

# Emgality (galkanezumab) w profilak- tyce migreny [REDACTED] [REDACTED]

Aneks odpowiedzi na minimalne wymagania

**Autorzy**

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

**Dane kontaktowe**

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.  
ul. Mickiewicza 63  
01-625 Warszawa  
tel/fax +48 22 468 05 34  
[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)  
<http://www.healthquest.pl>

**Konflikt interesów**

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o., ul. Żwirki i Wigury 18A,  
02-092 Warszawa

# Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów .....	3
1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4231.54.2021.AZ.16 z dnia 2 grudnia 2021 r. 4	
2 Wytyczne kliniczne PTBG/PTN/PTB 2021 .....	11
3 Analiza wpływu na budżet – perspektywa wspólna .....	14
3.1 Cel analizy.....	14
■ ■■■■■ .....	14
■ ■■■■■ .....	14
3.4 Perspektywa analizy .....	15
3.5 Horyzont czasowy analizy .....	15
3.6 Analizowane koszty .....	15
3.6.1 Koszt BSC .....	15
■ ■■■■■ .....	16
■ ■■■■■ .....	16
■ ■■■■■ .....	19
3.7.3 Wariant maksymalny .....	22
Spis tabel .....	25
Bibliografia .....	26

## Wykaz skrótów i akronimów

AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i> )
CGRP	peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>Calcitonin-Gene Related Peptide</i> )
EHF	<i>European Headache Federation</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ENS	<i>European Neurological Society</i>
ICHD-3	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wydanie 3. (ang. <i>International Classification of Headache Disorders 3rd edition</i> )
j.m.	jednostka międzynarodowa
MIDAS	<i>Migraine Disability Assessment</i>
PTB	Polskie Towarzystwo Badania Bólu
PTBG	Polskie Towarzystwo Bólów Głowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne

# 1 Komentarze do uwag zawartych w piśmie nr OT.4231.54.2021.AZ.16 z dnia 2 grudnia 2021 r.

## I. Uwaga do całości analiz:

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie placebo rozumiane jako najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC), natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Emgality ma być stosowany u pacjentów [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] topiramát, kwas walproinowy, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitryptylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu.

W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

## Odpowiedź do uwagi I. 1. do całości analiz:

[REDAKTOWANE] Wg najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG), Polskiego Towarzystwa Badania Bólu (PTB) oraz Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN), w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej zalecane są:

- kwas walproinowy (klasa zaleceń A), doustnie,
- topiramát (klasa zaleceń A), doustnie,
- amitryptylina (klasa zaleceń B), doustnie,
- toksyna botulinowa (klasa zaleceń A/B), iniekcja [PTBG PTN PTB 2021].

Spośród wymienionych jedyną refundowaną opcją leczenia w migrenie była amitryptylina (tj. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji, wg. ChPL m.in. w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych [Amitriptylinum ChPL]). Jednak, zgodnie

z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r., amitryptylina nie została objęta refundacją [Obwieszczenie MZ 2022]. **Oznacza to, że w obecnym wskazaniu dla pacjentów z migreną przewlekłą nie istnieje żadna refundowana opcja leczenia, a właściwym komparatorem dla galkanezumabu jest placebo.**

Galkanezumab jak i pozostałe leki z grupy antagonistów CGRP są obecnie jedynymi dostępnymi terapiami skierowanymi specyficznie przeciw migrenie i ukierunkowanymi na leczenie jej przyczyny, w przeciwieństwie do obecnie dostępnych terapii, która są stosowane w innych schorzeniach między innymi do leczenia chorób sercowo-naczyniowych, padaczki (kwas walproinowy, topiramát) czy depresji (amitryptylina) i zaadaptowane w leczeniu migreny, przez co nie są ukierunkowane specyficznie na tę chorobę i ich stosowanie w migrenie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] [Okonkwo 2021], co stanowi wzmocnienie argumentacji uzasadniającej placebo jako główny komparator dla galkanezumabu.

Warto również zauważyć, że Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) w swojej opinii dla galkanezumabu z 2018 r. podkreślała, że galkanezumab rozszerza możliwości leczenia pacjentów z migreną, **dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie przyczynowe, a stosowane do tej pory leczenie profilaktyczne, nie było wystarczająco skuteczne i wiązało się z licznymi i uciążliwymi dla pacjenta działaniami niepożądanymi [Emgality EMA-CHMP].** Opinia EMA stanowi zatem kolejne potwierdzenie, że **galkanezumab nie powinien być traktowany jako metoda alternatywna dla obecnie stosowanego leczenia, a raczej jako leczenie dla osób dla których obecnie nie są dostępne już żadne refundowane opcje terapeutyczne, w związku z tym odpowiednim komparatorem dla galkanezumabu jest placebo.**

