIZP-PZH 2019, Szczeklik 2018

Etiologia i patogenez

Migrena jest klinicznym przejawem wrodzonej skłonności do nadmiernego reagowania układu nerwowo-naczyniowego głowy na określone bodźce wewnętrzne lub zewnętrzne. Sekwencja zjawisk patologicznych prowadzących do wystąpienia napadu migreny rozpoczyna się prawdopodobnie w korze płatów potylicznych (w migrenie z aurą), w których powili rozprzestrzenia się fala depolaryzacji neuronalnej połączonej z niedokrwieniem, mogąca odpowiadać za aurę migrenową, oraz w pniu mózgu, głównie w jądrze szwu, miejscu sinawym i okołowodociągowej istocie szarej, nazywanych generatorem napadu migreny (w migrenie bez aury). Wtórnie dochodzi do pobudzenia włókien C nerwu trójdzielnego, antydromowego przewodzenia bodźców ze struktur neuronalnych do opon mózgu oraz uwolnienia neuroprzekaźników z zakończeń nerwowych, przede wszystkim peptydu związanego z genem kalcytoniny i substancji P. Następstwem tych zmian jest uwolnienie w ścianie naczyń krwionośnych mediatorów naczyniowych (amin biogennych) i mediatorów bólu (kinin) oraz pobudzenie miejscowych komórek tłuszczowych, uwalniających silnie rozszerzającą naczynia histaminę. Ostatecznie następuje przesiąkanie osocza poza światło naczynia (zapalenie neurogenne) i zwrotne pobudzenie zakończeń włókien nerwu trójdzielnego. Zjawiska te są sprzężone zwrotnie i wzajemnie się napędzają do chwili wyczerpania miejscowych zapasów mediatorów naczyniowych i neuroprzekaźników bólu. Naczynia mózgowe unerwione przez nerw trójdzielny stają się nadwrażliwe, odbierając fale tętna jako bodźce bólowe. Pobudzenia bólowe są przewodzone ortodromowo z opon mózgowych i ścian naczyń do zwoju Gassera, jądra pasma śródmózgowego wzgórze, a następnie do czuciowych ośrodków w korze mózgowej, gdzie są uświadamiane jako ból głowy. Ponadto, w obrębie twarzy i głowy dochodzi do wtórnej sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej, odpowiedzialnej za wystąpienie alodynii. Pobudzenie struktur pnia mózgu wywołuje dodatkowe objawy vegetatywne (nudności i wymioty, nadwrażliwość na dźwięk, światło, zapachy).

Migrenę przewlekłą klasyfikuje się jako powikłanie migreny, ponieważ zazwyczaj rozwija się z migreny epizodycznej (najczęściej z migreny bez aury). Czynniki sprzyjające transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą są najprawdopodobniej: uraz głowy lub szyi, grypa i inne zakażenia, aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zabieg chirurgiczny, punkcja lędźwiowa z następczym popunkcyjnym bólem głowy spowodowanym niskim ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego, znieczulenie nadoponowe, mielografia, sytuacje stresowe, problemy psychologiczne, depresja, przypuszczalnie także nadciśnienie tętnicze i menopauza.

Źródło: Szczeklik 2018

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. Transformacja migreny przewlekłej w postać epizodyczną następuje u 26–70%. 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. Migrena jest jednak chorobą silnie pogarszającą komfort i jakość życia, natomiast jej prawidłowe leczenie, mające na celu zmniejszenie częstości i nasilenia napadów, umożliwi choremu prowadzenie względnie normalnego trybu życia. Należy jednak zauważyć, iż większość polskich pacjentów nie korzysta ze stałej i specjalistycznej opieki lekarskiej, co negatywnie wpływa na jakość i skuteczność ich leczenia. 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.)

Źródło: Stępień 2016, Roźniecki 2020, Dodick 2016

Leczenie

Celem leczenia chorych na migrenę jest przede wszystkim zwalczanie 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.

➤ 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.

➤ 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.

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). Spośród doustnych leków profilaktycznych, w przypadku migreny przewlekłej możliwe jest zastosowanie: kwasu walproinowego, topiramatu oraz amitryptyliny. Skuteczność innych doustnych terapii w leczeniu migreny przewlekłej nie została udokumentowana. W leczeniu migreny przewlekłej 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. Nowością w profilaktyce migreny są opracowane w ostatnich latach przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP (fremanezumab, galkanezumab, eptinezumab) oraz jego receptorowi (erenumab).

Źródło: Stępień 2016, Bendtsen 2018

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane z bazy NFZ

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów leczonych w ramach rozpoznania ICD-10: G43 według danych pochodzących z bazy NFZ.

Tabela 7. Liczebność populacji wnioskowanej wg danych z bazy NFZ

Rozpoznanie ICD10	Liczba pacjentów						
	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Migrena	92847	96315	96675	99175	99130	105905	58833

Opinie ekspertów

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania liczebności populacji według ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję.

Tabela 8. Informacja od ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Kierownik Kliniki Neurologii Wydziału Medycznego WUM
Populacja chorych z migreną przewlekłą:		
obecnie:	ok. 0,9% ogólnej populacji dorosłych Polaków (280 tys.) Dane NFZ wskazują na ok. 120 tys. osób wszystkich leczonych z migreną, z założenia najciężej chorych, w tym przewlekłe, jednak liczba ta może być niedoszacowana	1% dorosłej populacji – 310 tys.
liczba nowych zachorowań w ciągu roku:	Trudno oszacować, migrena ewoluuje z migreny epizodycznej stopniowo i w długim horyzoncie czasu	1-2%/rok z puli pacjentów z migreną epizodyczną (3 mln chorych w Polsce)

odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 3 tys. rocznie	50%
Populacja z migreną przewlekłą podejmujący leczenie profilaktyczne		
obecnie:	Trudne do oszacowania, wg publikacji Domitrz et al. po ekstrapolacji około 30-40% osób chorych	80% prawidłowo zdiagnozowanych – 80 tys. osób (prawidłowo zdiagnozowanych chorych ~30%)
liczba nowych zachorowań w ciągu roku:	nie ma danych co do rocznego wskazania	zapadalność roczna 0,066% w badaniach z 2018 r.
odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Skuteczność na podstawie pracy Domitrz et al. 2020 oceniono na I i II linii leczenia na ok. 50-60%	50%
Chorzy z migreną przewlekłą, u których podjęte trzy próby nieskutecznego leczenia profilaktycznego topiramatem, kwasem walproinowym oraz amitryptyliną (lub nastąpiły przeciwwskazania do ich stosowania)		
obecnie:	Trudno oszacować	ok. 40% obecnej liczby chorych (30 tys.)
liczba nowych zachorowań w ciągu roku:	Trudno oszacować	zapadalność roczna 0,066% w badaniach z 2018 r.
odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	ok. 5-10% populacji chorych na migrenę przewlekłą (przy zastosowaniu we wcześniejszych liniach nawet do 50% populacji) – docelowo w Polsce byłoby to 1500-2000 chorych	50% - docelowo do 15 tys.

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) <https://www.nice.org.uk/>
- American Headache Society (AHS) <https://americanheadachesociety.org/>
- European Headache Federation <https://ehf-org.org/>
- British Association for the Study of Headache (BASH) <https://www.bash.org.uk/>
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG) <http://www.ptbg.pl/ptbg.php>
- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (we współpracy z PTBG) <https://ptneuro.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.04.2021 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych i rekomendacji dotyczących leczenia profilaktycznego pacjentów dorosłych, u których zdiagnozowano migrenę przewlekłą, przy zastosowaniu preparatu Botox (toksyna botulinowa typu A), u których udokumentowano 3 nieskuteczne próby leczenia lub wystąpiły nietolerancja lub przeciwwskazania do ich stosowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Wytyczne zagraniczne
NICE 2020 (brytyjskie)	<p>W profilaktyce migreny preferowaną terapią w pierwszej i drugiej linii leczenia profilaktycznego według wytycznych NICE jest topiramatu lub propranololu, W przypadku nieskuteczności zarówno topiramatu jak i propranololu można rozważyć zastosowanie akupunktury.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny.</p> <p>W przypadku niepowodzenia wcześniejszych linii terapii zaleca się stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erenumab - jeśli występuje >4 dni z migreną w trakcie miesiąca, lek powinien być stosowany po niepowodzeniu 3 linii leczenia profilaktycznego, w dawce 140 mg. Terapię należy przerwać, gdy częstotliwość napadów migrenowych nie zmniejsza się o co najmniej 30% po 12 tygodniach • galcenezumab – w dawce początkowej 240 mg, następnie 120 mg, pozostałe zalecenia tak jak erenumab; • fremanezumab – jeśli migrena ma postać przewlekłą, należy stosować w dawce 225 mg co miesiąc lub 675 mg raz na kwartał, po niepowodzeniu 3 linii leczenia. Terapię należy przerwać, gdy częstotliwość napadów migrenowych nie zmniejsza się o co najmniej 30% po 12 tygodniach; • toksyna botulinowa typu A – zaleca się stosowanie toksyny botulinowej typu A w przypadku profilaktyki migreny przewlekłej, po braku skuteczności 3 wcześniejszych terapii farmakologicznych oraz w przypadku, właściwego leczenia pacjentów pod względem nadużywania leków.. Zgodnie z wytycznymi, należy zaprzestać terapii toksyną botulinową w przypadku skuteczności mniejszej niż redukcja liczby dni z migreną o 30% po zastosowaniu 2 cykli leczenia, a także w przypadku redukcji liczby dni z migreną poniżej 15 na miesiąc w okresie 3 miesięcy.

	<i>Źródło finansowania: brak informacji</i>
AHS 2018/2019 (amerykańskie)	<p>Zgodnie z wytycznymi, terapię przeciwmigrenową należy rozpocząć od sprawdzenia skuteczności leczenia konkretnym lekiem poprzez zastosowanie jego niskich dawek, następnie dawki należy zwiększać aż do wartości terapeutycznej i kontynuować podawanie przez kolejne 8 tygodni. W przypadku częściowej skuteczności leczenia należy zmienić podawany lek, lub ocenić całkowity efekt terapii w okresie 6 – 12 miesięcy od jej rozpoczęcia.</p> <p>W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwpadaczkowe: topiramát, diwalpronian sodu/walproinian sodu (kwas walproinowy) • beta-blokery: metoprolol, propranolol, timolol; • toksynę botulinową typu A <p>W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie leków o prawdopodobnej skuteczności takich jak: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna) lub inne beta-blokery (atenolol, nadolol). W przypadku dalszej nieskuteczności leczenia profilaktycznego należy wziąć pod uwagę leki o niepotwierdzonej skuteczności takie jak: nebiwolol, pindolol, kandesartan, cyproheptadyna, karbamazepina, klonidyna, guanfacyna lub lizynopryl.</p> <p>Dodatkowo, należy rozważyć leczenie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab) lub peptyd związany z genem kalcytoniny (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab). Powyższe preparaty są zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w przypadku występowania powyżej 8 napadów migrenowego bólu głowy w miesiącu lub w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A.</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
EHF 2018 i 2019 (europejskie)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia bólu głowy</p> <p>Zgodnie z tymi wytycznymi w profilaktyce migreny preferowanymi terapiami są:</p> <ul style="list-style-type: none"> • topiramát, 50 mg lub więcej, 2 razy dziennie; • toksyna botulinowa typu A, 155-195 jednostek wstrzykiwane w różne części głowy i szyi; • przeciwciała monoklonalne cGRP <ul style="list-style-type: none"> - erenumab, 70 lub 140 mg raz na miesiąc; - fremanezumab, 225 mg raz na miesiąc lub 675 mg raz na kwartał; - galcanezumab 240 mg dawka pierwszorazowa, następnie 120 mg co miesiąc. <p>Wytyczne dotyczące stosowania toksyny botulinowej w przewlekłej migrenie</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana w leczeniu pacjentów z migreną przewlekłą, leczenie jest dobrze tolerowane. <i>jakość dowodów: wysoka. siła zaleceń: silna.</i> 2) Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana dla pacjentów, u których zakończono niepowodzeniem co najmniej 2 lub 3 terapie innymi lekami wykorzystywanymi w profilaktyce migreny, chyba że wystąpią przesłanki zdrowotne uzasadniające zastosowanie tej terapii we wcześniejszej linii. <i>Rekomendacja oparta na opinii eksperta.</i> 3) U pacjentów nadużywających leków przeciwbólowych zaleca się detoksykację przed rozpoczęciem terapii toksyną botulinową. Jednakże w przypadku braku takiej możliwości, należy wprowadzać terapię równoległe z detoksykacją. <i>Rekomendacja poparta opinią eksperta.</i> 4) Dawkowanie powinno być zgodne z badaniem PREEMPT, tj. 155-195 jednostek w 31-39 miejsc co 12 tygodni. <i>Rekomendacja oparta na badaniu PREEMPT</i> 5) Leczenie należy przerwać przy braku redukcji częstości występowania migreny o co najmniej 30% po 2-3 cyklach. W ramach wykluczenia z dalszej terapii należy rozważyć również inne czynniki, mogące mieć wpływ na efektywność leczenia, <i>Rekomendacja oparta na opinii eksperta.</i> 6) Ocena skuteczności leczenia powinna być oparta na informacjach z dzienniczka bólu prowadzonym przez pacjenta. Rekomenduje się zakończenie leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej, gdy liczba dni z bólem migrenowym będzie przez 3 kolejne miesiące niższa niż 10. Stan pacjentów powinien zostać zrewidowany po 4-5 miesiącach od zakończenia leczenia botuliną, by zweryfikować skuteczność przeprowadzonej terapii. <i>Rekomendacja oparta na opinii eksperta.</i>
BASH 2019	<p>Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w migrenie przewlekłej</p> <p>Wszelkie decyzje związane z leczeniem migreny muszą być określone na podstawie dotychczasowego leczenia, a także przy uwzględnieniu innych czynników takich jak np.: planowana ciąża czy stosowanie środków antykoncepcyjnych.</p> <p>Leczenie profilaktyczne zalecane jest osobom, u których występuje ponad 4 dni migrenowe w miesiącu, a sam stan migreny w znaczny sposób wpływa na funkcjonowanie pacjenta. Zaznacza się, że równoległe leczenie stanów ostrych może negatywnie wpłynąć na skuteczność terapii profilaktycznej.</p> <p>BASH wskazuje jako dobrą praktykę przeprowadzenie detoksykacji przed wprowadzeniem terapii toksyną botulinową, w szczególności ograniczenie leków wykorzystywanych w terapii ostrych napadów migrenowych.</p> <p>Rekomenduje się stosowanie toksyny botulinowej po 2-3 nieskutecznych terapiach lekami doustnymi, w dawce 155-195 jednostek domięśniowo, zgodnie z protokołem badania PREEMPT, w odstępach co 12 tygodni.</p>
Wytyczne polskie	
PTBG 2019	<p>Wytyczne diagnostyczno-terapeutyczne w migrenie</p> <p>W wytycznych wskazano, że w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej należy w pierwszej kolejności stosować kwas walproinowy w dawce dobowej 500-1500 mg lub topiramát w dawce dobowej 25-200 mg w klasie A oraz</p>

	<p>amitryptylinę w dawce dobowej 50-150 mg w klasie B. Wytyczne wskazują również na uzasadnione stosowanie iniekcji toksyny botulinowej w klasie A/B w łącznej dawce 150-195 jednostek w 31-39 punktów na głowie i szyi co 12 tygodni.</p> <p><i>Klasa A – standardowe leczenie o udowodnionej efektywności</i></p> <p><i>Klasa B- leczenie po nieskuteczności terapii z klasy A, o wysokim prawdopodobieństwie skuteczności</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>
PTBG/PTN 2018 (aktualizacja 2020)	<p>Wytyczne dotyczące postępowania terapeutycznego w migrenie przewlekłej</p> <p>W wytycznych PTBG/PTN 2018 zaleca się w pierwszej kolejności stosowanie topiramatu i kwasu walproinowego, jako substancję drugiego wyboru amitryptylinę. W dalszej kolejności eksperci wskazują na możliwość prowadzenia terapii preparatem Botox, natomiast aktualizacja wytycznych z 2020 roku uwzględnia w tej samej linii leczenia zastosowanie przeciwciał monoklonalnych – erenumabu, fremanuzabu, ga kanezumabu i eptinezumabu. Równocześnie rekomenduje się uzupełniająco stosowanie terapii nefarmakologicznych, mających ograniczyć możliwość wystąpienia polekowego bólu głowy, w szczególności wskazując na możliwość stosowania treningów relaksacyjnych, terapii poznawczo-behawioralnej, technik neurostymulacji (urządzenie CEFALY) oraz ćwiczeń fizycznych.</p>

Podsumowanie

We wszystkich aktualnych zaleceniach zagranicznej i polskiej praktyki klinicznej opublikowanych po 2018 roku, w przedmiotowej populacji docelowej, tj. u osób dorosłych z migreną przewlekłą po co najmniej 2 lub 3 terapiach innymi lekami wykorzystywanymi w profilaktyce migreny, rekomendowane jest stosowanie toksyny botulinowej typu A. Część wytycznych wskazuje na możliwość równoległego wykorzystywania terapii nefarmakologicznych, w celu maksymalizacji redukcji liczby dni z migreną. Zaznacza się również, że na skuteczność i utrzymanie skutków terapii profilaktycznej toksyną botulinową typu A wpływ ma ograniczenie spożycia leków przeciwbólowych oraz detoksykacja.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad AWA otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Kierownik Kliniki Neurologii Wydziału Medycznego WUM
Kwas walproinowy i jego pochodne	50% pacjentów, pierwsza linia leczenia, leczenie najtańsze ale o ograniczonej skuteczności, wiąże się z licznymi objawami niepożądanymi, w szczególności u kobiet, w tym stwarza ryzyko wystąpienia wad płodu i ryzyko wpływu na rozwój dzieci kobiet, które przyjmowały ten lek.	50% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją toksyny botulinowej w 2/3 linii odsetek spada do zera., technologia tania, skuteczna dla części pacjentów.
Topiramat	30% pacjentów, technologia względnie tania, wykorzystywany w terapii przeciwpadaczkowej, w leczeniu migreny wymaga wyższych dawek, stąd możliwe działania niepożądane – drętwienie kończyn, ograniczenie zdolności uczenia się.	80% pacjentów, w przypadku objęcia refundacją toksyny botulinowej w 2/3 linii odsetek spada do zera, technologia tania, skuteczna dla części pacjentów.
Amitryptylina	10% pacjentów – technologia refundowana, rekomendowana w młodszej grupie wiekowej (<40 r.ż. w większych dawkach z licznymi działaniami niepożądanymi, np. ryzykiem zaburzeń rytmu serca.	50% pacjentów, technologia tania, refundowana.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne	Większość pacjentów, leczenie toksyną botulinową może wyeliminować nadużywanie tej grupy leków.	-
CeFaLy	-	20% pacjentów, zalecenie PTBG.
Tryptany	Większość, leczenie toksyną botulinową może znacząco zmniejszyć zużycie tryptanów.	-
Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i CGRP-R	-	Dostępność do terapii ograniczona z powodu ceny leków, metoda potencjalnie alternatywna dla BTX, dostępna w Polsce od 2 lat, technologia skuteczna.

Eksperti, jako kluczowe przyczyny, dla których wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, wskazują głównie na:

- wysoką skuteczność zastosowania toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny przewlekłej, udowodnioną w randomizowanych badaniach i rzeczywistej praktyce klinicznej,
- poprawę jakości życia i produktywności/aktywności społecznej pacjentów poddanych terapii,
- zmniejszenie kosztów bezpośrednich i pośrednich ponoszonych w związku z ciężkimi stanami migrenowymi,
- realizacja postulatów kampanii „Szpital bez bólu” (wskazanie prof. Sławka),
- bezpieczeństwo technologii w przypadku stosowania u kobiet planujących posiadanie dzieci.

Tabela 11. Dodatkowe informacje związane z ocenianą technologią pozyskane od ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Jarosław Sławek Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neurologii	Dr hab. n. med. Izabela Domitrz Prezes Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Kierownik Kliniki Neurologii Wydziału Medycznego WUM
Problemy ze stosowaniem dostępnych opcji w ocenianym wskazaniu	<ul style="list-style-type: none"> • ograniczona skuteczność profilaktycznych leków doustnych, • adherencja do leczenia, konieczność częstego, codziennego dawkowania • wielu chorych przerywa leczenie w okresie 12 m-cy z uwagi na działania niepożądane, • leczenie tryptanami jest drogie, • NLPZ powodują wiele działań niepożądanych 	<ul style="list-style-type: none"> • niska skuteczność, <50% • liczne, poważne, limitujące objawy uboczne, • konieczność przyjmowania codziennie, przez kilka miesięcy, w wysokich dawkach, • konieczność doboru leków, np. w chorobach sercowych lub teratogenność kwasu walproinowego
Jakie rozwiązania systemowe mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	Odpowiedni program lekowy leczenia migreny przewlekłej.	<ul style="list-style-type: none"> • dostęp do lekarzy specjalistów – neurologów w bólach głowy, • system poradni specjalistycznych i szkoleń dla lekarzy, leczenie koordynowane (przy udziale psychologa i fizjoterapeuty) • zmniejszenie kosztu leczenia – wzrost dostępności dla pacjenta i lekarzy POZ, • konieczność uwzględnienia kosztu hospitalizacji pacjentów z migreną i polekowym bólem głowy (detoksykacja)
Możliwe problemy, które dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Żadnych – leczenie przeprowadzone przez specjalistę, konieczne będzie przeszkolenie większej liczby neurologów w podawaniu leku, a lekarzy POZ w zakresie diagnostyki.	Prawidłowa kwalifikacja chorych – jedynie specjalistyczne ośrodki są w stanie poprawnie diagnozować migrenę przewlekłą (certyfikacja ośrodków i lekarzy).
Możliwość nadużywania technologii	Brak, ewentualnie możliwa kontrola NFZ w zakresie realizacji procedury	Błędna kwalifikacja chorych, w takim przypadku nie będzie efektu leczniczego i chory „wypadnie” z programu.
Czy istnieją specyficzne grupy pacjentów, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Osoby szczególnie cierpiące, ze współistniejącą depresją.	Wszyscy pacjenci z migreną przewlekłą oporni na leczenie dostępnymi metodami i są min. po 2 terapiach.
Subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	Brak możliwości oceny zaistnienia takiej sytuacji.	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby z innymi bólami głowy niż migrena przewlekła, • Osoby z błędnym rozpoznaniem migreny przewlekłej

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrów. poz. 2021.32), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu obejmującym wskazanie wnioskowane jest amitryptylina w ramach refundacji aptecznej:

- Amitryptylina

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Refundacja apteczna							
Amitriptylinum VP, tabl. powł., 10 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991049010	5,94	6,24	1,23	30%	5,76

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO	WDŚ [PLN]
Amitriptylinum VP, tabl. powł.,25 mg	60 szt. (2 blist.po 30 szt.)	05909991048914	9,72	10,21	3,09	30%	9,01

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
BSC – podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym	Zgodnie ze stanowiskiem wytycznych terapię toksyną botulinową należy rozważyć po niepowodzeniu 2–3 doustnych terapii profilaktycznych lub w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania, co zgodne jest z kryteriami proponowanego programu lekowego. Zatem żaden z doustnych leków profilaktycznych (kwas walproinowy, topiramát, amitriptylina) nie może stanowić komparatora w analizach HTA, gdyż populację docelową stanowią pacjenci, u których te leki okazały się nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania. 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 anti-CGRP nie jest aktualnie refundowane ze środków publicznych w profilaktyce migreny przewlekłej. Mając na uwadze wysoki koszt podania przeciwciał, 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 anti-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.”	Wybór komparatora uznano za zasadny.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy klinicznej wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem przeglądu systematycznego wskazanego przez wnioskodawcę jest „ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox) w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*), rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym, u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji albo przeciwwskazań do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego”.

Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawia poniższa tabela.

Tabela 14. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.	Nie wskazano.	Bez uwag.
Interwencja	Toksyna botulinowa typu A (Botox) w dawkowaniu zgodnym z ChPL.	Nie wskazano.	Bez uwag.
Komparatory	Najlepsza terapia standardowa (BSC, <i>best standard care</i>), rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym. Za spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej uznawano także prace przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej bez grupy kontrolnej.	Nie wskazano.	Bez uwag.
Punkty końcowe	<p><u>W ramach analizy skuteczności:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ból głowy (nasilenie, częstość), doraźne leczenie przeciwbólowe (zużycie, zaprzestanie), jakość życia. <p><u>W ramach oceny bezpieczeństwa:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ogólny profil bezpieczeństwa (AE ogółem, SAE ogółem, AE związane z leczeniem, zaprzestanie leczenia z powodu AE, zgony), szczegółowe zdarzenia niepożądane istotne z punktu widzenia analizy bezpieczeństwa. 	Nie wskazano.	Bez uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Randomizowane badania kliniczne, • Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (<i>real-world data</i>), • Przeglądy systematyczne. 	Do analizy klinicznej nie włączano badań: <ul style="list-style-type: none"> • w których BTX stosowano w dawce lub w schemacie podawania niezgodnym z ChPL, • w których poza BTX dodatkowo stosowano niefarmakologiczne interwencje profilaktyczne, • RWD przeprowadzonych na próbie <50 pacjentów, • w których ocenę skuteczności przeprowadzono wcześniej niż po podaniu 2 cykli BTX (24 tyg.) • zaprojektowanych w układzie skrzyżowanym (<i>cross-over</i>) • opublikowanych wyłącznie w formie abstraktu lub posteru, • opublikowanych w języku innym niż język angielski i język polski, • przeglądów systematycznych opublikowane przed 2010 r., nieuwzględniające wyników badania PREEMPT. 	Bez uwag.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym wykonanym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library, w tym:
 - CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
 - CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
 - DARE (*Database of Abstracts of Reviews of Effects*) i in.,
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, URPL, WHO).

Jako datę ostatniego wyszukiwania podano: 10.12.2020 roku.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Zakres przeszukanych baz danych obejmował minimum wskazane w Wytocznych HTA Agencji z 2016 r. Wyszukiwanie nie zostało ograniczone przedziałem czasowym. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało zaprojektowane przez dwóch analityków pracujących niezależnie, w razie wystąpienia niezgodności, rozwiązywano je z udziałem trzeciego analityka.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (przez Pubmed), Embase (przez Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone w dniu 08.04.2021 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do AKL wnioskodawcy włączono:

- **3 badania RCT**
 - badanie PREEMPT 1 (16 publikacji) i PREEMPT 2 (16 publikacji) – wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne fazy III w układzie grup równoległych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC w populacji pacjentów z migreną przewlekłą;

- badanie NCT01833130 (1 publikacja) – badanie opublikowane wyłącznie w postaci raportu na stronie *clinicaltrials.gov*, którego głównym celem była ewaluacja nowego kwestionariusza dla jakości życia w migrenie;
- **4 badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) dla BTX**
 - Aicua-Rapun 2016 (2 publikacje) – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków);
 - Andreou 2018 (1 publikacja) – jednoramienne, prospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków);
 - Guerzoni 2017 (2 publikacje) – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków);
 - Stark 2019 (2 publikacje) – jednoramienne, retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków).

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono również 6 opracowań wtórnych *Jabbari 2011 (1 publikacja)*, *Jackson 2012 (2 publikacje)*, *Shamilyan 2013 (1 publikacja)*, *Bruloy 2019 (3 publikacje)*, *Herd 2019 (6 publikacji)*, *Shen 2020 (1 publikacja)* dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BTX w terapii pacjentów z migreną przewlekłą.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych na podstawie których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii.

Szczegóły zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 15. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>PREEMPT 1 (publikacje główne* <i>Aurora 2010</i>, <i>Aurora 2011</i> i <i>Dodick 2010</i>) <u>Źródło finansowania:</u> Allergan Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • randomizowane badanie kliniczne III fazy, • dwuramienne, • podwójnie zaślepienie (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki) • hipoteza: <i>superiority</i>, • okres obserwacji: 56 tyg. (24 tyg. faza podwójnie zaślepienia + 36 tyg. faza przedłużona) <p><u>Interwencja:</u> BTX: domięśniowo, w łącznej dawce 155 U w 31 stałych miejscach regionu głowy i szyi („fixed-site protocol”), z możliwością podania maks. 40 dodatkowych jednostek do decyzji lekarza („follow-the-pain strategy”) – maksymalnie 195 U w 39 miejsc regionu głowy i szyi, co 12 tyg.; 2 cykle BTX co 12 tyg. (faza podwójnie zaślepienia), następnie 3 dodatkowe cykle BTX co 12 tyg. (faza przedłużona)</p> <p><u>Komparator:</u> PLC: domięśniowo, co 12 tyg., schemat dawkowania jak w BTX; 2 cykle PLC co 12 tyg. (faza podwójnie zaślepienia), następnie 3 cykle BTX co 12 tyg. (faza podwójnie przedłużona)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek 18–65 lat; • rozpoznanie migreny przewlekłej wg kryteriów ICHD-2 za wyjątkiem „skomplikowanej migreny” (migrena porażno-połowicza, migrena typu podstawnego, migrena okoporażna, zawał migrenowy); • dostępność danych z dzienniczka pacjenta z 28-dniowego okresu przed randomizacją dla ≥ 20 dni; • występowanie bólu głowy przez ≥ 15 dni z bólem głowy, trwający każdego dnia ≥ 4 h, z czego $\geq 50\%$ dni dotyczy migrenowego bólu głowy lub prawdopodobnej migreny w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją; • ≥ 4 odrębne epizody bólu głowy, trwającego co ≥ 4 h w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX+BSC: 341 Grupa PLC+BSC: 338</p>	<p><u>Pierwszorzędowy PK:</u> zmiana częstości epizodów bólu głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24. tyg. (PREEMPT 1)</p> <p><u>Drugorzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - liczba epizodów migreny, - liczba epizodów bólu głowy, - liczba dni z bólem głowy, - liczba dni z migreną, liczba - dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy, - łączna liczba godzin bólu głowy, - jakość życia (kwestionariusze: HIT-6, MSQ, HIS), - zużycie leków przeciwbólowych, - bezpieczeństwo (nie podano wg jakiej terminologii)

<p>PREEMPT 2 (publikacje główne: Diener 2010, Aurora 2011 i Dodick 2010) <u>Źródło finansowania:</u> Allergan Inc</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne III fazy, dwuramiennie, podwójnie zaślepienie (zaślepieniu podlegali pacjenci, badacz oraz osoby oceniające wyniki) hipoteza: <i>superiority</i>, okres obserwacji: 56 tyg. (24 tyg. faza podwójnie zaślepienia + 36 tyg. faza przedłużona) <p><u>Interwencja:</u> BTX: domięśniowo, w łącznej dawce 155 U w 31 stałych miejscach regionu głowy i szyi („fixed-site protocol”), z możliwością podania maks. 40 dodatkowych jednostek do decyzji lekarza („follow-the-pain strategy”) – maksymalnie 195 U w 39 miejsc regionu głowy i szyi, co 12 tyg.; 2 cykle BTX co 12 tyg. (faza podwójnie zaślepienia), następnie 3 dodatkowe cykle BTX co 12 tyg. (faza przedłużona)</p> <p><u>Komparator:</u> PLC: domięśniowo, co 12 tyg., schemat dawkowania jak w BTX; 2 cykle PLC co 12 tyg. (faza podwójnie zaślepienia), następnie 3 cykle BTX co 12 tyg. (faza podwójnie przedłużona)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek 18–65 lat; rozpoznanie migreny przewlekłej wg kryteriów ICHD-2 za wyjątkiem „skomplikowanej migreny” (migrena porażno-połowicza, migrena typu podstawnego, migrena okoporażna, zawał migrenowy); dostępność danych z dzienniczka pacjenta z 28-dniowego okresu przed randomizacją dla ≥ 20 dni; występowanie bólu głowy przez ≥ 15 dni z bólem głowy, trwający każdego dnia ≥ 4 h, z czego $\geq 50\%$ dni dotyczy migrenowego bólu głowy lub prawdopodobnej migreny w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją; ≥ 4 odrębne epizody bólu głowy, trwającego co ≥ 4 h w trakcie 28-dniowego okresu przed randomizacją <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa BTX+BSC: 347 Grupa PLC+BSC: 358</p>	<p><u>Pierwszorzędowy PK:</u> zmiana częstości epizodów bólu głowy w okresie 28 dni względem wartości początkowej w 24. tyg. (PREEMPT 1)</p> <p><u>Drugorzędowe PK:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> liczba epizodów migreny, liczba epizodów bólu głowy, liczba dni z bólem głowy, liczba dni z migreną, liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy, łączna liczba godzin bólu głowy, jakość życia (kwestionariusze: HIT-6, MSQ, HIS), zużycie leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo (nie podano wg jakiej terminologii)
<p>Aicua-Rapun 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Allergan Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe, retrospektywne badanie obserwacyjne, bez grupy kontrolnej, okres obserwacji: średnia liczba cykli BTX 7,6 (zakres 5-13) <p><u>Interwencja:</u> BTX: co 12 tyg., schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155 U (63%), 195 U (37%)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dorośli pacjenci spełniający kryteria rozpoznania migreny przewlekłej zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta; pacjenci którzy otrzymali co najmniej 5 cykli BTX w trzech szpitalach w regionie Kastylii i Leon (Hiszpania) w okresie I 2012 – I 2016; brak odpowiedzi na co najmniej 2 uprzednie linie leczenia profilaktycznego, w tym topiramatem (lub innym neuromodulatorem, o ile leczenie topiramatem nie było tolerowane) i β-blokerem <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BTX: 115</p>	<ul style="list-style-type: none"> transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną, liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych / tryptanów

<p>Andreou 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Allergan</p>	<ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe, • prospektywne badanie obserwacyjne, • bez grupy kontrolnej, • okres obserwacji: od 2 do ≥ 13 cykli BTX (6 do > 36 mies.) <p><u>Interwencja:</u> BTX: co 12 tyg., schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155 U (49%); $>155-185U$ (51%)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dorośli pacjenci z rozpoznaniem migreny przewlekłej zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta; • leczenie BTX w Headache Centre (Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londyn, Wielka Brytania) w okresie V 2013 – XII 2016 zgodnie z wytycznymi NICE; • nieskuteczność leczenia co najmniej III liniami leczenia profilaktycznego lub brak ich tolerancji; • brak poprawy dolegliwości bólowych po zaprzestaniu leczenia przeciwbólowego w przypadku pacjentów ze współwystępującym nadużywaniem leków przeciwbólowych; • dostępność wypełnionego dzienniczka bólu głowy oraz kwestionariusza HIT-6 w momencie włączenia do badania <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BTX: 200</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną, • zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej 30%, • liczba dni z bólem głowy, • liczba dni z migrenowym bólem głowy, • liczba dni wolnych od bólu głowy, • zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych, • liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych, • jakość życia (HIT-6), • bezpieczeństwo
<p>Guerzoni 2017**</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Allergan SpA-Italy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • jednoośrodkowe, • retrospektywne badanie obserwacyjne, • bez grupy kontrolnej, • okres obserwacji: 7–13 cykli BTX (18–36 mies.) <p><u>Interwencja:</u> BTX: co 12 tyg., schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155 U (100%); 195 U (ty ko podczas jednego cyklu leczenia, 9%)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej migreny wg kryteriów ICHD-III beta i współwystępującym nadużywaniem leków przeciwbólowych; • niepowodzenie leczenia co najmniej III liniami leczenia profilaktycznego; • przebyta szpitalna detoksyfikacja przed rozpoczęciem iniekcji BTX; • leczenie BTX w centrum leczenia bólu i uzależnień Uniwersytetu w Modenie (Włochy) w okresie I 2013 – II 2017 <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BTX: 90</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50%, • bezpieczeństwo
<p>Stark 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Allergan plc</p>	<ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe, • retrospektywne badanie obserwacyjne, • bez grupy kontrolnej, • okres obserwacji: 26 tyg. (12–83 tyg.), 60 tyg. (23–251 tyg.) <p><u>Interwencja:</u> BTX: co 12 tyg., oczekiwany schemat dawkowania zgodny z badaniem PREEMPT, dawka: 155-195 U</p> <p><i>Zgodnie z badaniem u niektórych pacjentów w pierwszym i ostatnim cyklu stosowano niższe lub wyższe dawki BTX (zakres: 50–200U; 50–205 U).</i></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat; • pacjent będący pod opieką neurologiczną; • bóle głowy występujące co najmniej 15 dni w mies., w tym co najmniej 8 dni z migrenowym bólem głowy, trwające co najmniej 6 mies.; • niewystarczająca odpowiedź na leczenie co najmniej III lekami profilaktycznymi lub przeciwwskazania do ich stosowania lub ich nietolerancja; • prawidłowe postępowanie w polekowych bólach głowy; • otrzymanie co najmniej 2 cykli BTX po 1 III 2014 r. i odbycie co najmniej jednej wizyty monitorującej po ich otrzymaniu <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa BTX: 211</p>	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o co najmniej 50%, • liczba dni z bólem głowy, • liczba dni z migreną, • liczba dni z ciężkim bólem głowy, • liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych, • odsetek pacjentów stosujących leczenie przeciwbólowe, • jakość życia (HIT-6), • absenteizm, • bezpieczeństwo
<p>* pozostałe publikacje pełnotekstowe i doniesienia konferencyjne zostały wymienione w rozdziale 14. Źródła niniejszej AWA</p> <p>** W badaniu oceniano również inne punkty końcowe, przy czym ze względu na fakt, iż odnosiły się one do populacji pacjentów o liczebności <50, nie zostały uwzględnione w analizie klinicznej</p> <p>BTX – Botox, PLC - placebo</p>			

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w *Aneksie B Charakterystyka i ocena wiarygodności badań AKL* wnioskodawcy.