Wytyczne PTBG PTN PTB 2021 podają, że amitryptylina powinna być lekiem drugiego wyboru (klasa zaleceń B) [PTBG PTN PTB 2021]. Klasę zaleceń A wskazano dla kwasu walproinowego oraz topiramatu, które należą do grupy leków przeciwpadaczkowych, przy czym topiramát jest bardziej preferowany w profilaktyce migreny niż kwas walproinowy. Ponadto kwas walproinowy nie powinien być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym ze względu na swoje teratogenne działanie [PTBG PTN PTB 2021], co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że migrena szczególnie często występuje u kobiet w wieku 20-40 lat. W praktyce może to oznaczać, że u dużego odsetka pacjentek, które nie mogą stosować kwasu walproinowego, liczba dostępnych terapii profilaktycznych zalecanych w pierwszej kolejności ogranicza się do trzech.

Biorąc pod uwagę drogę podania diskutowanych leków, można założyć, że pacjenci w pierwszej kolejności będą preferowali leczenie przyjmowane doustnie, a dopiero w następnej kolejności leki przyjmowane w iniekcji jak np. toksyna botulinowa. Wydaje się zatem zasadne stwierdzenie, że pacjenci rozpoczną leczenie profilaktyczne od tańszych preparatów doustnych.

[REDACTED]

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]. Co ważniejsze, biorąc pod uwagę Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2022 r. i brak amitryptyliny na liście leków refundowanych [Obwieszczenie MZ 2022], dla tej grupy pacjentów, nie istnieją refundowane opcje terapeutyczne skierowane na profilaktyczne leczenie migreny przewlekłej, w związku z czym zawarta w piśmie znak OT.4231.54.2021.AZ.16 uwaga jest nieaktualna.

Dodatkowo, zgodnie z opinią ekspertów (zawartą w piśmie nr OT.4311.13.2020 dla Emgality we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy) stosowanie amitryptyliny w profilaktyce migreny wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych takich jak na przykład: agresja, senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, dyzartria, zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, niepokój, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zmęczenie, uczucie pragnienia, nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym. Zgodnie z opinią ankietowanego eksperta z tego względu **amitryptylina jest rzadko stosowana w praktyce lekarskiej**, mimo jej niskiej ceny [Emgality 2020], a jak podają Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” [AOTMiT 2016], co tym samym stoi w sprzeczności z wyborem amitryptyliny jako komparatora, który jest stosowany aktualnie w praktyce lekarskiej.

[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]  
[REDAKTOR]. Badanie obserwacyjne przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych, miało na celu sprawdzenie czy pacjenci z migreną, którzy odpowiedzieli w wystarczającym stopniu na leczenie doraźne, różnili się istotnie od tych, którzy nie odpowiedzieli na to leczenie, pod względem charakterystyki pacjentów, schematów leczenia i poziomu upośledzenia pacjenta, a także zidentyfikowanie cech związanych z niewystarczającą odpowiedzią. Właściwą odpowiedź na leczenie doraźne zdefiniowano jako pacjentów z migreną, którzy uzyskali zmniejszenie bólu w ciągu 2 godzin od zastosowania leku przeciwbólowego w  $\geq 4$  z 5 ataków, podczas gdy niewystarczającą odpowiedź zdefiniowano jako pacjentów, którzy osiągnęli zmniejszenie bólu w ciągu 2 godzin od zastosowania w  $\leq 3$  z 5 ataków bólu głowy. Badanie wykazało, że wśród pacjentów po  $\geq 3$  schematach leczenia profilaktycznego, statystycznie istotny większy odsetek pacjentów nie uzyskał właściwej odpowiedzi na leczenie bólu głowy po zastosowaniu doraźnych leków przeciwbólowych (11,7% [21/179] vs 6,3% [22/347],  $p = 0,033$ ) [Lombard 2020]. Na podstawie przytoczonego badania można założyć, że istnieje dodatnia korelacja pomiędzy stosowaniem kilku nieskutecznych linii leczenia profilaktycznego, a brakiem odpowiedzi na doraźne leczenie przeciwbólowe, co może oznaczać, że kolejne linie leczenia profilaktycznego są mniej skuteczne.

Pewna grupa pacjentów z migreną, mimo poprawnie zastosowanego leczenia doraźnego oraz profilaktycznego, nadal doświadcza częstego bólu głowy, co wiąże się z większym obciążeniem chorobą i niepełnosprawnością pacjenta w codziennym funkcjonowaniu. Z myślą o tej

grupie pacjentów, *European Headache Federation* (EHF) opublikowała w 2020 r. dokument, którego celem było zdefiniowanie migreny odpornej na leczenie i rozróżnienie między *resistant migraine* oraz *refractory migraine*. Definicje oparto kryteriach ICHD 3 dla migreny z aurą lub bez aury i dla migreny przewlekłej. *Resistant migraine* została zdefiniowana jako migrena występująca u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 klas leków zapobiegających migrenie i u których występuje co najmniej 8 dni wyniszczającego bólu głowy (ang. *debilitating headache days*) w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące. *Refractory migraine* została zdefiniowana jako migrena występująca u pacjentów po niepowodzeniu wszystkich dostępnych terapii profilaktycznych i u których występuje co najmniej 8 dni wyniszczającego bólu głowy w miesiącu przez co najmniej 6 kolejnych miesięcy. Klasy leków brane pod uwagę obejmują leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna), przeciwpadaczkowe (topiramata, kwas walproinowy), beta-blokery, blokery kanału wapniowego, leki działające na szlak peptydu związanego z kalcytoniną (CGRP), inhibitory konwertazy angiotensyny lub blokery receptora angiotensyny II, toksynę botulinową A, jak i każdy nowo opracowany lek o ustalonej skuteczności w zapobieganiu migrenie. Niepowodzenie leku obejmuje zarówno brak skuteczności jak i brak tolerancji na leczenie. Wyniszczający ból głowy definiuje się jako ból głowy powodujący poważne upośledzenie wykonywania czynności życia codziennego, pomimo zastosowania leków przeciwbólowych o ustalonej skuteczności w zalecanej dawce i przyjmowanych we wczesnym okresie podczas napadu; wymagana jest nieskuteczność co najmniej dwóch różnych tryptanów. EHF w definicji migreny odpornej na leczenie zastosował niepowodzenie danej klasy leków, a nie pojedynczych leków, ponieważ na podstawie opinii ekspertów, pacjent, u którego wystąpi niepowodzenie leku, ma bardzo niskie prawdopodobieństwo odpowiedzi na inny lek z tej samej klasy (należy jednak pamiętać, że różne leki w obrębie tej samej klasy mogą działać na podstawie różnych mechanizmów jak np. topiramata i kwas walproinowy<sup>1</sup>). Identyfikacja pacjentów trudnych do leczenia może być pomocna w rozpoznawaniu pacjentów potrzebujących droższych metod leczenia [Sacco 2020].

Obecnie jedyną skuteczną i bezpieczną metodą leczenia pacjentów objętych niniejszym wnioskiem są przeciwciała monoklonalne CGRP tj. między innymi galkanezumab. W tym kontekście wybór placebo jako głównego komparatora w analizach wydaje się zasadny. Dodatkowo w świetle przedstawionych argumentów, amitryptylina nie jest aktualnie stosowaną i refundowaną technologią medyczną dla tej grupy pacjentów, nie powinna być więc brana pod uwagę jako komparator w analizach.

*II. W ramach aktualności przedstawionej dokumentacji:*

*2. Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2 Rozporządzenia).*

*Większość analiz zawiera nieaktualne na dzień złożenia wniosku (22.04.2021 r.) dane, m.in. w analizie problemu decyzyjnego nie uwzględniono wytycznych klinicznych PTBG/PTN/PTB 2021, w analizie klinicznej ostatnie wyszukiwanie badań pierwotnych i wtórnych przeprowadzono 18 września 2020 r., w analizie ekonomicznej uwzględniono nieaktualne na dzień*

---

<sup>1</sup> Zgodnie z opinią EMA, kwas walproinowy nie powinien być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym, co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że migrena szczególnie często występuje u kobiet w wieku 20-40 lat.



złożenia wniosku *Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r., w analizie wpływu na budżet uwzględniono nieaktualny Komunikat DGL o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii.*

**Odpowiedź do uwagi II. 2.:**

Uwaga dotycząca aktualizacji wytycznych została uwzględniona. Aktualne wytyczne kliniczne PTBG/PTN/PTB 2021 przedstawiono w niniejszym dokumencie w rozdz. 2.

Uwaga dotycząca aktualizacji wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych została uwzględniona. W dokumencie analizy klinicznej przedstawiono aktualizację wyszukiwania.

Uwaga dotycząca aktualizacji Komunikat DGL o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii została uwzględniona w nowym dokumencie analizy racjonalizacyjnej.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]

III. W ramach analizy ekonomicznej (AE):

3. W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:

a) oszacowania kosztu stosowania wnioskowanej technologii (§ 5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);

b) oszacowania współczynnika wyników zdrowotnych uzyskiwanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby - jako liczba lat życia, do kosztów ich uzyskania, dla każdej z refundowanych technologii opcjonalnych (§ 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);

c) kalkulacji urzędowej ceny zbytu wnioskowanej technologii, przy której koszt stosowania, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku, o którym mowa w pkt 2. Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono randomizowanego badania klinicznego dowodzącego wyższości analizowanej interwencji nad refundowanym komparatorem - amitrypyliną. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).