Z uwagi na fakt, że badanie *NCT01833130* zostało opublikowane wyłącznie w postaci raportu na stronie *ClinicalTrials.gov* oraz na ograniczenia badania (np. mała liczebność próby, brak wyczerpujących charakterystyk wyjściowych pacjentów oraz brak informacji o analizie statystycznej wyników) odstąpiono od przedstawienia wyników w powyżej tabeli. Dane z tego badania przedstawiono w AKL wnioskodawcy w *Aneksie B Charakterystyka i ocena wiarygodności badań* i *Aneksie E Dodatkowe dane do analizy klinicznej*.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy została oceniona przy użyciu narzędzia oceny ryzyka systematycznego *Cochrane Collaboration* dla randomizowanych badań klinicznych. W przypadku badania *PREEMPT 2* ogólne ryzyko błędu było niskie, natomiast w przypadku badania *PREEMPT 1* odnotowana pewne zastrzeżenia dotyczące ryzyka błędu wynikającego z procesu randomizacji.

Wyniki oceny jakości badań RCT wg wnioskodawcy zostały przedstawione w poniżej tabeli.

Tabela 16. Ocena ryzyka błędu systematycznego wybranych badań pierwotnych wg narzędzia Cochrane Collaboration

Badanie	1	2	3	4	5	Ogólne ryzyko błędu
<i>PREEMPT 1</i>	pewne zastrzeżenia	niskie	niskie	niskie	niskie	pewne zastrzeżenia
<i>PREEMPT 2</i>	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

1 – ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji; 2 – ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji); 3 – brakujące dane o wynikach; 4 – ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego; 5 – ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku

W AKL wnioskodawcy wskazano, że badania jednoramienne dotyczące skuteczności praktycznej zostały ocenione wg skali NICE. Badanie *Aicua-Rapun 2016* uzyskało 4/8 pkt, badanie *Andreou 2018* uzyskało 6/8 pkt, badanie *Guerzoni 2017* uzyskało 4/8 pkt, a badanie *Stark 2019* uzyskało 5/8 pkt wg skali NICE.

Tabela poniżej przedstawia ocenę jakości badań RWD wg wnioskodawcy.

Tabela 17. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych wg skali NICE

Lp.	Pytanie (TAK = 1, NIE = 0)	<i>Aicua-Rapun 2016</i>	<i>Andreou 2018</i>	<i>Guerzoni 2017</i>	<i>Stark 2019</i>
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	0	1
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	0	1	1	1
5.	Czy badanie miało charakter prospektywny?	0	1	0	0
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1
8.	Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	0	0
SUMA		4/8	6/8	4/8	5/8

Jakość opracowań wtórnych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy oceniono w skali AMSTAR II.

Uzyskano następujące wnioski:

- *Jackson 2012*: przegląd niskiej jakości,
- *Jabbri 2011*: przegląd krytycznie niskiej jakości,
- *Shen 2020*: przegląd wysokiej jakości,
- *Herd 2018*: przegląd krytycznie niskiej jakości,
- *Bruloy 2019*: przegląd krytycznie niskiej jakości,
- *Shamilyan 2013*: przegląd wysokiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 49):

- „W badaniu PREEMPT 1 pomimo przeprowadzenia prawidłowego procesu randomizacji pacjentów do grup, istotnie statystycznie różniły się one wyjściową liczbą epizodów bólu głowy oraz migreny, a także łączną liczbą godzin z bólem głowy. Odnotowane różnice pomiędzy grupami nie powinny mieć jednak istotnego znaczenia, gdyż w analizie wyników oceniano zmianę względem wartości początkowej, a nie wartość końcową”.
- „W trakcie ekstrakcji danych z badań PREEMPT napotkano na rozbieżności wyników pomiędzy różnymi publikacjami w odniesieniu do wybranych punktów końcowych i ich sposobu raportowania (np. zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej), przy czym należy zaznaczyć, iż różnice te nie były numerycznie duże i nie wpływały na kierunek wnioskowania. W celu zachowania spójności wyników przyjęto jednak zasadę, według której w pierwszej kolejności przedstawiano dane z publikacji głównej, a z publikacji dodatkowych i abstraktów ekstrahowano wyłącznie dane nieopisane w publikacjach głównych. W przypadku zidentyfikowania rozbieżności wyników z tego samego poziomu publikacji (np. pomiędzy abstraktami) w analizie uwzględniono dane z prac opublikowanych najwcześniej”.
- „W trakcie ekstrakcji danych z RWD napotymano na rozbieżności wyników pomiędzy tekstem publikacji a informacjami zawartymi w tabelach (Stark 2019, Guerzoni 2017). Istnienie powyższych rozbieżności każdorazowo opatrywano odpowiednim wyjaśnieniem pod tabelą. Z badania Guerzoni 2017 pominięto ekstrakcję danych dla części punktów końcowych, ze względu na wysoką utratę z badania i wyniki przedstawione dla <50 pacjentów”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci parametrów względnych (RR, *relative risk*) oraz bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT (*number needed to treat*) lub NNH (*number needed to harm*) prezentowano tylko w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD (bezwzględna różnica ryzyka, *risk difference*).

Wyniki dla punktów końcowych zależnych od czasu prezentowano w postaci średniej różnicy (MD).

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiono z 95 procentowymi przedziałami ufności.

W AKL wnioskodawcy przedstawiono również wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów badania, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną granicę poziomu istotności statystycznej przyjęto wartość 0,05 ($p \leq 0,05$).

W przypadku punktów końcowych odnoszących się do bezpieczeństwa stosowano kryteria, wg których dokonywano klasyfikacji i oceny nasilenia zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia niepożądane opisano kodami ICD-10, o ile były one podane w poszczególnych doniesieniach naukowych.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 365, Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (AKL wnioskodawcy, str. 49):

- „Badania rejestracyjne dla BTX (PREEMPT) zostały przeprowadzone w populacji szerszej niż docelowa, tj. kwalifikowano do nich pacjentów niezależnie od liczby linii oraz rodzaju uprzedniego leczenia. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż dla najważniejszych punktów końcowych obu badań były dostępne wyniki dla podgrupy pacjentów stosujących uprzednio ≥ 3 linie leczenia profilaktycznego. Ponadto zawężenie populacji dla BTX do populacji wnioskowanej uzasadniają obowiązujące wytyczne praktyki klinicznej dotyczące leczenia migreny przewlekłej z wykorzystaniem BTX (EHF 2018) oraz stanowiska najważniejszych agencji HTA (NICE, CADTH, PBAC, SMC) w sprawie finansowania BTX ze środków publicznych”.
- „Kryteria włączenia do badań PREEMPT obejmowały dorosłych pacjentów, spełniających kryteria rozpoznania migreny wg kryteriów ICHD-2, podczas gdy obecnie obowiązuje nowsza wersja kryteriów, tj. ICHD-3. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż zdefiniowane kryteria włączenia do badań

PREEMPT należy uznać za zasadniczo spójne z kryteriami rozpoznania migreny przewlekłej wg kryteriów ICHD-3”.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Nie zidentyfikowano.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej

Ból głowy

Populacja ogólna

Stosowanie BTX + BSC w porównaniu do PLC + BSC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem:

- liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -1,8; [95%CI: -2,52; -1,13], p<0,001);
- liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -0,3; [95%CI: -1,17; -0,17]; p=0,009);
- liczby dni z migreną względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -2,0; [95%CI: -2,67; -1,27]; p<0,001);
- liczby epizodów migreny względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -0,4; [95%CI: 1,20; -0,23]; p=0,004);
- liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -1,9; [95%CI: -2,62; -1,26]; p<0,001);
- liczby dni z ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -1,5; [bd]; p<0,001);
- łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -39,2; [95%CI: -48,40; -21,04]; p<0,001).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Ból głowy - porównanie BTX + BSC vs. PLC + BSC (dane ciągłe)

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
<i>PREEMPT 1</i>	341	-7,8 [bd]	338	-6,4 [bd]	-1,4 [-2,40; -0,40]	0,006
<i>PREEMPT 2^b</i>	347	-9,0 (bd)	358	-6,7 [bd]	-2,3 [-3,25; -1,31]	<0,001
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-8,4 [-8,90; -7,92]	696	-6,6 [-7,07; -6,08]	-1,8 [-2,52; -1,13]	<0,001
Zmiana liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej [epizody]						
<i>PREEMPT 1^b</i>	341	-5,2 [bd]	338	-5,3 [bd]	0,1 [-1,12; 0,39]	0,344
<i>PREEMPT 2</i>	347	-5,3 [bd]	358	-4,6 [bd]	-0,7 [-1,65; -0,33]	0,003
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-5,2 [-5,61; -4,84]	696	-4,9 [-5,32; -4,53]	-0,3 [-1,17; -0,17]	0,009
Zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej [dni]						
<i>PREEMPT 1</i>	341	-7,6 [bd]	338	-6,1 [bd]	-1,5 [-2,60; -0,59]	0,002
<i>PREEMPT 2</i>	347	-8,7 [bd]	358	-6,3 [bd]	-2,4 [-3,31; -1,36]	<0,001
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-8,2 [-8,69; -7,70]	696	-6,2 [-6,69; -5,68]	-2,0 [-2,67; -1,27]	<0,001
Zmiana liczby epizodów migreny względem wartości początkowej [epizody]						
<i>PREEMPT 1</i>	341	-4,8 [bd]	338	-4,9 [bd]	0,1 [-1,21; 0,26]	0,206
<i>PREEMPT 2</i>	347	bd	358	bd	bd	bd
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-4,9 [-5,25; -4,50]	696	-4,5 [-4,90; -4,12]	-0,4 [-1,20; -0,23]	0,004
Zmiana liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
<i>PREEMPT 1</i>	341	-7,2 [bd]	338	-5,8 [bd]	-1,4 [-2,41; -0,46]	0,004
<i>PREEMPT 2</i>	347	-8,3 [bd]	358	-5,8 [bd]	-2,5 [-3,37; -1,48]	<0,001
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-7,7 [-8,22; -7,27]	696	-5,8 [-6,28; -5,30]	-1,9 [-2,62; -1,26]	<0,001

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
<i>PREEMPT 1</i>	341	bd	338	bd	bd	bd
<i>PREEMPT 2</i>	347	bd	358	bd	bd	bd
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-4,5 [bd]	696	-3,0 [bd]	-1,5 [bd] ^c	<0,001
Zmiana łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej [godziny]						
<i>PREEMPT 1</i>	341	-106,7 [bd]	338	-70,4 [bd]	-36,3 [-51,06; -10,49]	0,003
<i>PREEMPT 2</i>	347	-132,4 [bd]	358	-90,0 [bd]	-42,4 [-58,23; -21,05]	<0,001
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	688	-119,7 [-129,58; -10,76]	696	-80,5 [-90,56; -70,42]	-39,2 [-48,40; -21,04]	<0,001
OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)						
^a Wartość raportowana przez autorów badania.						
^b Pierwszorzędowy punkt końcowy badania.						
^c Obliczenia własne wnioskodawcy						

Ponadto, w badaniach PREEMPT, w ramieniu BTX+BSC obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ względem wartości początkowej w porównaniu z PLC + BSC.

Pacjenci z grupy BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej uzyskiwali również zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej liczby dni z umiarkowanym lub silnym bólem głowy oraz łącznej liczby godzin z bólem głowy.

U pacjentów leczonych BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej dochodziło również do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną, a także istotnie statystycznie rzadziej klasyfikowali oni swój przeciętny ból głowy jako ciężki.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 19. Ból głowy – porównanie BTX + BSC vs. PLC + BSC (dane dychotomiczne)

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC vs PLC+BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej^b					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	494/688 (72)	435/696 (63)	1,15 [1,07; 1,24]	NNT = 11 [8; 23]	bd
<i>PREEMPT 1 i 2^{cd}</i>	392/607 (64)	342/629 (54)	1,19 [1,08; 1,30]	NNT = 10 [7; 21]	bd
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	324/688 (47)	244/696 (35)	1,34 [1,18; 1,53]	NNT = 9 [6; 15]	<0,001
<i>PREEMPT 1 i 2^{cd}</i>	286/607 (47)	222/629 (35)	1,33 [1,17; 1,53]	NNT = 9 [6; 16]	bd
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 75\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	157/688 (23)	108/696 (16)	1,47 [1,18; 1,83]	NNT = 14 [9; 32]	0,002
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną (<15 dni z bólem głowy)^e					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	363/688 (53)	322/696 (46)	1,14 [1,02; 1,27]	NNT = 16 [9; 81]	0,001
Zmniejszenie liczby dni z migreną o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	332/688 (48)	253/696 (36)	1,33 [1,17; 1,50]	NNT = 9 [6; 15]	<0,001
Zmniejszenie liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	340/688 (49)	261/696 (38)	1,32 [1,17; 1,49]	NNT = 9 [6; 15]	<0,001
Zmniejszenie łącznej liczby godzin z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	346/688 (50)	271/696 (39)	1,29 [1,15; 1,45]	NNT = 9 [7; 17]	<0,001
Zmniejszenie liczby epizodów bólu głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	334/688 (49)	300/696 (43)	1,13 [1,004; 1,26]	NNT = 19 [10; 499]	0,065
Zmniejszenie liczby epizodów migreny o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej					
<i>PREEMPT 1 i 2^c</i>	331/688 (48)	302/696 (43)	1,11 [0,99; 1,24]	0,05 [-0,01; 0,10]	0,119

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC vs PLC+BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	
Przeciętny ból głowy klasyfikowany jako ciężki					
PREEMPT 1 i 2^c	24/688 (3)	53/696 (8)	0,46 [0,29; 0,73]	NNT = 25 [16; 58]	0,004
OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); dane dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)					
^a Wartość raportowana przez autorów badania.					
^b Dane obliczone na podstawie informacji dotyczących odsetka pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby z bólem głowy o <30%.					
^c W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.					
^d Wynik dla populacji pomniejszonej o pacjentów przedwcześnie przerywających leczenie.					
^e Dane w przeliczeniu na populację ITT. W publikacji źródłowej zaprezentowano wartości dla BTX: 363/539 (67%) a dla PLC: 322/555 (58%).					

Wyniki w podgrupach

Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥3 linii leczenia są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Po 2 cyklach leczenia w grupie otrzymującej BTX + BSC względem grupy PLC + BSC zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej.

Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 20. Ból głowy - porównanie BTX + BSC vs PLC + BSC w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥3 linii leczenia profilaktycznego – dane ciągłe

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BTX	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1 i 2	231	-7,4 [bd]	248	-4,7 [bd]	-2,7 [bd]	<0,01
OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); dane dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)						
^a Wartość raportowana przez autorów badania.						

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BTX	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1 i 2	231	-7,4 [bd]	248	-4,7 [bd]	-2,7 [bd]	<0,01
OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); dane dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)						
^a Wartość raportowana przez autorów badania.						

Doraźne leczenie przeciwbólowe

W populacji ogólnej badań PREEMPT stosowanie BTX + BSC w porównaniu do PLC + BSC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem względem wartości początkowej liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych oraz częstości przyjmowania tryptanów.

W przypadku częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Doraźne leczenie przeciwbólowe - porównanie BTX + BSC vs PLC + BSC

Badanie	BTX+BSC		PLC+BSC		BTX+BSC vs PLC+BSC	p ^a
	N	Średnia [95% CI]	N	Średnia [95% CI]	MD [95% CI] ^a	
Zmiana częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [liczba pojedynczych dawek]						
PREEMPT 1	341	-10,3 [bd]	338	-10,4 [bd]	0,1 [-2,99; 2,29]	0,795
PREEMPT 2	347	-9,9 [bd]	358	-8,4 [bd]	-1,5 [-3,77; 0,49]	0,132
PREEMPT 1 i 2	688	-10,1 [-11,37; -8,81]	696	-9,4 [-10,62; -8,13]	-0,7 [-2,68; 0,69]	0,247
Zmiana częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej [liczba pojedynczych dawek]						
PREEMPT 1	341	-3,3 [bd]	338	-2,5 [bd]	-0,8 [-1,69; -0,13]	0,023
PREEMPT 2	347	-3,0 [bd]	358	-1,7 [bd]	-1,3 [-2,24; -0,6]	<0,001
PREEMPT 1 i 2	688	-3,2 [-3,63; -2,71]	696	-2,1 [-2,57; -1,58]	-1,1 [-1,74; -0,61]	<0,001
Zmiana liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [dni]						
PREEMPT 1 i 2 ^b	688	-6,1 [-6,58; -5,54]	696	-5,3 [-5,77; -4,75]	-0,8 [-1,53; -0,15]	0,016
OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.); średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg.)						
^a Wartości raportowane przez autorów badania.						
^b W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.						

Jakość życia

Jakość życia w populacji ogólnej badań PREEMPT mierzono przy wykorzystaniu kwestionariusza HIT-6 (ang. *Headache Impact Test-6* – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ)) oraz MSQ (ang. *Migraine Specific Questionnaire* – wynik w zakresie 0 (brak objawów) do 100 (objawy występują cały czas)). Przewagę w grupie BTX + BSC względem PLC + BSC zaobserwowano dla każdego z pytań obu kwestionariuszy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy w tabeli 12, 13 i 14 (strony 30-31).

U pacjentów stosujących BTX + BSC istotnie statystycznie rzadziej raportowano ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6: ≥ 60 pkt) niż u pacjentów z grupy PLC + BSC. Ponadto, u pacjentów otrzymujących BTX + BSC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC + BSC istotnie częściej dochodziło do istotnej klinicznej poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem HIT-6 oraz poprawy aktywności społecznej i związanej z pracą mierzonej kwestionariuszem MSQ, a także do istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej jeden stopień.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Jakość życia - porównanie BTX + BSC vs PLC + BSC – dane dychotomiczne

Badanie	BTX+BSC	PL+BSC	BTX+BSV vs PLC+BSC		p ^a
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	
Ciężkie upośledzenie jakości życia z powodu migreny (HIT-6: ≥ 60 pkt)					
PREEMPT 1	235/341 (69)	270/338 (80)	0,86 [0,79; 0,94]	NNT = 10 [6; 23]	0,001
PREEMPT 2	230/347 (66)	274/358 (77)	0,87 [0,79; 0,95]	NNT = 10 [6; 28]	0,003
PREEMPT 1 i 2 ^b	465/688 (68)	544/696 (78)	0,86 [0,81; 0,92]	NNT = 10 [7; 17]	<0,001
Istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza HIT-6 (≥ 5 pkt) względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2 ^b	281/688 (41)	176/696 (25)	1,62 [1,38; 1,89]	NNT = 7 [5; 10]	<0,001
Istotna klinicznie poprawa wyników w domenie RR kwestionariusza MSQ ($\geq 10,9$ pkt) względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2 ^b	406/688 (59)	280/696 (40)	1,47 [1,31; 1,64]	NNT = 6 [5; 8]	<0,001
Istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza ADHS (≥ 1 pkt) względem wartości początkowej					
PREEMPT 1 i 2 ^b	244/688 (35)	156/696 (22)	1,58 [1,33; 1,88]	NNT = 8 [6; 13]	<0,001
OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)					
^a Wartość raportowana przez autorów badania.					
^b W dostępnych publikacjach nie przedstawiono odrębnych wyników dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.					
ADHS – przeciętne nasilenie bólu głowy (<i>average daily headache severity</i>)					

Wyniki z przedłużonej fazy badań RCT

Faza przedłużona badań PREMMPT trwała 32 tygodnie, a końcową ocenę skuteczności leczenia BTX + BSC przeprowadzono po 5. podaniach, w 56 tygodniu trwania badań. Z uwagi na brak możliwości porównania BTX + BSC względem PLC + BSC na podstawie danych z faz przedłużonych, poniżej przedstawiono wyniki skuteczności wyłącznie dla ramienia pacjentów otrzymujących BTX + BSC w trakcie trwania obydwu faz badań.

Zastosowanie większej liczby podań BTX prowadziło do pogłębienia odpowiedzi na leczenie, co obserwowane było jako numerycznie większa zmiana (poprawa) wszystkich ocenianych parametrów, tj. związanych z bólem, doraźnym leczeniem przeciwbólowym oraz jakością życia.

Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 24. Skuteczność BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) – dane ciągłe

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	Średnia [95% CI]	Średnia [95% CI]
Ból^a		
Zmiana liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej [dni]	-8,4 [-8,90; -7,92]	-11,7 [-12,17; -11,20]
Zmiana liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej [epizody]	-5,2 [-5,61; -4,84]	-7,4 [-7,79; -6,97]
Zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej [dni]	-8,2 [-8,69; -7,70]	-11,2 [-11,71; -10,74]
Zmiana liczby epizodów migreny względem wartości początkowej [epizody]	-4,9 [-5,25; -4,50]	-6,8 [-7,21; -6,43]
Zmiana liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej [dni]	-7,7 [-8,22; -7,27]	-10,7 [-11,18; -10,25]
Zmiana łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej [godziny]	-119,7 [-129,58; -10,76]	-169,1 [-179,30; -158,81]
Doraźne leczenie przeciwbólowe^a		
Zmiana częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [razy]	-10,1 [-11,37; -8,81]	-15,4 [-16,74; -14,05]
Zmiana częstości przyjmowania tryptanów względem wartości początkowej [razy]	-3,2 [-3,63; -2,71]	-4,2 [-4,69; -3,67]
Zmiana liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych względem wartości początkowej [dni]	-6,1 [-6,58; -5,54]	-8,4 [-9,08; -7,79]
Jakość życia		
Zmiana wyniku kwestionariusza HIT-6 względem wartości początkowej [pkt]	-4,8 [-5,34; -4,29]	-7,7 [-8,24; -7,06]
Zmiana wyniku w domenie EF kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]	17,9 [20,09; 15,79]	25,0 [27,41; 22,60]
Zmiana wyniku w domenie RP kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]	13,1 [14,83; 11,37]	19,0 [21,06; 17,01]
Zmiana wyniku w domenie RR kwestionariusza MSQ względem wartości początkowej [pkt]	17,0 [18,74; 15,21]	25,2 [27,27; 23,08]
<p>Kolorem zielonym oznaczono numeryczną poprawę punktu końcowego po 5. cyklach leczenia względem 2. cykli leczenia BTX. Dane dla grupy pacjentów leczonych BTX przez cały okres trwania badania (N = 688). ^a Średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg. lub 53–56 tyg.).</p>		

Tabela 25. Skuteczność BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	n/N (%)	n/N (%)
Ból^a		
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	324/688 (47)	473/688 (69)
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną (<15 dni z bólem głowy) ^b	363/688 (53)	319/688 (46)
Zmniejszenie liczby dni z migreną o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	332/688 (48)	466/688 (68)

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	n/N (%)	n/N (%)
Zmniejszenie liczby dni z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	340/688 (49)	468/688 (68)
Zmniejszenie łącznej liczby godzin z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	346/688 (50)	456/688 (66)
Zmniejszenie liczby epizodów bólu głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	334/688 (49)	499/688 (73)
Zmniejszenie liczby epizodów migreny o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej	331/688 (48)	495/688 (72)
Jakość życia		
Ciężkie upośledzenie jakości życia z powodu migreny (HIT-6: ≥ 60 pkt)	465/688 (68)	348/688 (51)
Istotna klinicznie poprawa wyników kwestionariusza HIT-6 (≥ 5 pkt) względem wartości początkowej	281/688 (41)	406/688 (59)

Kolorem zielonym oznaczono numeryczną poprawę punktu końcowego po 5. cyklach leczenia względem 2. cyklu leczenia BTX, szarym – brak możliwości wnioskowania.

Dane dla grupy pacjentów leczonych BTX przez cały okres trwania badania (N = 688).

^a Średnia dla ostatnich 4 tyg. (21–24 tyg. lub 53–56 tyg.).

^b Dane w przeliczeniu na populację ITT. W publikacji źródłowej zaprezentowano wartości dla BTX w 24 tyg.: 363/539 (67%) a w 52 tyg. 319/400 (80%). Oszacowane dla populacji ITT odsetki są niższe najpewniej ze względu na utratę z badania.

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej

Ból głowy

W badaniach *Andreou 2018* i *Stark 2019* zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, migreną oraz ciężkim bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej.

W badaniu *Andreou 2018* zaobserwowano zwiększenie liczby dni wolnych od bólu głowy.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 26. Skuteczność praktyczna BTX w odniesieniu do zmniejszania bólu głowy – punkty ciągłe

Badanie	Liczba cykli	Pre-BTX		Post-BTX		Zmiana	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (SD) ^a	
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu							
<i>Andreou 2018</i>	2	200	24 (18–30)*	200	11,3 (6,3–18)*	bd	<0,025
<i>Stark 2019</i>	2	211	25,2 (5,3)	211	10,6 (bd)	-14,7 (8,4)	<0,001
	2-11			137	8,2 (bd)	-16,9 (9,0)	<0,001
Liczba dni z migreną w miesiącu							
<i>Andreou 2018</i>	2	200	13 (9–19)*	200	5,0 (1,3–9,4)*	bd	<0,025
<i>Stark 2019</i>	2	197	15,3 (7,9)	189	5,8 (bd)	-9,4 (7,6)	<0,001
	2-11			129	4,3 (bd)	-10,0 (8,4)	<0,001
Liczba dni z ciężkim bólem głowy w miesiącu							
<i>Stark 2019</i>	2	111	12,0 (bd)	121	3,8 (bd)	-8,2 (6,8) ^b	<0,001
	2-11			66	3,2 (bd)	-8,5 (8,4) ^c	<0,001
Liczba dni wolnych od bólu głowy w miesiącu							
<i>Andreou 2018</i>	2	200	0 (0–6)*	200	12,8 (0,6–20)*	bd	<0,025

* Mediana (IQR)

^a Wartość raportowana przez autorów badania.

^b Dane dla 105 pacjentów.

^c Dane dla 59 pacjentów.

Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ w badaniu *Andreou 2018* wynosił 64%, natomiast o $\geq 50\%$ w zależności od okresu obserwacji i badania – 16% (badanie *Guerzoni 2017* po roku obserwacji) – 74% (badanie *Stark 2017*, po 2 cyklach).

Do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną dochodziło u 29–69% pacjentów w zależności od badania oraz liczby otrzymanych cykli leczenia.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Skuteczność praktyczna BTX w odniesieniu do zmniejszania bólu głowy – punkty dychotomiczne

Badanie	Liczba cykli	n/N (%)
Transformacja migreny przewlekłej w epizodyczną		
<i>Aicua-Rapun 2016</i>	5–13	79/115 (69)
<i>Andreou 2018</i>	2	57/200 (29)
	2–9	68/200 (34)
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ względem wartości początkowej		
<i>Andreou 2018</i>	2	127/200 (64)
Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej		
<i>Guerzoni 2017</i>	1 rok	14/90 (16)
	2 lata	16/90 (18)
	3 lata	17/90 (19)
<i>Stark 2019</i>	2	156/211 (74)

Doraźne leczenie przeciwbólowe

Zastosowanie BTX wiązało się ze zmniejszeniem liczby dni podczas, których stosowano leki przeciwbólowe oraz odsetka pacjentów stosujących leki przeciwbólowe względem wartości początkowej.

Szczegóły przedstawiają tabela i rysunek poniżej.

Tabela 28. Skuteczność praktyczna BTX w odniesieniu do zmniejszania liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych

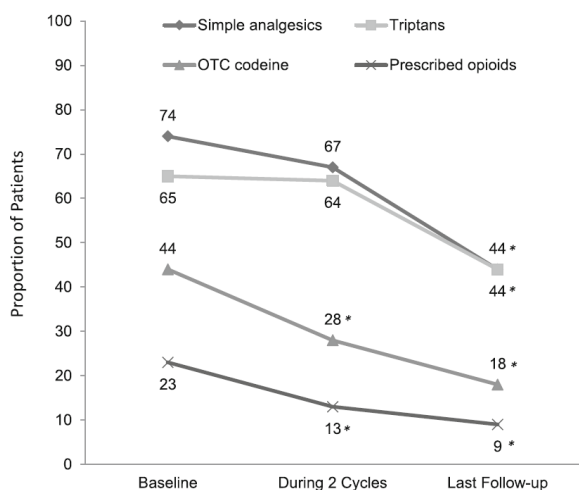
Badanie	Liczba cykli	Pre-BTX		Post-BTX		Zmiana	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (SD)	
Liczba dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych w mies.							
<i>Aicua-Rapun 2016</i>	5–13	115	19,1 (bd)	115	8,6 (bd)	-10,5 (bd)	bd
<i>Andreou 2018</i>	2	200	9 (2–16)*	200	5 (1–9,7)*	bd	<0,025
<i>Stark 2019</i>	2	183	19,2 (bd)	178	7,4 (bd)	-11,5 (7,6) ^{ab}	<0,001
	2-11			106	5,9 (bd)	-12,7 (8,1) ^{ac}	<0,001
Liczby dni ze stosowaniem tryptanów w mies.							
<i>Aicua-Rapun 2016</i>	5–13	115	18,0 (bd)	115	4,0 (bd)	-14,0 (bd)	bd

* Mediana (IQR)

^a Wartość raportowana przez autorów badania.

^b Dane dla 167 pacjentów.

^c Dane dla 103 pacjentów.



Rysunek 1. Zużycie leków przeciwbólowych w badaniu Stark 2019 przed i po zastosowaniu BTX

W badaniach *Aicua-Rapun 2016* i *Andreou 2018* zaobserwowano u około 60% pacjentów zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Skuteczność praktyczna BTX w odniesieniu do zaprzestawania nadużywania leków przeciwbólowych

Punkt końcowy	Liczba cykli	n/N (%)
Zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych		
<i>Aicua-Rapun 2016</i>	5–13	57/92 (62)
<i>Andreou 2018</i>	2	52/89 (58)

Jakość życia

Jakość życia oceniano w badaniu *Andreou 2018* i badaniu *Stark 2019* przy zastosowaniu formularza HIT-6 (ang. *Headache Impact Test-6* – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ) punktów).

Wyniki obydwu tych badań wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu BTX względem wartości początkowej.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 30. Skuteczność praktyczna BTX w odniesieniu do jakości życia

Badanie	Liczba cykli	Pre-BTX		Post-BTX		Zmiana	p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD (SD) ^a	
HIT-6 [pkt]							
<i>Andreou 2018</i>	2	200	70 (65–72)*	200	64 (60–68)*	bd	<0,025
<i>Stark 2019</i>	2	100	68,2 (4,8)	81	56,4 (bd)	-11,7 (9,8) ^b	<0,001
	2-11		68,2 (4,8)	68	56,1 (bd)	-11,8 (12,2) ^c	<0,001

^a Wartość raportowana przez autorów badania.

^b Dane dla 80 pacjentów.

^c Dane dla 68 pacjentów.

HIT-6 – *Headache Impact Test-6* – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ) punktów.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

W badaniach PREEMPT częstość zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów otrzymujących BTX + BSC w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC + BSC.

W grupie BTX + BSC istotnie częściej dochodziło także do zaprzestania leczenia z powodu wystąpienia AEs. Większość raportowanych przez pacjentów AEs miała charakter przejściowy i łagodny. U żadnego pacjenta nie doszło do zgonu, SAE związane z leczeniem wystąpiło tylko u 1 pacjenta z grupy BTX + BSC, natomiast zaprzestanie leczenia z powodu AEs dotyczyło 4% chorych.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 31. Porównanie ogólnego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC vs PLC + BSC

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX +BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AEs ogółem					
<i>PREEMPT 1</i>	203/340 (60)	156/334 (47)	1,28 [1,11; 1,48]	NNH = 7 [4; 18]	bd
<i>PREEMPT 2</i>	226/347 (65)	202/358 (56)	1,15 [1,02; 1,30]	NNH = 11 [6; 65]	bd
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	429/687 (62)	358/692 (52)	1,21 [1,10; 1,32]	NNH = 9 [6; 18]	bd
SAE ogółem					
<i>PREEMPT 1</i>	18/340 (5)	8/334 (2)	2,21 [0,97; 5,01]	NNH = 34 [17; 11580]	bd
<i>PREEMPT 2</i>	15/347 (4)	8/358 (2)	1,93 [0,83; 4,50]	0,02 [-0,01; 0,05]	bd
<i>PREEMPT 1 i 2</i>	33/687 (5)	16/692 (2)	2,08 [1,15; 3,74]	NNH = 40 [22; 185]	bd

Badanie	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX +BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
AEs związane z leczeniem^a					
PREEMPT 1	86/340 (25)	39/334 (12)	2,17 [1,53; 3,06]	NNH = 7 [5; 12]	bd
PREEMPT 2	116/347 (33)	49/358 (14)	2,44 [1,81; 3,30]	NNH = 5 [3; 7]	bd
PREEMPT 1 i 2	202/687 (29)	88/692 (13)	2,31 [1,84; 2,90]	NNH = 5 [4; 8]	bd
SAE związane z leczeniem					
PREEMPT 1	0/340 (0)	0/334 (0)	nd	nd	bd
PREEMPT 2	1/347 (0)	0/348 (0)	3,01 [0,12; 73,60]	0,003 [-0,005; 0,011]	bd
PREEMPT 1 i 2	1/687 (0)	0/692 (0)	3,02 [0,12; 64,05]	0,001 [-0,003; 0,005]	bd
Zaprzestanie leczenia z powodu AEs					
PREEMPT 1	14/340 (4)	3/334 (1)	4,58 [1,33; 15,81]	NNH = 31 [17; 113]	bd
PREEMPT 2	12/347 (3)	5/358 (1)	2,48 [0,88; 6,95]	0,02 [-0,002; 0,04]	bd
PREEMPT 1 i 2	26/687 (4)	8/692 (1)	3,27 [1,49; 7,18]	NNH = 38 [23; 100]	bd
Zgony					
PREEMPT 1	0/340 (0)	0/334 (0)	nd	nd	bd
PREEMPT 2	0/347 (0)	0/358 (0)	nd	nd	bd
PREEMPT 1 i 2	0/687 (0)	0/692 (0)	nd	nd	bd

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)
^a Definiowane jako zdarzenia, które w opinii badacza mogły być spowodowane przez badany lek z uzasadnionym prawdopodobieństwem.

W odniesieniu do zdarzeń związanych z leczeniem, w grupie leczonej BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Porównanie szczegółowego profilu bezpieczeństwa BTX + BSC vs PLC + BSC

Punkt końcowy	BTX+BSC	PLC+BSC	BTX+BSC vs PLC+BSC		p
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNH [95% CI]	
Szczegółowe AEs związane z leczeniem^a					
Ból głowy	20/687 (3)	11/692 (2)	1,83 [0,88; 3,79]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd
Ból mięśni	18/687 (3)	2/692 (<1)	9,07 [2,11; 38,92]	NNH = 42 [27; 93]	bd
Ból mięśniowo-szkieletowy	15/687 (2)	5/692 (1)	3,02 [1,10; 8,27]	NNH = 68 [36; 502]	bd
Ból szyi	46/687 (7)	15/692 (2)	3,09 [1,74; 5,48]	NNH = 22 [14; 42]	bd
Ból w miejscu iniekcji	22/687 (3)	14/692 (2)	1,58 [0,82; 3,07]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Opadnięcie powieki	23/687 (3)	2/692 (<1)	11,58 [2,74; 48,94]	NNH = 32 [22; 60]	bd
Oslabienie mięśni	38/687 (6)	2/692 (<1)	19,14 [4,64; 79,02]	NNH = 19 [14; 26]	bd
Sztywność mięśniowo-szkieletowa	16/687 (2)	5/692 (1)	3,22 [1,19; 8,75]	NNH = 62 [34; 318]	bd
Sztywność mięśniowa	9/687 (1)	1/692 (<1)	9,07 [1,15; 71,36]	NNH = 85 [48; 371]	bd

OKRES OBSERWACJI: 2 cykle leczenia (24 tyg.)
 Analiza zbiorcza dla badań PREEMPT 1 i PREEMPT 2.
^a Definiowane jako zdarzenia, które w opinii badacza mogły być spowodowane przez badany lek z uzasadnionym prawdopodobieństwem.