**Odpowiedź do uwagi III. 3.:**

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. [Obwieszczenie MZ 2022] amitrypylina od dnia

1 stycznia nie będzie w Polsce objęta refundacją ze środków publicznych. Oznacza to, że w obecnym wskazaniu dla pacjentów z migreną [REDAKTOWANE] nie istnieje żadna refundowana opcja leczenia, a właściwym komparatorem dla galkanezumabu jest placebo. Z tego względu, jak i w świetle pozostałych argumentów przedstawionych w dokumencie APD załączonym do niniejszego wniosku, jak i w ramach odpowiedzi na uwagę I. 1. do całości analiz, **obecnie w Polsce nie istnieje refundowana technologia opcjonalna, która mogłaby stanowić komparator dla wnioskowanej technologii.**

Analiza kliniczna dołączona do wniosku wskazała na statystycznie istotną przewagę galkanezumabu nad komparatorem, tj. placebo, uzyskaną w randomizowanym badaniu klinicznym. **Niezasadne jest zatem twierdzenie o spełnieniu kryteriów o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

*IV. W ramach analizy wpływu na budżet (BIA):*

*4. BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia):*

*Analiza wpływu na budżet jest niespójna z analizą ekonomiczną pod względem uwzględnionych kosztów - w BIA nie uwzględniono kosztów leczenia wspomagającego (BSC).*

**Odpowiedź do uwagi IV. 4.:**

Uzasadnienie założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu u przedstawiono w analizie wpływu na budżet w rozdz. „2.5.1.1 Uzasadnienie kategorii odpłatności i kwalifikacji do grupy limitowej wnioskowanego leku”.

Uwaga dotycząca BSC została uwzględniona. W załączniku przedstawiono wyniki BIA z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta, w której uwzględniono koszty BSC (por. rozdz. 3.). W ramach kosztów BSC uwzględniono leczenie tryptanami, będącymi grupą leków najczęściej stosowanych doraźnie, a które nie są obecnie refundowane w Polsce, stąd koszt z perspektywy płatnika publicznego, ponoszony w związku z leczeniem tryptanami wynosi 0 PLN.

*V. Wskazanie źródeł danych:*

*5. Wszystkie przedłożone analizy muszą zawierać wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz imion i nazwisk autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii (§ 8 pkt 1 oraz pkt 2 Rozporządzenia):*

*W przedłożonych analizach występują odwołania do źródeł, których nie można zidentyfikować oraz zweryfikować opisanych jako: [REDAKTOWANE]*

**Odpowiedź do uwagi V. 5.:**

Uwaga została uwzględniona, wspomniane źródła dołączono do niniejszego dokumentu.

## 2 Wytyczne kliniczne PTBG/PTN/PTB 2021

Skuteczność profilaktycznego leczenia migreny jest ograniczona, a zmniejszenie częstotliwości ataków osiąga się tylko u niektórych pacjentów. Nowa generacja leków, przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko neuropeptydowi związanemu z genem kalcytoniny (ang. *Calcitonin-Gene Related Peptide*, CGRP) wykazuje wysoki poziom skuteczności wraz z jednoczesnym bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa [PTBG PTN PTB 2021].

Niepowodzenie leczenia profilaktycznego może wiązać się ze zbyt krótkim czasem leczenia, nieodpowiednim dawkowaniem, jednoczesnym nadużywaniem leków przeciwbólowych, występowaniem działań niepożądanych lub nieprawidłowym doбором leków dla pacjenta. Leki nowej generacji (por. Tab. 4.), ze względu na dobrą tolerancję mogą być stosowane przez wiele miesięcy. Zalecane jest, aby leczenie lekami pierwszego rzutu trwało co najmniej trzy miesiące, przy czym średni czas trwania terapii wynosić sześć miesięcy (stosowanie flunaryzyny w migrenie epizodycznej jest ograniczone do maksimum trzech miesięcy, po których musi nastąpić przerwa dłuższa niż trzy miesiące) [PTBG PTN PTB 2021].

Zgodnie z wytycznymi PTBG, PTB oraz Sekcji Badania Bólu PTN 2021, w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej zalecane są:

- kwas walproinowy (klasa zaleceń A), dzienna dawka: 500-1500 mg,
- topiramata (klasa zaleceń A), dzienna dawka: 25-200 mg
- amitryptylina (klasa zaleceń B), dzienna dawka: 50-150 mg
- toksyna botulinowa (klasa zaleceń A/B) 150-195 j.m. co 12. tygodni [PTBG PTN PTB 2021].