Faza przedłużona badań RCT

W fazach przedłużonych badań PREEMPT profil bezpieczeństwa był spójny z obserwowanym w fazie zaślepionej. Odsetek pacjentów zaprzestających leczenie z powodu wystąpienia AEs po zastosowaniu dodatkowych 3 cykli leczenia wzrósł o 2% względem 2. pierwszych podań.

Szczegóły przedstawi tabela poniżej.

Tabela 33. Skuteczność praktyczna BTX na koniec fazy zaślepionej oraz przedłużonej w badaniach PREEMPT (analiza zbiorcza) - bezpieczeństwo

Punkt końcowy	24 tyg. (2 cykle BTX)	56 tyg. (5 cykli BTX)
	n/N (%)	n/N (%)
Bezpieczeństwo		
Zaprzestanie leczenia z powodu AEs	26/687 (4)	38/687 (6)
Kolorem czerwonym oznaczono pogorszenie. Dane dla grupy pacjentów leczonych BTX przez cały okres trwania badania (N = 688). Oszacowane dla populacji ITT odsetki są niższe najpewniej ze względu na utratę z badania.		

Skuteczność praktyczna

Odsetek pacjentów w badaniu *Guerzoni 2017* raportujących AEs ogółem wynosił 13%.

U żadnego pacjenta nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (badanie *Stark 2019*), ani żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu AEs (badanie *Andreou 2018 i Guerzoni 2017*).

AEs, które wystąpiły w analizowanych badaniach miały charakter przejściowy i łagodny, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: rumień w miejscu podania (8%) oraz opadnięte powieki (7%).

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 34. Skuteczność praktyczna BTX - bezpieczeństwo

Punkt końcowy	Badanie	Liczba cykli	n/N (%)
Bezpieczeństwo ogólne			
AE ogółem	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	12/90 (13)
SAE związane z leczeniem	<i>Stark 2019</i>	2-11 cykli	0/211 (0)
Zaprzestanie terapii z powodu AE	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	0/127 (0)
	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	0/90 (0)
Szczegółowe AEs			
Opadnięcie powieki	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	14/200 (7)
	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	1/90 (1)
Stabość lub ból szyi	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	2/200 (1)
Trudności z przełykaniem	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	1/200 (1)
Reakcja alergiczna	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	1/200 (1)
Epizod wazowagalny w trakcie iniekcji	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	1/200 (1)
Inne	<i>Andreou 2018</i>	do ≥13	8/200 (4)
Rumień	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	7/90 (8)
Obrzęk w miejscu iniekcji	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	3/90 (3)
Swędzenie w miejscu iniekcji	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	3/90 (3)
Oslabienie mięśni	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	4/90 (4) ^a
Ból głowy	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	1/90 (2) ^a
Ból szyi	<i>Guerzoni 2017</i>	do 13 cykli	1/90 (3)

^a Wnioskodawca stwierdził rozbieżności w raportowaniu AEs pomiędzy tekstem publikacji a tabelami w badaniu *Guerzoni 2017* (ból głowy: 2/90 lub 1/90, osłabienie mięśni (3/90 lub 4/90).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł**4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa**

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego analitycy Agencji nie zidentyfikowali żadnej nowej publikacji.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 6 opracowań wtórnych *Jabbari 2011 (1 publikacja)*, *Jackson 2012 (2 publikacje)*, *Shamilyan 2013 (1 publikacja)*, *Bruloy 2019 (3 publikacje)*, *Herd 2019 (6 publikacji)*,

Shen 2020 (1 publikacja) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa BTX w terapii pacjentów z migreną przewlekłą.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wyników/wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych przedstawionych przez wnioskodawcę w AKL.

Tabela 35. Podsumowanie wyników/wniosków z opublikowanych przeglądów systematycznych odnalezionych przez wnioskodawcę

Autor, rok	Cel i wnioski
Shen 2020	Cel: ocena skuteczności BTX w profilaktyce migreny Wyniki/wnioski autorów przeglądu: Wyniki przeprowadzonej meta-analizy wskazują, że profilaktyka z wykorzystaniem BTX poprawia stan pacjentów z przewlekłą migreną po 16 tyg. terapii. Korzyści ze stosowania BTX nie odnotowano u pacjentów z migreną epizodyczną.
Bruloy 2019	Cel: ocena skuteczności BTX w zmniejszaniu częstości bólów migrenowych Wyniki/wnioski autorów przeglądu: Wyniki meta-analizy wskazują, że BTX jest terapią istotnie statystycznie przewyższającą skutecznością PLC po 3 mies. terapii w profilaktyce migreny przewlekłej. W przypadku migreny epizodycznej zaobserwowano tendencję co do wyższej skuteczności BTX w porównaniu z PLC, przy czym wyniki te są niepewne z uwagi na istotną heterogeniczność. W meta-analizie wykazano również istotną statystycznie poprawę jakości życia w grupie BTX w porównaniu z PLC. Profilaktykę BTX należy uznać za terapię bezpieczną i dobrze tolerowaną, ze względu na sporadyczne występowanie łagodnych zdarzeń niepożądanych i powinna ona być oferowana pacjentom z migreną.
Herd 2018	Cel: ocena skuteczności BTX w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej u dorosłych pacjentów Wyniki/wnioski autorów przeglądu: Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują, że stosowanie toksyny botulinowej skutkuje zmniejszeniem liczby dni z bólem głowy o 2 dni w porównaniu do stosowania PLC w oparciu o dane umiarkowanej jakości pochodzące z dwóch dużych badań klinicznych.
Shamilyan 2013	Cel: ocena skuteczności różnych terapii profilaktycznych w migrenie przewlekłej i epizodycznej Wyniki/wnioski autorów przeglądu: W migrenie przewlekłej stosowanie BTX było bardziej skuteczne niż stosowanie PLC w zmniejszaniu napadów migreny o $\geq 50\%$ w porównaniu z PLC, przy niejednoznacznych wynikach dotyczących poprawy jakości życia.
Jackson 2012	Cel: ocena skuteczności BTX w profilaktyce bólów głowy u dorosłych pacjentów Wyniki/wnioski autorów przeglądu: Stosowanie BTX w porównaniu do PLC jest związane z występowaniem niewielkich lub umiarkowanych korzyści terapeutycznych w przypadku przewlekłej migreny oraz codziennych bólów głowy. Korzyści ze stosowania BTX nie odnotowano w przypadku migreny epizodycznej oraz przewlekłych napięciowych bólów głowy.
Jabbari 2011	Cel: ocena skuteczności BTX w leczeniu nawracającego bólu Wyniki/wnioski autorów przeglądu: Dostępne dowody naukowe wskazują, że podawanie BTX może łagodzić nawracający ból w wielu schorzeniach.

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Najczęściej występującymi (często, tj. $\geq 1/100$ do $1,1/10$) działaniami niepożądanymi toksyny botulinowej jakiegokolwiek stopnia ciężkości według ChPL są:

- zaburzenia układu nerwowego (obejmują: ból głowy, migrena, niedowład twarzy);
- zaburzenia oka (obejmują: opadanie powieki);
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej (obejmują: świąd, wysypka);
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości (obejmują: ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni i osłabienie mięśni);
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (obejmują: ból w miejscu podania).

W ChPL zawarto również informację, z której wynika że w badaniach fazy 3, wskaźnik przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych wynosił 3,8% w przypadku produktu BOTOX i 1,2% w przypadku placebo.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne ostrzeżenia dotyczące wszystkich wskazań

- Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu leczniczego BOTOX z uwagi na ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania oraz powstania przeciwciał neutralizujących.
- Dawkowanie początkowe u pacjentów dotychczas nieleczonych należy rozpocząć od najmniejszej dawki zalecanej w poszczególnych wskazaniach.

- Zarówno lekarze przepisujący produkt, jak i pacjenci powinni być świadomi, że działania niepożądane mogą wystąpić mimo dobrej tolerancji wcześniejszych wstrzyknięć. Należy zatem zachować ostrożność za każdym razem kiedy produkt jest podawany.
- Donoszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania. Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połykania (dysfagią), zapaleniem płuc i (lub) znacznym osłabieniem. Objawy te są zgodne z mechanizmem działania toksyny botulinowej, a ich występowanie stwierdzano w kilka godzin do kilku tygodni po podaniu. Ryzyko wystąpienia w/w objawów jest prawdopodobnie większe w przypadku pacjentów z chorobami współistniejącymi oraz zaburzeniami, które mogą predysponować do ich wystąpienia, w tym również u dzieci i dorosłych leczonych z powodu spastyczności oraz w przypadku pacjentów otrzymujących duże dawki produktu leczniczego.
- U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami także może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni.
- Należy zachować ostrożność stosując produkt u pacjentów w podeszłym wieku oraz u pacjentów znacznie osłabionych. Zasadniczo, badania kliniczne z udziałem produktu leczniczego BOTOX nie wykazały różnic w odpowiedzi pomiędzy pacjentami w podeszłym wieku w porównaniu z pacjentami młodszymi. Należy ostrożnie ustalać dawkowanie u pacjentów w podeszłym wieku, zaczynając od dolnej granicy zakresu dawkowania.
- Lekarz powinien decydować o podjęciu leczenia, w oparciu o stosunek korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta.
- Donoszono o występowaniu zaburzeń połykania również wówczas, gdy produkt podawany był w inne miejsca, niż mięśnie szyi.
- U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego, jak myasthenia gravis czy zespół Lamberta-Eatona u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnienie zanikowe boczne albo neuropatia ruchowa) produkt BOTOX powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. Może u nich występować nadmierna wrażliwość na takie czynniki, jak toksyna botulinowa, co może prowadzić do nadmiernego osłabienia mięśni, zaś ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone nawet w wyniku zastosowania typowych dawek tego produktu. U takich pacjentów produkt powinien być stosowany pod ścisłą kontrolą lekarza specjalisty i tylko wówczas, gdy uważa się, że korzyści z leczenia przeważają nad ryzykiem.
- Pacjenci z dysfagią i zachłyśnięciem w wywiadzie powinni być leczeni z zachowaniem największej ostrożności.
- Pacjenci lub udzielający pomocy powinni wezwać natychmiast pomoc medyczną, jeżeli nastąpią trudności w połykaniu, mowie lub oddychaniu.
- Tak jak w przypadku każdego leczenia, które umożliwia pacjentowi o siedzącym trybie życia powrót do aktywności, należy zwrócić uwagę aby aktywność zwiększać stopniowo.
- Należy zapoznać się z anatomią i ewentualnymi zmianami wynikającymi z przebytych zabiegów chirurgicznych miejsca planowanego wstrzyknięcia przed podaniem produktu BOTOX.
- Obserwowano przypadki odmy związane ze wstrzyknięciem produktu BOTOX w pobliżu klatki piersiowej. Należy zachować ostrożność podczas wstrzykiwania w bezpośredniej bliskości płuc, zwłaszcza w okolicie wierzchołków płuc lub innych wrażliwych struktur anatomicznych.
- Ciężkie przypadki działań niepożądanych, w tym przypadki zgonów obserwowano u pacjentów, którym BOTOX wstrzyknięto poza zarejestrowanymi wskazaniami, bezpośrednio w gruczoły ślinowe, okolice ustno-językowo-gardłową, w przełyk lub żołądek. Niektórzy z opisywanych pacjentów mieli wcześniej zaburzenia połykania lub znacznego stopnia osłabienie.
- W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i (lub) natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Niektóre z nich występowały po zastosowaniu produktu BOTOX w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji. W przypadku wystąpienia takiej reakcji należy przerwać stosowanie produktu BOTOX i bezzwłocznie rozpocząć odpowiednie leczenie farmakologiczne, np. podawanie epinefryny. Odnotowano jeden przypadek reakcji anafilaktycznej u pacjenta, który zmarł w skutek podania nieprawidłowo rozcieńczonego produktu razem z 5 ml 1% roztworu lidokainy.
- Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu wstrzyknięcia związanego z podaniem. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny,

parestezje, niedoczulicę, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień i (lub) krwawienie/siniak. Ból i (lub) lęk związany z podaniem może spowodować wystąpienie reakcji wazowagalnych, np. omdleń, niedociśnienia itp.

- Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BOTOX, gdy w miejscu proponowanego wstrzyknięcia występuje stan zapalny, a także w tych przypadkach, w których występuje znaczne osłabienie lub zanik mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto, należy zachować ostrożność stosując BOTOX u pacjentów z obwodowymi neuropatiami ruchowymi (np. stwardnieniem zanikowym bocznym lub neuropatią ruchową).
- Odnotowano przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów stwierdzono istniejące wcześniej czynniki ryzyka, w tym istniejącą chorobę układu sercowo-naczyniowego.
- Donoszono o wystąpieniu nowych lub nawrocie drgawek, zazwyczaj u pacjentów, u których występuje predyspozycja do ich występowania. Nie ustalono dokładnego związku między nimi a podawaniem produktu BOTOX. Wśród dzieci dominowały zgłoszenia u pacjentów ze spastycznością (przykurczami) w mózgowym porażeniu dziecięcym.
- Wytworzone przeciwciała przeciwko toksynie botulinowej typu A mogą zmniejszać skuteczność leczenia poprzez inaktywację tej toksyny. Wyniki niektórych badań sugerują, że do powstawania przeciwciał dochodzi częściej wówczas, gdy czas pomiędzy kolejnymi dawkami produktu BOTOX jest krótki oraz gdy stosowane są duże dawki. W stosownych przypadkach, możliwość powstawania przeciwciał może być zminimalizowana poprzez podawanie najmniejszej skutecznej dawki, zachowując w oparciu o ocenę kliniczną możliwie najdłuższe odstępy między kolejnymi wstrzyknięciami.
- Kliniczne nieprawidłowości powstałe podczas powtórnego stosowania produktu BOTOX (dotyczy to wszystkich toksyn botulinowych) mogą być wynikiem różnych procedur rozpuszczania zawartości fiołki, przerw między wstrzyknięciami, różnych mięśni do których produkt jest wstrzykiwany i nieznacznej różnicy mocy podanej dawki, która została określana metodą biologiczną.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

- Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BOTOX we wskazaniach innych, niż te, które wymieniono w punkcie 4.1, dotyczących dzieci i młodzieży. W okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu rzadko zgłaszano przypadki rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania u dzieci i młodzieży, u których występowały choroby współistniejące, zazwyczaj dziecięce porażenie mózgowie. W zgłaszanych przypadkach zastosowana dawka zazwyczaj przekraczała dawkę zalecaną.
- Odnotowano rzadkie przypadki zgonów związane z zachyłstowym zapaleniem płuc u dzieci z ciężkim dziecięcym porażeniem mózgowym, po zastosowaniu toksyny botulinowej, poza zarejestrowanymi wskazaniami (off-label) (np. podanie w obszarze szyi). Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia dzieci i młodzieży ze znacznym osłabieniem neurologicznym, utrudnieniem połykania (dysfagia) lub niedawno przeżytym zachyłstowym zapaleniem płuc lub inną chorobą płuc. Leczenie pacjentów w złym stanie ogólnym możliwe jest tylko wówczas, jeżeli oceniono, że w przypadku danego pacjenta, potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem.

Zaburzenia neurologiczne

Przewlekła migrena

- Nie ustalono skuteczności w profilaktyce bólu głowy u pacjentów z migreną epizodyczną (ból głowy <15 dni w miesiącu).

Dodatkowe komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

Wnioskodawca nie odnalazł na stronach URPL, EMA lub FDA informacji dotyczących ostrzeżeń / komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla ocenianego leku. Również analityk Agencji w ramach aktualizacji, nie odnalazł takich informacji.

4.3. Komentarz Agencji

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej wnioskodawcy jest fakt, że nie odnaleziono badań z wyodrębnionymi wynikami dla wnioskowanej populacji. Co prawda w badaniach PREEMPT dla punktu końcowego dotyczącego bólu głowy zostały przedstawione wyniki dla podgrupy pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 3 linie leczenia i wyniki te są spójne z wynikami dla populacji ogólnej, ale brak jest takich wyników dla pozostałych punktów końcowych (tj. doraźnego leczenia przeciwbólowego, jakości życia oraz bezpieczeństwa).

Wszystkie włączone badania dotyczące skuteczności praktycznej (tj. *Aicua-Rapun 2016, Andreou 2018, Guerzoni 2017 i Strak 2019*) są niskiej jakości podtyp IVA i IVB wg klasyfikacji AOTMiT.

Wyniki odnalezionych badań obserwacyjnych z praktyki klinicznej wykazują porównywalne wyniki.

W przypadku badania *Aicua-Rapun 2016* oceniana populacja podobnie jak w badaniach PREEMPT była szersza, gdyż dotyczyła pacjentów leczonych co najmniej 2 liniami.

Ponadto, w większości włączonych badań brak jest informacji o uprzednim leczeniu pacjentów, podczas gdy jednym z kryteriów włączenia do wnioskowanego programu lekowego są „3 udokumentowane próby leczenia profilaktycznego topiramatem, kwasem walproinowym oraz amitryptyliną (...)”.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją w plikach elektronicznych analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramata, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)”.

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA, ang. cost-utility analysis).

Porównywane interwencje

Oceny dokonano w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, ang. best standard care) rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym. Obecnie brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej dla toksyny botulinowej typu A w populacji docelowej.

Dodatkowy komentarz w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”, a także w rozdziale 5.3 „Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy” niniejszej AWA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne.

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości (scenariusz UP) uwzględniono koszty pośrednie (koszty utraconej produktywności).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano scenariusz w obrębie, którego nie dyskontowano kosztów ani efektów zdrowotnych (stopa 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych) (scenariusz DYS).