Pośród leków przeciwpadaczkowych zalecanych w profilaktycznym leczeniu migreny, topiramata jest mocniej preferowany niż kwas walproinowy. Topiramata jest skuteczny w dawkach 100-200 mg dziennie i jest dobrze tolerowany. Częstymi działaniami niepożądanymi topiramatu są: parestezje, zmęczenie, zaburzenia koncentracji, labilność emocjonalna, depresja, utrata masy ciała (u około 2/3 pacjentów), biegunka i senność. Pojawiły się doniesienia, że topiramata może upośledzać funkcje poznawcze i pamięć oraz pogłębiać depresję, co w znacznym stopniu ogranicza stosowania tego leku. Jeśli monoterapia nie przynosi oczekiwanych efektów, korzystne może być połączenie topiramatu z beta-blokerami. Liczba pacjentów uzyskujących korzyści z leczenia topiramatem stopniowo maleje w czasie: po 9. miesiącach w remisji pozostaje 40% pacjentów, natomiast po 12. miesiącach remisja utrzymuje się tylko u jednej trzeciej pacjentów. Około 30% pacjentów przerywa leczenie z powodu działań niepożądanych. Topiramata nie powinien być stosowany przez kobiety w ciąży ze względu na potencjalne działanie teratogenne [PTBG PTN PTB 2021].

W dużym badaniu vs placebo potwierdzono skuteczność kwasu walproinowego w dawce 500-1000 mg dziennie. Stosowanie kwasu walproinowego wiąże się jednak z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych jak np. hepatotoksyczność, wypadanie włosów i znaczny przyrost masy ciała (dwa ostatnie są często obserwowane). Dodatkowo, kwas walproinowy ma działanie teratogenne i dlatego nie może być stosowany przez kobiety w ciąży lub planujące zajście w ciążę. Zgodnie z opinią EMA, kwas walproinowy nie powinien być stosowany przez kobiety w wieku rozrodczym [PTBG PTN PTB 2021].

*European Neurological Society* (ENS) oraz *American Academy of Neurology* (AAN) zalecają amitryptylinę jako lek drugiego wyboru (klasa zaleceń B). Lek jest szeroko stosowany u pacjentów ze współistniejącym napięciowym bólem głowy, depresją lub labilnością emocjonalną. Amitryptylina również powoduje szereg działań niepożądanych, które zniechęcają pacjentów do długotrwałego stosowania. Najczęstsze skutki uboczne to przyrost masy ciała (64,5%), suchość w ustach i zespół suchego oka (35,5%), senność (11,9%) oraz uczucie ciągłego zmęczenia lub wyczerpania (16,9%). Sercowo-naczyniowe działania niepożądane obejmują blok przedsionkowo-komorowy, hipotonię i tachykardię. Lek nie jest zalecany pacjentom z jaskrą, astmą, arytmia, nadciśnieniem, przerostem prostaty i zatrzymaniem moczu. Przed rozpoczęciem terapii, dwa tygodnie po rozpoczęciu terapii i ponownie przy zwiększeniu dawki o 50% od dawki początkowej zaleca się wykonanie badania EKG. U większości pacjentów wystarczające dawki to 50-100 mg dziennie, wyższe dawki są rzadko stosowane. Pierwsze efekty leczenia amitryptyliną zauważalne są po tygodniu kuracji [PTBG PTN PTB 2021].

Toksyna botulinowa A wykazuje skuteczne działanie w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej, skuteczność jest porównywalna do topiramatu, przy jednoczesnej lepszej tolerancji leczenia przez pacjentów. Iniekcje należy powtarzać kilkakrotnie co 12. tygodni, nawet jeśli po pierwszej i drugiej dawce nie uzyskano oczekiwanego efektu terapeutycznego. Efekty uboczne występują rzadko (tylko u około 5% pacjentów), są łagodne i przemijające. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są: opadanie brwi, opadanie powieki, osłabienie mięśni szyi oraz rzadziej zespół grypopodobny. Pacjenci otrzymujący wyższe dawki mogą doświadczyć tymczasowego podwójnego widzenia. Zaleca się kontynuowanie leczenia toksyną botulinową w okresie zauważalnej poprawy klinicznej, aby zapobiec nawrotom migreny przewlekłej. Przerwanie leczenia może prowadzić do wzrostu liczby dni z bólami głowy. Optymalny czas leczenia toksyną botulinową nie jest znany [PTBG PTN PTB 2021].