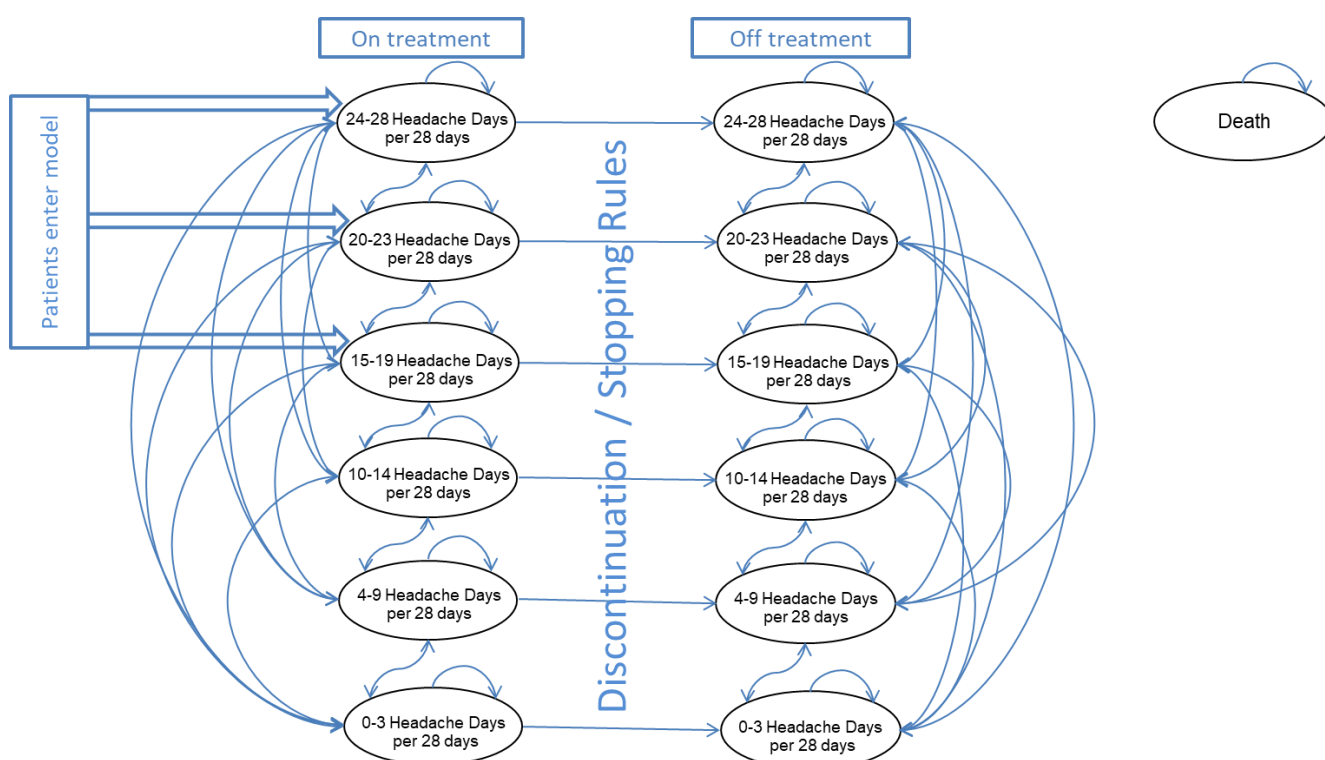
Model

W celu porównania opłacalności stosowania BTX vs BSC w rozpatrywanym wskazaniu wnioskodawca wykorzystał dostosowany do warunków polskich model Markowa uwzględniający

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Model

Na początku symulacji pacjenci zostają przypisani do jednego ze stanów zdrowia zdefiniowanego jako przewlekła migrena, zgodnie z wyjściową liczbą dni z bólem głowy u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej 3 wcześniejsze terapie profilaktyczne zgodnie z badaniem PREEMPT. W kolejnych cyklach pacjenci przechodzą między zadanymi stanami zdrowia lub przerywają leczenie zgodnie z macierzami przejścia zaimplementowanymi w modelu. W modelu uwzględniono śmiertelność naturalną, która zależy od wieku pacjentów.



Rysunek 2. Struktura modelu

[REDACTED]

Efekty zdrowotne

Dla porównania skuteczności BTX ze skutecznością BSC wnioskodawca wykorzystał dane o efektywności interwencji w postaci macierzy przejścia między danymi stanami zdrowia, zaimplementowane w oryginalnym modelu. Autorzy oryginalnego modelu dysponowali surowymi danymi z badań PREEMPT. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego baz informacji medycznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. Jako że stosowane interwencje nie wpływają bezpośrednio na śmiertelność pacjentów z populacji docelowej, do modelowania przeżycia uwzględniono dane dotyczące śmiertelności w populacji ogólnej Polski prezentowane przez Główny Urząd Statystyczny. Najbardziej aktualne tablice trwania życia dotyczą roku 2019.

Efektywność interwencji

W celu porównania efektywności BTX i BSC wnioskodawca wykorzystał macierze przejścia zaimplementowane w oryginalnym modelu.

[REDACTED]

Macierze przejścia uwzględniają możliwość pozostania w danym stanie, przejścia do innego stanu lub przerwania leczenia.

[REDACTED]

[REDACTED]

Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty BTX,
- koszty podania leku,
- koszty kwalifikacji i monitorowania terapii,
- koszty związane ze stanem zdrowia (koszty hospitalizacji, koszty tryptanów),
- koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości).

Koszt toksyny botulinowej typu A (preparat Botox) i komparatora

Cenę zbytu netto preparatu Botox wnioskodawca uzyskał od Podmiotu Odpowiedzialnego, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%.

Szczegółowe koszty przedstawiono w poniższej tabeli.

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

Inne koszty medyczne

➤ Zużycie zasobów

W analizie uwzględniono koszty hospitalizacji związanej z migreną oraz koszty nabycia tryptanów, które są uznawane za najskuteczniejszą grupę leków w przerywaniu silnych napadów migreny. Nie uwzględniono dodatkowych kosztów wizyt u lekarza POZ oraz konsultacji na izbie przyjęć, które uwzględniono w modelu oryginalnym, ponieważ sposób rozliczenia tych świadczeń (stawka kapitacyjna, ryczałt) nie jest uzależniony od liczby przeprowadzonych świadczeń. Nie odnaleziono danych dotyczących zużycia zasobów w populacji polskiej. W niniejszej analizie zużycie tryptanów, ze względu na brak innych danych przyjęto zgodnie z publikacją Bloudek 2010. Średnią liczbę hospitalizacji zaczerpnięto z publikacji Blumenfeld 2010, zaś w ramach analizy wrażliwości (scenariusz LH 1) przetestowano liczbę hospitalizacji zgodnie z publikacją Bloudek 2011.

➤ Koszt hospitalizacji

Koszt hospitalizacji pacjentów z migreną przyjęto jako średnią wartość jednostek hospitalizacji w grupie JGP: A59 – bóle głowy. Średnią wartość jednostek hospitalizacji w grupie A59 w 2019 roku wynosiła 1 559,87 PLN.

➤ Koszty tryptanów

Aktualnie żadna z substancji czynnych stosowanych w leczeniu migreny należąca do grupy tryptanów nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce, tym samym cały koszt nabycia substancji czynnej ponosi pacjent. Dawkowanie tryptanów w zależności od substancji wnioskodawca określił na podstawie informacji na portalu Medycyna Praktyczna, w przypadku braku precyzyjnych informacji przeanalizował Charakterystyki Produktów Leczniczych. Cenę opakowania wnioskodawca uzyskał na podstawie cen preparatów zamieszczonych na portalu Medycyna Praktyczna. Następnie na podstawie przyjętego dawkowania oszacował koszt leczenia jednego epizodu migreny dla każdego opakowania. Koszt leczenia epizodu bólu migrenowego uwzględniony w analizie oszacowano jako średni koszt leczenia epizodu bólu migrenowego dla najtańszej substancji czynnej tj. sumatryptanu. W analizie założono, że koszt leczenia jednego epizodu bólu migrenowego wynosi 14,40 PLN. Szczegółowy opis w AE wnioskodawcy rozdział 3.7.4.3.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej wnioskodawca uwzględnił wartości wykorzystane w najnowszej odnalezionej analizie ekonomicznej, publikacji Hollier-Hann 2020, otrzymane na podstawie badania REPOSE. Dane EQ-5D w badaniu zostały zebrane bezpośrednio, zatem nie było konieczności przeprowadzania dodatkowych obliczeń (mapowania). Dane w publikacji pochodzą z badania obserwacyjnego, o dużej liczbie obserwacji. Pozostałe zestawy użyteczności zostały przetestowane w ramach analiz wrażliwości (scenariusze U). W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie wykorzystanych danych.

Tabela 40. Użyteczności stanów zdrowia wykorzystane w analizie – podsumowanie

Scenariusz analizy	Źródło danych	Uwaga
Analiza podstawowa	Hollier-Hann 2020	Wartości na podstawie badanie REPOSE
Analiza wrażliwości I (scenariusz U1)	Batty 2013	Wartości z badań PREEMPT, uzyskane w wyniku mapowanie MSQ na EQ-5D
Analiza wrażliwości II (scenariusz U2)	Model wnioskodawcy	Wartości z badań PREEMPT, uzyskane w wyniku mapowanie MSQ na EQ-5D, uśrednienie wartości dla dwóch stanów z największą liczbą dni z BG w miesiącu
Analiza wrażliwości III (scenariusz U13)	Model wnioskodawcy	Wartości na podstawie badanie IBMS

Zdarzenia niepożądane

Zgodnie z analizą kliniczną w grupie leczonej BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową. Większość odnotowywanych zdarzeń związanych z podawaniem BTX występowała rzadko i miała charakter łagodny i przemijający, a najczęściej obejmowały one opadnięcie powieki oraz ogniskowe zmiany w miejscu podania, takie jak ból i sztywność ostrzykiwanych mięśni.

Wnioskodawca uznał, iż zdarzenia niepożądane nie są kosztochłonne, zazwyczaj nie wymagają wizyt specjalistycznych ani przyjmowania leków, w związku z tym nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych w modelu.

Dawkowanie

Zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego Botox zalecana dawka toksyny botulinowej w leczeniu przewlekłej migreny wynosi od 155 do 195 jednostek po rekonstrukcji produktu leczniczego Botox wstrzykiwanego

domięśniowo do 0,1 ml (5 jednostek) do 31, maksymalnie 39 miejsc. Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni.

W badaniach klinicznych PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2 nie odnaleziono konkretnych informacji o rzeczywistej stosowanej dawce BTX. Jedynie w abstrakcie Aurora 2010 podano informacje, że 53,9% podań było z dawką 155 j., nie podano jednak informacji, jakiej wielkości były pozostałe dawki.



Probabilistyczna analiza wrażliwości

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla parametrów dotyczących początkowych charakterystyk kohorty (wiek startowy) przyjęto rozkład normalny,
- dla wybranych parametrów kosztowych przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności, rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;
- dla parametrów wyznaczających użyteczności stanów zdrowia oraz dla przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1] rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale, wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla początkowego rozkładu pacjentów między stany zdrowia oraz dla prawdopodobieństw przejść między stanami zdrowia przyjęto rozkład Dirichleta; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby z wektora wylosowanego z tego rozkładu sumują się do 1; dla parametrów odpowiadających za zużycie zasobów tj. liczbę hospitalizacji, liczbę opakowań tryptanów, liczbę utraconych godzin pracy przyjęto rozkład normalny.

Scenariuszowa analiza wrażliwości

W tabeli poniżej przedstawiono scenariusze analizy wrażliwości wraz z przyjętymi wartościami.

■	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]
■	[redacted]	[redacted]
■		[redacted]
■		[redacted]
■		[redacted]

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wyniki analizy kosztów-użyteczności

Wyniki przedstawiono z perspektywy NFZ i perspektywy NFZ + pacjent.

[redacted]

➤ Perspektywa NFZ

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

➤ Perspektywa NFZ + pacjent

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

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

➤ Perspektywa NFZ

[REDACTED]

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

➤ Perspektywa NFZ + pacjent

[REDACTED]

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

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z przedstawieniem w analizie klinicznej wnioskodawcy randomizowanego badania klinicznego, dowodzącego wyższości Botoxu względem uwzględnionych technologii opcjonalnych dla większości ocenianych punktów końcowych, w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Cenę progową wyznaczono jako maksymalną cenę zbytu netto, przy której oszacowany ICUR nie przekracza progu opłacalności (155 514 PLN).

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości

➤ Perspektywa NFZ

➤ Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

➤ Perspektywa NFZ

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

➤ Perspektywa NFZ + pacjent

[Redacted text block]



Scenariuszowa analiza wrażliwości



➤ Perspektywa NFZ



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

➤ Perspektywa NFZ + pacjent



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

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		Kategoria 3		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								

Perspektywa NFZ

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		Kategoria 3		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3
1								
2								
3								
4								
5								
6								
7								
8								
9								
10								
11								
12								

➤ **Perspektywa NFZ + pacjent**

Kod	Kategoria 1			Kategoria 2		Kategoria 3		
	Podkategoria 1.1	Podkategoria 1.2	Podkategoria 1.3	Podkategoria 2.1	Podkategoria 2.2	Podkategoria 3.1	Podkategoria 3.2	Podkategoria 3.3
1								
2								
3								
4								
5								
6								



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 52. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Analizowano populację dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wybór najlepszej terapii standardowej (BSC, <i>Best Standard Care</i>) rozumianej jako podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym jako komparatora, uznano za zasadny. Wybrany komparator stanowi aktualny standard leczenia w świetle rekomendacji klinicznych. Komentarz przedstawiono w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz NFZ i pacjenta. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Wnioskodawca wykonał przegląd systematyczny. Jako źródło danych klinicznych wykorzystano dane pochodzące z badania PREEMPT.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Dyskontowanie przeprowadzono z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych. Ponadto w analizie wrażliwości testowano jak na wyniki analizy wpływa nieuwzględnienie stopy dyskonta kosztów i wyników zdrowotnych (0%).
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizach wnioskodawcy użyteczność poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu w analizie podstawowej określono na podstawie badania REPOSE (publikacja Hollier-Hann 2020) szacowanych za pomocą EQ-5D. Pozostałe zestawy użyteczności zostały przetestowane w ramach analiz wrażliwości.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości. W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Nie zidentyfikowano błędów w strukturze ani formułach w dostarczonym modelu farmakoekonomicznym, zatem pod tym kątem model można uznać za poprawny.

Model ekonomiczny odpowiada założeniom uzgodnionego programu lekowego.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Efektywność interwencji

Opisywany model analizy użyteczności kosztów wykorzystuje dane z badania klinicznego PREEMPT 1 oraz PREEMPT 2.

Macierze przejścia uwzględniają możliwość pozostania w danym stanie, przejścia do innego stanu lub przerwania leczenia.

Komparator

Oceny dokonano w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC) rozumianej jako podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym. Wybór komparatora przedstawiono w rozdziale 3.6 „Technologie medyczne wskazane przez wnioskodawcę”.

Ocena wyboru techniki analitycznej

Z uwagi na wykazane istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianym schematem postępowania terapeutycznego a komparatorem oraz możliwość wyrażenia wyników zdrowotnych porównywanych terapii w latach życia skorygowanych o jakość (QALY) w analizie ekonomicznej zastosowana została technika analityczna kosztów-użyteczności (CUA). W ramach analizy oszacowano inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR), tj. oszacowano koszt uzyskania dodatkowego roku skorygowanego o jakość (PLN/QALY). Dodatkowy komentarz w rozdziale 5.1.2. „Dane wejściowe do modelu” niniejszej AWA.


Koszty

Wnioskodawca przedstawił wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i NFZ + pacjent.

Oprócz kosztów wnioskowanego leku (BTX) i kosztów podania, kosztu komparatora, uwzględniono również koszty kwalifikacji i monitorowania, koszty związane ze stanem zdrowia (koszty hospitalizacji, koszty tryptanów), koszty utraconej produktywności (analiza wrażliwości).

Wnioskodawca uznał, iż zdarzenia niepożądane nie są kosztochłonne, zazwyczaj nie wymagają wizyt specjalistycznych ani przyjmowania leków, w związku z tym nie uwzględnił zdarzeń niepożądanych.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- 
- *Nie odnaleziono polskich danych dotyczących zużycia zasobów (hospitalizacje, zużycie tryptanów, utracone godziny pracy). Do modelu wstawiono dane brytyjskie z ankiety IBMS wśród chorych na migrenę. Rzeczywiste zużycie zasobów w populacji polskiej może się różnić od tego w populacji brytyjskiej.*
- *W analizie nie uwzględniono kosztów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, jednak biorąc pod uwagę, że pojawiające się zdarzenia niepożądane nie są kosztochłonne, zazwyczaj nie wymagają wizyt specjalistycznych, ani przyjmowania leków, dodatkowo mają charakter łagodny i przemijający, założenie to nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy."*

Dodatkowe ograniczenia odnalezione przez AOTMiT:

Nie zidentyfikowano.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej:

- podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen
- zrównano wartości parametrów wejściowych dla wnioskowanej technologii i komparatora

Walidacja wewnątrz potwierdziła poprawność modelu.

Walidacja konwergencji

W celu przeprowadzenia analizy konwergencji dokonano porównania wyników analizy z wynikami innych modeli ekonomicznych opublikowanych w: Hansson - Hedblom 2020, Hollier-Hann 2020, Ruggeri 2014 oraz Batty 2013.

Walidacja zewnętrzna

Walidację zewnętrzną modelu przeprowadzono poprzez porównanie oszacowanej średniej częstości dni z bólem głowy kohorty pacjentów z modelu z częstością obserwowaną w badaniach klinicznych PREEMPT. Do walidacji wykorzystano dane dotyczące średniej liczby dni z bólem głowy w danym stanie oraz odsetek pacjentów w danym stanie w danym punkcie czasowym.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem ze środków publicznych w Polsce toksyny botulinowej typu A (BTX, produkt leczniczy Botox) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramata, amitryptylina) lub w przypadku wystąpienia nietolerancji, albo przeciwwskazań do ich stosowania w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10: G43)”.

Oceny dokonano w porównaniu do najlepszej terapii standardowej (BSC, *best standard care*) rozumianej jako brak terapii o charakterze profilaktycznym. Obecnie brak jest alternatywnej opcji terapeutycznej dla toksyny botulinowej typu A w populacji docelowej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją tekstową w plikach elektronicznych analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy wg wnioskodawcy

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów.

W analizie wrażliwości testowano wariant

Horyzont czasowy

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023.

Kluczowe założenia

Populacja docelowa analizy obejmuje dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia 3 terapiami profilaktycznymi (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina) lub ich nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

W analizie rozważono dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący** – zakłada, że produkt leczniczy Botox nie jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu,
- **scenariusz nowy** – zakłada, że produkt leczniczy Botox jest finansowany ze środków publicznych we wnioskowanym wskazaniu.

W scenariuszu istniejącym:

- założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, co oznacza brak finansowania BTX w leczeniu migreny przewlekłej oraz 100% rozpowszechnienie postępowania standardowego w populacji docelowej. Tym samym w obliczeniach nie uwzględniono pacjentów, u których aktualnie stosuje się BTX w profilaktyce migreny mimo braku refundacji w tym wskazaniu. Zgodnie z danymi z polskiego badania Domitrz 2020 BTX jest stosowany u ok. 5% pacjentów z migreną przewlekłą (CM) będących aktualnie pod opieką neurologów w Polsce. Nie sposób jednak określić, ilu z chorych stosujących BTX zgodnie z danymi z publikacji Domitrz 2020 spełnia warunek uprzedniego leczenia z zastosowaniem 3. linii profilaktyki migreny i kwalifikowałoby się do leczenia w ramach PL. Brak uwzględnienia stosowania BTX w scenariuszu istniejącym jest założeniem konserwatywnym z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz nie ma wpływu na wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

W scenariuszu nowym:

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

Ponadto, wnioskodawca założył, że oceniana technologia lekowa będzie finansowana w ramach istniejącej grupy limitowej 1055.2 toksyny botulinowe – 2.

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów: chorobowość migreny przewlekłej (wariant A), oszacowania populacji docelowej (wariant B), dawki BTX na podanie (wariant D), średniej liczby hospitalizacji na cykl (wariant E),

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Wyjściową wartością na podstawie której oszacowano populację docelową była . Prognozę liczebności populacji docelowej w kolejnych latach analizy przeprowadzono w oparciu o . W kolejnych krokach populację chorych na CM zawężono do na podstawie odsetków określonych w ramach raportu *Decision Resources Group* dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku odnalezionych . Następnie zgodnie z kryteriami włączenia do PL populację tę ograniczono do pacjentów, u których 3 uprzednio stosowane linie leczenia profilaktycznego okazały się nieskuteczne,

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wartości przyjętych przez wnioskodawcę wykorzystanych do obliczenia liczebności populacji docelowej wraz ze źródłami danych.

Tabela 53. Wartości wykorzystane w AWB wnioskodawcy do obliczenia populacji docelowej

Parametr	Odsetek	Źródło

Koszty

związane z występowaniem napadów migrenowych przyjęto zgodnie z oszacowaniami przeprowadzonymi w ramach analizy ekonomicznej.

Koszty terapii określono w oparciu o przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizę ekonomiczną. Szczegóły znajdują się w rozdziale 5.1.2. *Dane wejściowe do modelu* niniejszej AWA.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości wybranych parametrów wykorzystanych w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy.

Tabela 54. Wykaz wybranych parametrów wykorzystanych w AWB wnioskodawcy.

Nazwa parametru	Wartość	Źródło
Horyzont czasowy analizy	2 lata	Założenie
		Dane wnioskodawcy

Nazwa parametru		Wartość		Źródło
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	AE wnioskodawcy
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[redacted]	[redacted]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[redacted]	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[redacted]	[redacted]

Tabela 56. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy [mln PLN]

Kategoria kosztów	I rok		II rok	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne				
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się

W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 57. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Zgodnie z Wytocznymi HTA AOTMiT.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Bez uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Nie zwracano się o udostępnienie danych od NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Bez uwag.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek finansowany w ramach programu lekowego, dostępny bezpłatnie dla pacjentów.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Bez uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniające zmianę następujących parametrów: chorobowość migreny przewlekłej (wariant A), oszacowania populacji docelowej (wariant B), dawki BTX na podanie (wariant D), średniej liczby hospitalizacji na cykl (wariant E),

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy AOTMiT przeprowadzili walidację wewnętrzną dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza,

- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie AWB,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym.

W tym zakresie nie zidentyfikowano nieprawidłowości.

Kategoria odpłatności w analizie jest zgodna z wnioskiem i spełnia kryteria ustawowe określone dla danej kategorii odpłatności (art. 14 ustawy o refundacji).

Przyjęto, że lek Botox będzie refundowany w ramach istniejącej grupy limitowej 1055.2 toksyny botulinowe – 2.

Agencja nie zgłasza uwag do [REDAKTOWANE]

Przyjęta perspektywa analizy oraz horyzont czasowy są zgodne z wytycznymi AOTMiT. Wnioskodawca w dokumencie AWB przedstawia wyniki z perspektywy NFZ oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent), dodatkowo, w ramach analizy wrażliwości testowano wariant [REDAKTOWANE].

W analizie wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszty obliczone za pomocą modelu wykorzystanego w analizie ekonomicznej. W związku z powyższym ograniczenia analizy ekonomicznej mają również zastosowanie do analizy wpływu na budżet.

Większość zidentyfikowanych obszarów niepewności w zakresie parametrów wejściowych wnioskodawca testował w ramach analizy wrażliwości. Zakres testowanych parametrów uznano za wystarczający.

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę

- „Analiza wpływu na budżet wykorzystuje dane kosztowe określone w ramach analizy ekonomicznej i opiera się na przeprowadzonej w niej symulacji przebiegu choroby i jej leczenia. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie”;
- „Nie zidentyfikowano polskiego źródła danych epidemiologicznych dotyczących zapadalności i chorobowości CM w Polsce. [REDAKTOWANE]. Natomiast z danych NFZ przedstawionych w AWA Aimovig 2019 wynika, że w roku 2018 (ostatni rok, dla którego dostępne były pełne dane) u 125 621 pacjentów z rozpoznaniem ICD-10: G43 (tj. migrena, a więc rozpoznaniem szerszym od CM) rozliczono świadczenia finansowane ze środków publicznych. Różnice w oszacowaniach opartych na przytoczonych źródłach danych mogą wynikać nie tyle z różnic w częstości występowania CM w USA i pozostałych krajach europejskich a Polską, ile z prawdopodobnych niezdiagnozowanych przypadków migreny/CM w Polsce, czego przyczyną może być występowanie trudności diagnostycznych i/lub brak szerokiej świadomości na temat tej choroby”;
- „W nawiązaniu do wypunktowanego wcześniej ograniczenia związanego z brakiem wiarygodnego źródła danych dotyczących chorobowości migreny w Polsce, należy zaznaczyć, że nie odnaleziono również polskich danych dotyczących [REDAKTOWANE]. Odsetki te określono na podstawie prognoz opracowanych na potrzeby raportu epidemiologicznego Decision Resources Group dot. migreny w państwach rozwiniętych pochodzącego z 2016 roku (DRG 2016) i przedstawionych w [REDAKTOWANE]. Przyjęcie takiego źródła danych wiąże się z pewną niepewnością, wydaje się jednak, że przy aktualnie podejmowanych działaniach na rzecz pacjentów z migreną w Polsce, różnice między zagranicznym a polskim poziomem diagnozowania i leczenia pacjentów z CM w niedługim czasie zostaną zniwelowane. Jednocześnie warto podkreślić, że z uwagi na fakt, iż CM nie posiada kodu w klasyfikacji ICD-10, nie ma możliwości bezpośredniego wydzielenia z przytaczanych wcześniej danych NFZ wyłącznie danych odnoszących się do osób z CM, co umożliwiłoby określenie stopnia rozpoznawalności CM w Polsce”;
- „Dane dotyczące odsetka pacjentów z niepowodzeniem leczenia określono na podstawie jednego badania [REDAKTOWANE]”;

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości uwzględniając parametry, które mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych.

W tabeli poniżej przedstawiono wartości i parametry przyjęte w analizie wrażliwości.

Tabela 58. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach	
		I rok	II rok
Chorobowość migreny przewlekłej	Wariant A0*		
	Wariant A1	Chorobowość CM według wieku i płci na podst. Publikacji Buse 2012 (liczebność populacji docelowej w tym wariancie –)	
Wariant oszacowania populacji docelowej ($\pm 10\%$ wartości średniej do wartości w analizie podstawowej)	Wariant B0*		
	Wariant B1		
	Wariant B2		
Udziały BTX w populacji docelowej w scenariuszu nowym	Wariant C0*		
	Wariant C1		
	Wariant C2		
Średnia liczba hospitalizacji / cykl	Wariant E0*	Oszacowanie podstawowe na podst. Analizy ekonomicznej	
	Wariant E1	Oszacowanie alternatywne na podst. Analizy ekonomicznej	

* analiza podstawowa

Szczegóły przedstawiają tabele poniżej.

Tabela 59.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (produkt leczniczy Botox) w terapii 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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika (NFZ) i wspólnej (NFZ + pacjent), przy czym wyniki z obu perspektyw są zbliżone. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy, a za moment rozpoczęcia finansowania przyjęto rok 2022. Ponadto, wnioskuje się o refundację w ramach istniejącej grupy limitowej *1055.2 toksyny botulinowe – 2*.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania toksyny botulinowej typu A (produkt Botox) w analizowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w obszarze ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 19.04.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *migraine, chronic migraine, botulinum neurotoxin type A*.

Odnaleziono 4 rekomendacje. Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują na możliwość stosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej po niepowodzeniu terapii ≥ 3 doustnymi lekami, pod warunkiem wykazania odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o min. 30% - 50% po 2 cyklach leczenia, w zależności od rekomendacji). Wskazuje się również na konieczność prowadzenia leczenia przez specjalistę oraz konieczność detoksykacji przed lub w trakcie prowadzenia terapii toksyną botulinową (PBAC 2013).

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 61. Rekomendacje refundacyjne dla Botox (toksyna botulinowa typu A)

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2012 Anglia	Pozytywna	Botox (toksyna botulinowa) w leczeniu migreny przewlekłej	Kryteria refundacji: Profilaktyka bólów głowy u dorosłych z migreną przewlekłą (ból głowy występujące ≥ 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: - 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.
PBAC 2013 (Australia)	Pozytywna	Botox (toksyna botulinowa) w leczeniu migreny przewlekłej	Kryteria refundacji: 1. Profilaktyka bólów głowy u dorosłych z migreną przewlekłą (ból głowy występujące 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. 4. Przed rozpoczęciem terapii toksyną botulinową musi zostać przeprowadzona detoksykacja, gdy pacjent nadużywał leków przeciwbólowych.
SMC 2017 (Szkocja)	Pozytywna	Botox (toksyna botulinowa) w leczeniu migreny przewlekłej	Kryteria refundacji: 1. Profilaktyka bólów głowy u dorosłych z przewlekłą migreną (ból głowy występujące ≥ 15 dni w miesiącu, w tym ≥ 8 dni z migreną) po niepowodzeniu terapii ≥ 3 wcześniejszymi doustnymi lekami (wymagano odpowiedniej kontroli nadużywania leków). 2. Brak możliwości zamiennego stosowania leków zawierających toksynę botulinową. Leczenie musi być prowadzone przez lekarza specjalistę, z odpowiednim doświadczeniem zawodowym.

Organizacja, rok	Rodzaj rekomendacji	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020 (Kanada)	Pozytywna	Botox (toksyna botulinowa) w leczeniu migreny przewlekłej	<p>Kryteria refundacji:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekła migrena wg kryteriów <i>International Headache Society</i>, definiowana jako liczba dni z bólem głowy ≥ 15 dni w miesiącu przez co najmniej 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: <ol style="list-style-type: none"> a. Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 50\%$ na miesiąc względem wartości wyjściowej b. 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.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 22.03.2021 r., znak PLR.4500.1455.2020.18.PB (data wpływu do AOTMiT 22.03.2021 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: Botox (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 16.04.2021 r. znak OT.4231.12.2021.MG.2, Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 07.05.2021 r. pismem z dnia 06.05.2021 r.

Problem zdrowotny

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

Migrenę o charakterze przewlekłym można rozpoznać u chorego mającego ból głowy ≥ 15 dni w miesiącu przez kolejne ≥ 3 miesiące, jeżeli ≥ 8 dni w każdym miesiącu ból głowy spełnia kryteria migreny bez aury lub z aurą, albo ból głowy w ocenie pacjenta ma charakter migrenowy i ustępuje po przyjęciu tryptanu lub alkaloidów sporyszu. Migrenę przewlekłą musiało poprzedzić ≥ 5 napadów migreny bez aury lub z aurą.

Oszacowania liczby chorych na migrenę zależy od przyjętej metodologii, Woldeamundel i Cowan (2017) w swojej metaanalizie (302 badania, 6,2 mln pacjentów, udział mężczyzn/kobiet = 0,91) wskazują, że występowanie migreny w ujęciu globalnym wynosi ok. 11,6% całej populacji, w tym 11,4% dla Europy, z czego 13,8% w populacji kobiet, natomiast 6,9% w populacji mężczyzn. Wedle różnych źródeł zgromadzonych w publikacji NIZP-PZH 2019 wskazuje się, że występowanie migreny przewlekłej w populacji ogólnej zawiera się w przedziale 0,9-2,2%. Inne badania wskazują, że migrena epizodyczna występuje 6-ciokrotnie częściej niż migrena przewlekła, z tym zastrzeżeniem, że rozpowszechnienie samej migreny może być niedoszacowane, natomiast sam trend występowania choroby jest wzrostowy, szczególnie w grupie osób aktywnych zawodowo.

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi $\sim 4\%$, następnie zwiększa się do 35 roku życia, szybciej u płci żeńskiej niż męskiej. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30%).

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako główny komparator wskazał BSC – podawanie placebo i/lub brak terapii o charakterze profilaktycznym. Wybór komparatora uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do AKL wnioskodawcy włączono:

- **3 badania RCT**
 - badanie PREEMPT 1 (16 publikacji) i PREEMPT 2 (16 publikacji) – wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie próby kliniczne fazy III w układzie grup równoległych, których celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC w populacji pacjentów z migreną przewlekłą;
- badanie NCT01833130 (1 publikacja) – badanie opublikowane wyłącznie w postaci raportu na stronie *clinicaltrials.gov*, którego głównym celem była ewaluacja nowego kwestionariusza dla jakości życia w migrenie;
- **4 badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) dla BTX**
 - Aicua-Rapun 2016 (2 publikacje) – jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków);
 - Andreou 2018 (1 publikacja) – jednoramienne prospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków);

- Guerzoni 2017 (2 publikacje) – jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków);
- Stark 2019 (2 publikacje) – jednoramienne retrospektywne badanie obserwacyjne (seria przypadków).

Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej

❖ *Ból głowy*

Populacja ogólna

Stosowanie BTX + BSC w porównaniu do PLC + BSC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem:

- liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -1,8; [95%CI: -2,52; -1,13]; $p < 0,001$);
- liczby epizodów bólu głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -0,3; [95%CI: -1,17; -0,17]; $p = 0,009$);
- liczby dni z migreną względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -2,0; [95%CI: -2,67; -1,27]; $p < 0,001$);
- liczby epizodów migreny względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -0,4; [95%CI: 1,20; -0,23]; $p = 0,004$);
- liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -1,9; [95%CI: -2,62; -1,26]; $p < 0,001$);
- liczby dni z ciężkim bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -1,5; [bd]; $p < 0,001$);
- łącznej liczby godzin bólu głowy podczas dni z bólem głowy względem wartości początkowej na korzyść BTX (MD= -39,2; [95%CI: -48,40; -21,04]; $p < 0,001$).

Ponadto, w badaniach PREEMPT, w ramieniu BTX+BSC obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ względem wartości początkowej w porównaniu z PLC + BSC.

Pacjenci z grupy BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej uzyskiwali również zmniejszenie o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej liczby dni z umiarkowanym lub silnym bólem głowy oraz łącznej liczby godzin z bólem głowy.

U pacjentów leczonych BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej dochodziło również do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną, a także istotnie statystycznie rzadziej klasyfikowali oni swój przeciętny ból głowy jako ciężki.

Wyniki w podgrupach

Wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 linii leczenia są spójne z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej. Po 2 cyklach leczenia w grupie otrzymującej BTX + BSC względem grupy PLC + BSC zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej.

❖ *Doraźne leczenie przeciwbólowe*

W populacji ogólnej badań PREEMPT stosowanie BTX + BSC w porównaniu do PLC + BSC wiązało się z istotnym statystycznie zmniejszeniem względem wartości początkowej liczby dni ze stosowaniem leków przeciwbólowych oraz częstości przyjmowania tryptanów.

W przypadku częstości przyjmowania leków przeciwbólowych względem wartości początkowej nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

❖ *Jakość życia*

Jakość życia w populacji ogólnej badań PREEMPT mierzono przy wykorzystaniu kwestionariusza HIT-6 (ang. *Headache Impact Test-6* – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ)) oraz MSQ (ang. *Migraine Specific Questionnaire* – wynik w zakresie 0 (brak objawów) do 100 (objawy występują cały czas)). Przewagę w grupie BTX + BSC względem PLC + BSC zaobserwowano dla każdego z pytań obu kwestionariuszy.

U pacjentów stosujących BTX + BSC istotnie statystycznie rzadziej raportowano ciężkie upośledzenie jakości życia (HIT-6: ≥ 60 pkt) niż u pacjentów z grupy PLC + BSC. Ponadto, u pacjentów otrzymujących BTX + BSC w porównaniu z pacjentami otrzymującymi PLC + BSC istotnie częściej dochodziło do istotnej klinicznej poprawy jakości życia mierzonej kwestionariuszem HIT-6 oraz poprawy aktywności społecznej i związanej z pracą mierzonej kwestionariuszem MSQ, a także do istotnego klinicznie zmniejszenia nasilenia bólu o co najmniej jeden stopień.

Wyniki z przedłużonej fazy badań RCT

Faza przedłużona badań PREEMPT trwała 32 tygodnie, a końcową ocenę skuteczności leczenia BTX + BSC przeprowadzono po 5. podaniach, w 56 tygodniu trwania badań. Z uwagi na brak możliwości porównania BTX + BSC względem PLC + BSC na podstawie danych z faz przedłużonych, poniżej przedstawiono wyniki skuteczności wyłącznie dla ramienia pacjentów otrzymujących BTX + BSC w trakcie trwania obydwu faz badań.