**Badania kliniczne dla przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP (galkanezumabu, erenumabu, fremanezumabu i eptinezumabu) wykazały, że leki te są bezpieczne i wysoce skuteczne w zmniejszaniu liczby dni z bólem głowy (por. Tab. 4.). Ponadto, pacjenci przyjmowali miesięcznie mniejszą ilość leków na ból głowy niż pacjenci otrzymujący placebo. Głównym zaletami tych leków są: wysoka skuteczność i schemat dawkowania (co 4. lub 12. tygodni w zależności od leku), brak poważnych skutków ubocznych oraz fakt, że nie ma potrzeby stopniowego zwiększania dawki. Szybki początek działania (w pierwszym tygodniu po podaniu), wysoka skuteczność i dobra tolerancja sprawiają, że ta klasa leków przewyższa inne leki stosowane obecnie w profilaktycznej terapii migreny. Przeciwciała monoklonalne CGRP są pierwszymi lekami skierowanymi specyficznie na mechanizm powstawania napadów migreny. AAN oraz *European Neurological Federation* zatwierdziły stosowanie przeciwciał monoklonalnych CGRP w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą (wg kryteriów ICHD-3) lub z migreną epizodyczną z co najmniej czterema bólami głowy dni w miesiącu, po niepowodzeniu lub nietolerancji co najmniej dwóch profilaktycznych leków przeciw migrenie: topiramatem, kwasem walproinowym, propranololem, metoprololem, tymololem, atenololem, nadololem, amitryptyliną, nortryptyliną, wenlafaksyną, duloksetyną, lub innymi lekami z klasy zaleceń na poziomie A lub B stosowanych przez co najmniej 6. tygodni lub toksyną botulinową (wyłącznie w przypadku migreny przewlekłej). Długoterminowe badania dla przeciwciał monoklonalnych CGRP nie wykazały innych działań niepożądanych niż obserwowanych w badaniach**

klinicznych. Aktualne wytyczne europejskie dotyczące leczenia migreny przewlekłej nie zalecają stosowania leków z tej grupy u kobiet w ciąży lub karmiących piersią lub u osób z chorobami układu krążenia, zaburzeniami związanymi z używaniem alkoholu i narkotyków, lub zaburzeniami psychicznymi. Ocenę skuteczności leczenia i decyzję o kontynuacji należy podjąć po około 3.-6. miesiącach stosowania. Leczenie uważa się za skuteczne, jeśli osiągnięty zostanie co najmniej jeden z poniższych punktów:

- zmniejszenie miesięcznej liczby dni z bólem głowy o 50% w stosunku do miesiąca poprzedzającego leczenie,
- poprawa funkcjonowania pacjenta oceniana jako wynik w skali *Migraine Disability Assessment (MIDAS)* wynoszący co najmniej 5 punktów, przy wyjściowym wyniku w zakresie od 11 do 20,
- zmniejszenie punktacji w skali MIDAS o 30% dla pacjentów osiągających wartości zbliżone do 20 na początku lub poprawa funkcjonowania oceniana za pomocą innych skal (np. *Migraine Physical Function*), *Impact Diary*, *6-item Headache Impact Test* lub poprawą udokumentowaną w dzienniczku pacjenta [PTBG PTN PTB 2021].

**Tab. 4. Przeciwciała monoklonalne CGRP stosowane w leczeniu migreny.**

Przeciwciało	Wskazania do stosowania	Dawkowanie i sposób podawania
Galkanezumab	Migrena przewlekła i epizodyczna	120 mg we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu, początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg. Wiąże się z peptydem CGRP. Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (90-95%).
Erenumab	Migrena przewlekła i epizodyczna	140 mg lub 70 mg erenumabu we wstrzyknięciu podskórnym co 4 tygodnie. Wiąże się z receptorem peptydu CGRP. W pełni ludzkie przeciwciało monoklonalne.
Eptinezumab	Migrena przewlekła	300 mg lub 100 mg dożylnie raz na miesiąc. Wiąże się z peptydem CGRP. Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (90-95%).
Fremanezumab	Migrena przewlekła i epizodyczna	225 mg raz na miesiąc lub 675 mg co trzy miesiące we wstrzyknięciu podskórnym. Wiąże się z peptydem CGRP. Rekombinowane humanizowane przeciwciało monoklonalne (90-95%).

CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *Calcitonin-Gene Related Peptide*)

Źródło: PTBG PTN PTB 2021

Inne leki stosowane w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej z częstymi napadami i przewlekłej są rzadko stosowane, ponieważ ich skuteczność kliniczna nie została udowodniona. Leczenie profilaktyczne można przerwać, jeśli po około 6. miesiącach można zaobserwować, że częstość napadów migreny utrzymuje się na względnie stałym poziomie [PTBG PTN PTB 2021].