Zastosowanie większej liczby podań BTX prowadziło do pogłębienia odpowiedzi na leczenie, co obserwowane było jako numerycznie większa zmiana (poprawa) wszystkich ocenianych parametrów, tj. związanych z bólem, doraźnym leczeniem przeciwbólowym oraz jakością życia.

Wyniki dotyczące skuteczności praktycznej

❖ *Ból głowy*

W badaniach *Andreou 2018* i *Stark 2019* zaobserwowano istotnie statystycznie zmniejszenie liczby dni z bólem głowy, migreną oraz ciężkim bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej.

W badaniu *Andreou 2018* zaobserwowano zwiększenie liczby dni wolnych od bólu głowy.

Odsetek pacjentów uzyskujących zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o $\geq 30\%$ w badaniu *Andreou 2018* wynosił 64%, natomiast o $\geq 50\%$ w zależności od okresu obserwacji i badania – 16% (badanie *Guerzoni 2017* po roku obserwacji) – 74% (badanie *Stark 2017*, po 2 cyklach).

Do transformacji migreny przewlekłej w epizodyczną dochodziło u 29–69% pacjentów w zależności od badania oraz liczby otrzymanych cykli leczenia.

❖ *Doraźne leczenie przeciwbólowe*

Zastosowanie BTX wiązało się ze zmniejszeniem liczby dni podczas, których stosowano leki przeciwbólowe oraz odsetka pacjentów stosujących leki przeciwbólowe względem wartości początkowej.

W badaniach *Aicua-Rapun 2016* i *Andreou 2018* zaobserwowano u około 60% pacjentów zaprzestanie nadużywania leków przeciwbólowych.

❖ *Jakość życia*

Jakość życia oceniano w badaniu *Andreou 2018* i badaniu *Stark 2019* przy zastosowaniu formularza HIT-6 (ang. *Headache Impact Test-6* – wynik w zakresie 36 (brak wpływu) do 78 (najgorszy wpływ) punktów).

Wyniki obydwu tych badań wskazują na istotną statystycznie poprawę jakości życia pacjentów po zastosowaniu BTX względem wartości początkowej.

Analiza bezpieczeństwa

Skuteczność kliniczna

W badaniach PREEMPT częstość zdarzeń niepożądanych (AEs) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (SAE) oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem była istotnie statystycznie wyższa u pacjentów otrzymujących BTX + BSC w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC + BSC.

W grupie BTX + BSC istotnie częściej dochodziło także do zaprzestania leczenia z powodu wystąpienia AEs. Większość raportowanych przez pacjentów AEs miała charakter przejściowy i łagodny. U żadnego pacjenta nie doszło do zgonu, SAE związane z leczeniem wystąpiło tylko u 1 pacjenta z grupy BTX + BSC, natomiast zaprzestanie leczenia z powodu AEs dotyczyło 4% chorych.

W odniesieniu do zdarzeń związanych z leczeniem, w grupie leczonej BTX + BSC w porównaniu z PLC + BSC istotnie statystycznie częściej raportowano ból mięśni, mięśniowo-szkieletowy i szyi, opadnięcie powieki, osłabienie mięśni, sztywność mięśniową i mięśniowo-szkieletową.

Faza przedłużona badań RCT

W fazach przedłużonych badań PREEMPT profil bezpieczeństwa był spójny z obserwowanym w fazie zaślepienia. Odsetek pacjentów zaprzestających leczenie z powodu wystąpienia AEs po zastosowaniu dodatkowych 3 cykli leczenia wzrósł o 2% względem 2. pierwszych podań.

Szczegóły przedstawi tabela poniżej.

Skuteczność praktyczna

Odsetek pacjentów w badaniu *Guerzoni 2017* raportujących AEs ogółem wynosił 13%.

U żadnego pacjenta nie wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (badanie *Stark 2019*), ani żaden pacjent nie przerwał terapii z powodu AEs (badanie *Andreou 2018* i *Guerzoni 2017*).

AEs, które wystąpiły w analizowanych badaniach miały charakter przejściowy i łagodny, a do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: rumień w miejscu podania (8%) oraz opadnięte powieki (7%).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

„Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox, BTX) u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, poddanych uprzednio 3 liniom leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramate, amitrypylina) lub z udokumentowaną nietolerancją lub przeciwwskazaniami do ich stosowania, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów oraz, w analizie wrażliwości, z perspektywy społecznej. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2022-2023. Wnioskuje się o finansowanie wnioskowanej technologii w ramach już istniejącej grupy limitowej *1055.2 toksyny botulinowe – 2*.

Analiza podstawowa

W perspektywie NFZ refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się [REDACTED]

[REDACTED]

W perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent) refundacja wnioskowanej technologii przyczyni się [REDACTED]

[REDACTED]

Analiza wrażliwości

Wariantem maksymalnym analizy wrażliwości jest wariant [REDACTED]

[REDACTED]

[redacted]
[redacted]
Wariantem minimalnym analizy wrażliwości jest wariant [redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Brak uwag.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje. Wszystkie odnalezione rekomendacje wskazują na możliwość stosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny przewlekłej po niepowodzeniu terapii ≥ 3 doustnymi lekami, pod warunkiem wykazania odpowiedzi na leczenie (rozumianej jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy o min. 30% - 50% po 2 cyklach leczenia, w zależności od rekomendacji). Wskazuje się również na konieczność prowadzenia leczenia przez specjalistę oraz konieczność detoksykacji przed lub w trakcie prowadzenia terapii toksyną botulinową (PBAC 2013).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie odnaleziono niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
PREEMPT 1 i 2	Aurora SK, Winner P, Freeman MC, Spierings EL, Heiring J, DeGryse RE, VanDenburgh AM, Turkel CC. (2009) Botulinum neurotoxin type A for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the PREEMPT clinical program 32-week open-label phase. <i>Cephalgia</i> 29(Suppl. 1):7–8.
	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. <i>Cephalgia</i> 30(7):793–803.
	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. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> 51(9):1358–1373.
	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. <i>Cephalgia</i> 30(7):804–814.
	Diener H-C, Dodick DW, Lipton RB, Manack Adams A, DeGryse RE, Silberstein SD. (2020) Benefits beyond headache days with onabotulinumtoxinA treatment: a pooled PREEMPT analysis. <i>Pain Ther</i> 9(2):683–694.
	Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, Diener H-C, Brin MF. (2010) OnabotulinumtoxinA for Treatment of Chronic Migraine: Pooled Results From the Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phases of the PREEMPT Clinical Program. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> 50(6):921–936.
	Dodick DW, Diener HC, Turkel CC, DeGryse RE, Brin MF. (2011) Onabotulinumtoxin a for treatment of chronic migraine: 75% responder analysis results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT clinical program. <i>Cephalgia</i> 31:87.
	Lipton RB, Varon SF, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) OnabotulinumtoxinA treatment reduces adverse impact of chronic migraine (CM): PREEMPT clinical program HIT-6 results. <i>Headache</i> (50):47–48.
	Lipton RB, Varon SF, Grosberg B, McAllister PJ, Freitag F, Aurora SK, Dodick DW, Silberstein SD, Diener HC, DeGryse RE, Nolan ME, Turkel CC. (2011) OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. <i>Neurology</i> 77(15):1465–1472.
	Lipton RB, Rosen NL, Ailani J, DeGryse RE, Gillard PJ, Varon SF. (2016) OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine over one year of treatment: Pooled results from the PREEMPT randomized clinical trial program. <i>Cephalgia</i> 36(9):899–908.
	Matharu M, Halker R, Pozo-Rosich P, DeGryse R, Manack Adams A, Aurora SK. (2017) The impact of onabotulinumtoxinA on severe headache days: PREEMPT 56-week pooled analysis. <i>J Headache Pain</i> 18(1):78.
	Silberstein SD, Varon SF, Diener HC, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) OnabotulinumtoxinA treatment improves quality of life in patients with chronic migraine (CM): MSQ results from PREEMPT. <i>Headache</i> 50:30–31.
	Silberstein SD, Aurora SK, DeGryse RE, Turkel CC. (2010) Onabotulinumtoxin-A treatment reduces pain intensity in adults with chronic migraine: pooled results from the double-blind, placebo-controlled phase of PREEMPT. <i>Journal of Headache and Pain</i> 11:S12.
	Silberstein SD, Diener HC, Dodick DW, Yedigarova L, Lipton RB. (2020) Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: Results from a preemtp pooled analysis. <i>Neurology</i> 94(15 Suppl):1699.
	Silberstein S, Diener HC, Dodick DW, Luo L, Yedigarova L, Lipton RB. (2020) Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: results from a PREEMPT pooled analysis. <i>European Journal of Neurology</i> 27:444.
Silberstein S, Diener HC, Dodick DW, Luo L, Yedigarova L, Lipton RB. (2020) Sustained benefits of onabotulinumtoxinA treatment in chronic migraine: results from a PREEMPT pooled analysis. <i>Headache</i> 60:125.	
NCT01833130	Use of a Treatment Benefit Questionnaire in Patients With Chronic Migraine Treated With OnabotulinumtoxinA (BOTOX®) (NCT01833130). https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01833130 (data dostępu: 06.05.2021).
Aicua-Rapun 2016	Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, Porqueres E, Herrero S, Iglesias F, Guerrero AL. (2016) Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. <i>J Headache Pain</i> 17(1):112.
	Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A. Onabotulinum toxin A in chronic migraine beyond first-year. <i>European Journal of Neurology</i> 23(Suppl 2):633.
Andreou 2018	Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, Smith T, Lambu G. (2018) Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. <i>Eur J Neurol</i> 25(8):1069-e83.
Guerzoni 2017	Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, Pini LA. (2017) Long-term treatment benefits and prolonged efficacy of onabotulinumtoxinA in patients affected by chronic migraine and medication overuse headache over 3 years of therapy. <i>Front. Neurol.</i> 8:586.

	Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, Pini LA. (2018) Addendum: Long-term treatment benefits and prolonged efficacy of onabotulinumtoxinA in patients affected by chronic migraine and medication overuse headache over 3 years of therapy. <i>Front. Neurol.</i> 9:641.
Stark 2019	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. <i>J Headache Pain</i> 20(1):81.
	Stark C, Stark R, Limberg N, Andrews C, Rodrigues J, Cordato D, Schwartz R, Michelle FJ, Jonathan T. (2017) The real-world efficacy of botulinum toxin type a (Botox®) for the prophylaxis of headaches in adult patients with chronic migraine in Australian clinical practice: a retrospective chart review. <i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i> 88(5):e1.60-e1.
Jabbari 2011	Jabbari B, Machado D. (2011) Treatment of refractory pain with botulinum toxins—an evidence-based review. <i>Pain Med</i> 12(11):1594–1606.
Jackson 2012	Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. (2012) Botulinum toxin A for prophylactic treatment of migraine and tension headaches in adults: a meta-analysis. <i>JAMA</i> 307(16):1736–1745.
	Jackson JL, Kuriyama A, Hayashino Y. (2012) Botulinum a toxin for headaches, a meta-analysis. <i>Journal of General Internal Medicine</i> 27:S134.
Shamliyan 2013	Shamliyan TA, Kane RL, Taylor FR. (2013) Migraine in adults: preventive pharmacologic treatments. Agency for Healthcare Research and Quality (US) Dostęp: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138287/ (17.11.2020).
Bruloy 2019	Bruloy E, Sinna R, Grolleau J-L, Bout-Roumazielles A, Berard E, Chaput B. (2019) Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> 143(1):239–250.
	Guyuron B. (2019) Discussion: botulinum toxin versus placebo. <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> 143(1):251–253.
	Teunis T. (2019) Botulinum toxin versus placebo: a meta-analysis of prophylactic treatment for migraine. <i>Plastic and Reconstructive Surgery</i> 144(6):1119e–1120e.
Herd 2019	Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Sinclair A, Clarke CE. (2018) Systematic Cochrane review of botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. <i>Cephalgia</i> 38:68–69.
	Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE, Sinclair A. (2018) Botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> (6):CD011616.
	Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ, Clarke CE, Sinclair A. (2019) Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. <i>BMJ Open</i> 9(7):e027953.
	Puljak L. (2019) Can botulinum toxin help prevent migraine in adults?: A Cochrane review summary with commentary. <i>American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation</i> 98(3):245–246.
	Savoy M. (2020) OnabotulinumtoxinA for the prevention of chronic migraine in adults. <i>American Family Physician</i> 101:144–145.
	Sinclair AJ, Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives N, Clarke CE. (2017) Systematic Cochrane review of botulinum toxins for the prevention of migraine in adults. <i>Journal of Headache and Pain</i> 18(Suppl 1):26–27.
Shen 2020	Shen B, Wang L. (2020) Impact of the botulinum-A toxin on prevention of adult migraine disorders. <i>Journal of Integrative Neuroscience</i> 19(1):201.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
NICE 2012	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
SMC 2017	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_website.pdf
CADTH. 2020	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%2022%2C%202019_for%20posting.pdf
PBAC 2013	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
Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTBG/PTN)	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. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 14(2):60–66.

European Headache Federation (EHF) 2018	Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mits kostas 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. <i>J Headache Pain</i> 19(1):91.
Polskie Towarzystwo Bólów Głowy (PTBG) 2019	Domitrz I, Kozubski W. (2019) Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> 15(Suppl B):B1–B18
European Headache Federation (EHF) 2020	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. <i>J Headache Pain</i> 20(1):57.
American Headache Society (AHS)	American Headache Society. (2018) The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> 58:1345-6
NICE 2020	NICE. (2020) Management of migraine (with or without aura). Dostęp: http://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches
Analiza Problemu Decyzyjnego	
ChPL Botox	Charakterystyka Produktu Leczniczego Botox [data dostępu 04.2021]
Szczeklik 2018	Gajewski P., Szczeklik A., <i>Interna Szczeklika 2018</i> , Kraków: Medycyna praktyczna, 2018 str. 2213-19
ICHD-3	Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. <i>Cephalalgia</i> . 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202
Różniecki 2020	Różniecki J, Bodzioch M. (2020) Bóle głowy. Dostęp: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.I.1.4 . (21.04.2021).
Stępień 2016	Stępień A. Migrena <i>Neurologia</i> Tom III. 2016.
NIZP-PZH 2019	Spoleczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny: Warszawa. 2019
Woldeamanuel 2017	Woldeamanuel YW, Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring re-cent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> 2017;372:307–315 https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.11.071
Dodick 2016	Dodick D, Silberstein S. Migraine 3rd ed (Contemporary Neurology Series). New York: Oxford University Press; 2016. 320 s
Analiza Ekonomiczna	
Aurora 2011	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. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> 51(9):1358–1373.
Aurora 2010	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. <i>Cephalalgia</i> 30(7):793–803.
Hollier-Hann 2020	Hollier-Hann G, Curry A, Onishchenko K, Akehurst R, Ahmed F, Davies B, Keyzor I. (2020) Updated cost-effectiveness analysis of onabotulinumtoxinA for the prevention of headache in adults with chronic migraine who have previously received three or more preventive treatments in the UK. <i>J Med Econ</i> 23(1):113–123.
Batty 2013	Batty AJ, Hansen RN, Bloudek LM, Varon SF, Hayward EJ, Pennington BW, Lipton RB, Sullivan SD. (2013) The cost-effectiveness of onabotulinumtoxinA for the prophylaxis of headache in adults with chronic migraine in the UK. <i>J Med Econ</i> 16(7):877–887.
Aicua-Rapun 2016	Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, Porqueres E, Herrero S, Iglesias F, Guerrero AL. (2016) Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. <i>J Headache Pain</i> 17(1):112
Andreou 2018	Andreou AP, Trimboli M, Al-Kaisy A, Murphy M, Palmisani S, Fenech C, Smith T, Lambru G. (2018) Prospective real-world analysis of OnabotulinumtoxinA in chronic migraine post-National Institute for Health and Care Excellence UK technology appraisal. <i>Eur J Neurol</i> 25(8):1069-e83
Guerzoni 2017	Guerzoni S, Pellesi L, Baraldi C, Cainazzo MM, Negro A, Martelletti P, Pini LA. (2017) Long-term Treatment Benefits and Prolonged Efficacy of OnabotulinumtoxinA in Patients Affected by Chronic Migraine and Medication Overuse Headache over 3 Years of Therapy. <i>Front. Neurol.</i> 8:586.
Stark 2019	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. <i>J Headache Pain</i> 20(1):81
Bloudek 2010	Bloudek LM, Hansen RN, Liu L, Batty AJ, Varon SF, Lipton RB, Sullivan SD. Health Resource Utilization and Costs for Migraineurs in Scotland
Blumenfeld 2011	Blumenfeld A, Varon S, Wilcox T, Buse D, Kawata A, Manack A, Goadsby P, Lipton R. (2011) Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). <i>Cephalalgia</i> 31(3):301–315

Hansson-Hedblom 2020	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. <i>J Headache Pain</i> 21(1):99.
Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ	Zarządzenie Nr 25/2020/DSOZ zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-252020dsoz,7136.html
Zarządzenie Nr 162/2020/DGL	Zarządzenie Nr 162/2020/DGL w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1622020dgl,7246.html
Zarządzenie Nr 196/2020/DGL	Zarządzenie Nr 196/2020/DGL zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe. Dostęp: https://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1962020dgl,7273.html .
Analiza wpływu na budżet	
Buse 2012	Buse D.C., Manack A.N., Fanning K. M. et. al., Chronic Migraine Prevalence, Disability, and Sociodemographic Factors: Results From the American Migraine Prevalence and Prevention Study, <i>Headache</i> , doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02223.x Published by Wiley Periodicals, Inc.

15. Załączniki

Zał. 1. [REDAKTOWANE], Analiza problemu decyzyjnego, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, listopad 2020 r., wersja 2.00

Zał. 2. [REDAKTOWANE], Analiza kliniczna, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 2.00

Zał. 3. [REDAKTOWANE], Analiza ekonomiczna, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 2.0

Zał. 4. [REDAKTOWANE], Analiza wpływu na budżet, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w leczeniu przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 2.0

Zał. 5. [REDAKTOWANE], Analiza racjonalizacyjna, Toksyna botulinowa typu A (Botox) w profilaktyce przewlekłej migreny, HTA Consulting Sp. z o.o. Spółka Komandytowa, Kraków, grudzień 2020 r., wersja 1.0