### 3 Analiza wpływu na budżet – perspektywa wspólna

#### 3.1 Cel analizy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

### 3.4 Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy połączonej płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz pacjenta. Wynika to z faktu, że w ramach kosztów BSC uwzględniono leczenie tryptanami, które nie są obecnie refundowane w Polsce, stąd koszt z perspektywy płatnika publicznego, ponoszony w związku z leczeniem tryptanami wynosi 0 PLN.

### 3.5 Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont obserwacji. Przyjęty horyzont analizy wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.

### 3.6 Analizowane koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- wnioskowanego leku,
- monitorowania leczenia w Programie Lekowym,
- podania interwencji,
- koszt BSC.

Nie uwzględniono kosztów leczenia działań niepożądanych, gdyż zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla Emgality, główne działania niepożądane związane ze stosowaniem tego produktu to ból w miejscu wstrzyknięcia i odczyny w miejscu wstrzyknięcia, przyjęto więc, że nie będą generować wydatków w żadnej z analizowanych perspektyw [ChPL Emgality].

Dokładny sposób szacowania kosztów wnioskowanego leku, monitorowania leczenia w Programie Lekowym oraz koszt podania interwencji przedstawiono w rozdz. 2.5. dokumentu analizy wpływu na budżet dołączonego do niniejszego wniosku.

#### 3.6.1 Koszt BSC

[REDACTED]



[Redacted text]

[Redacted text]

[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 text]

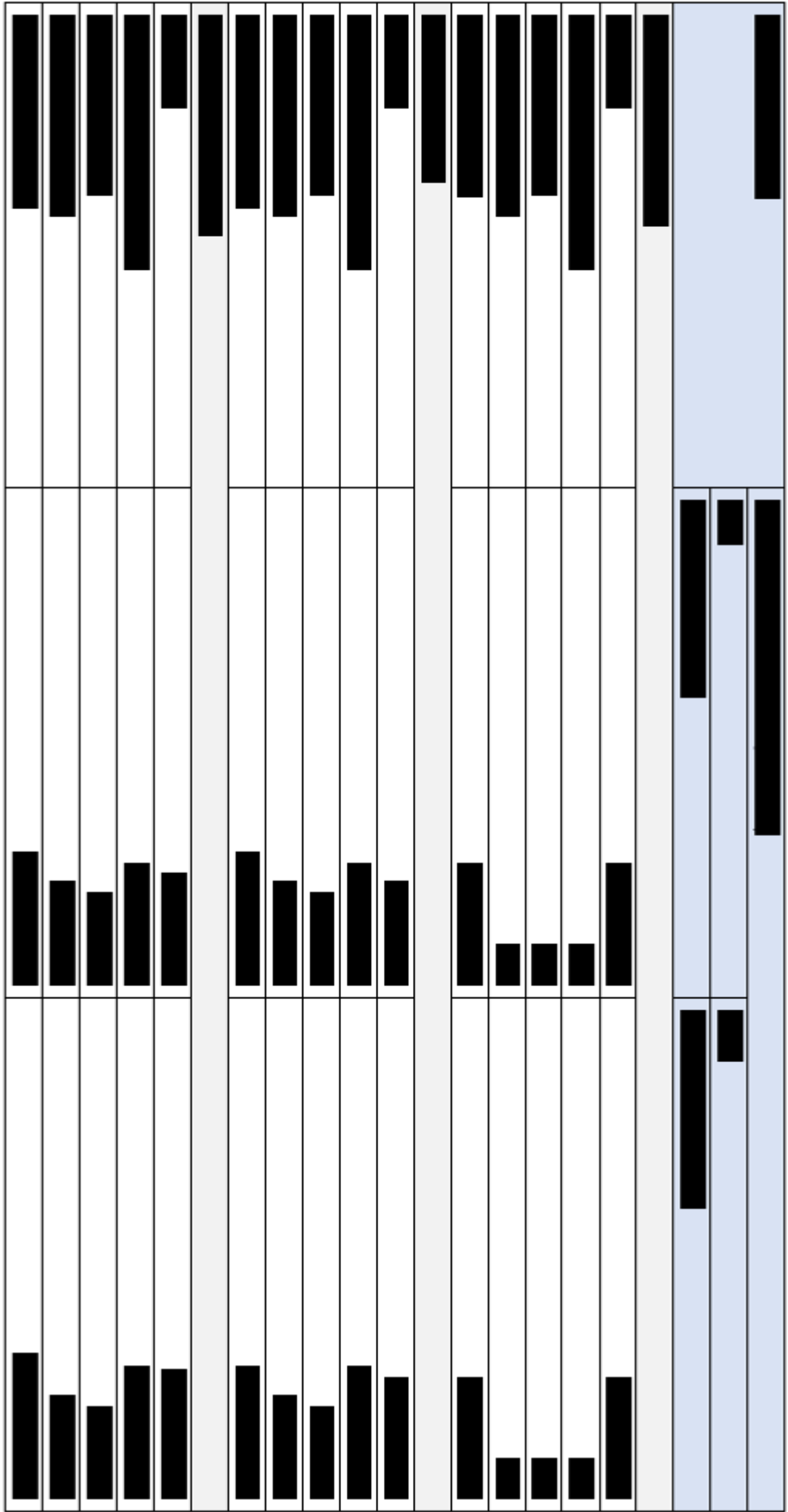
[Redacted text]

[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 text]

[Redacted text]

[Redacted text]





[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

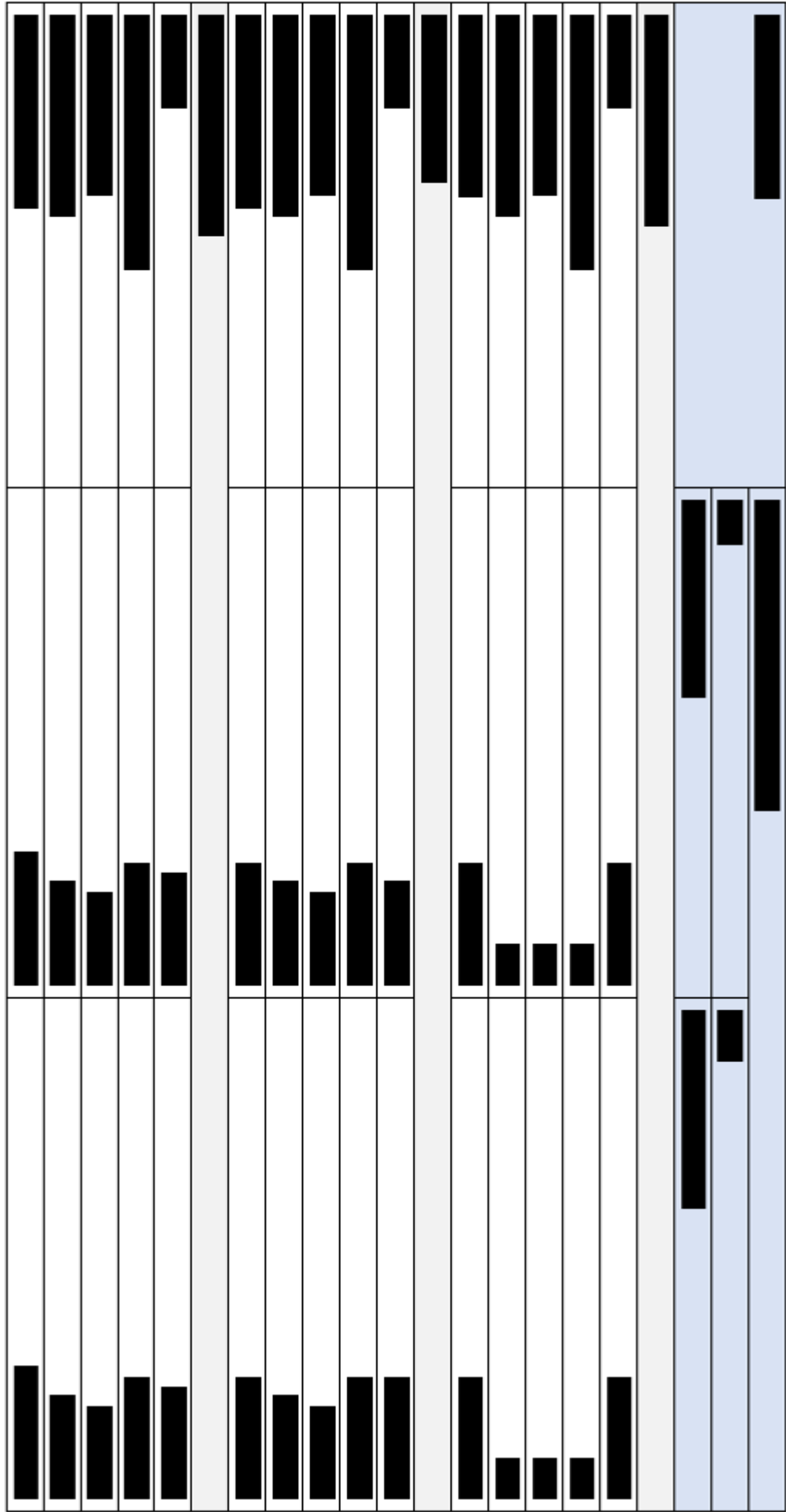
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]





### 3.7.3 Wariant maksymalny

[REDACTED]

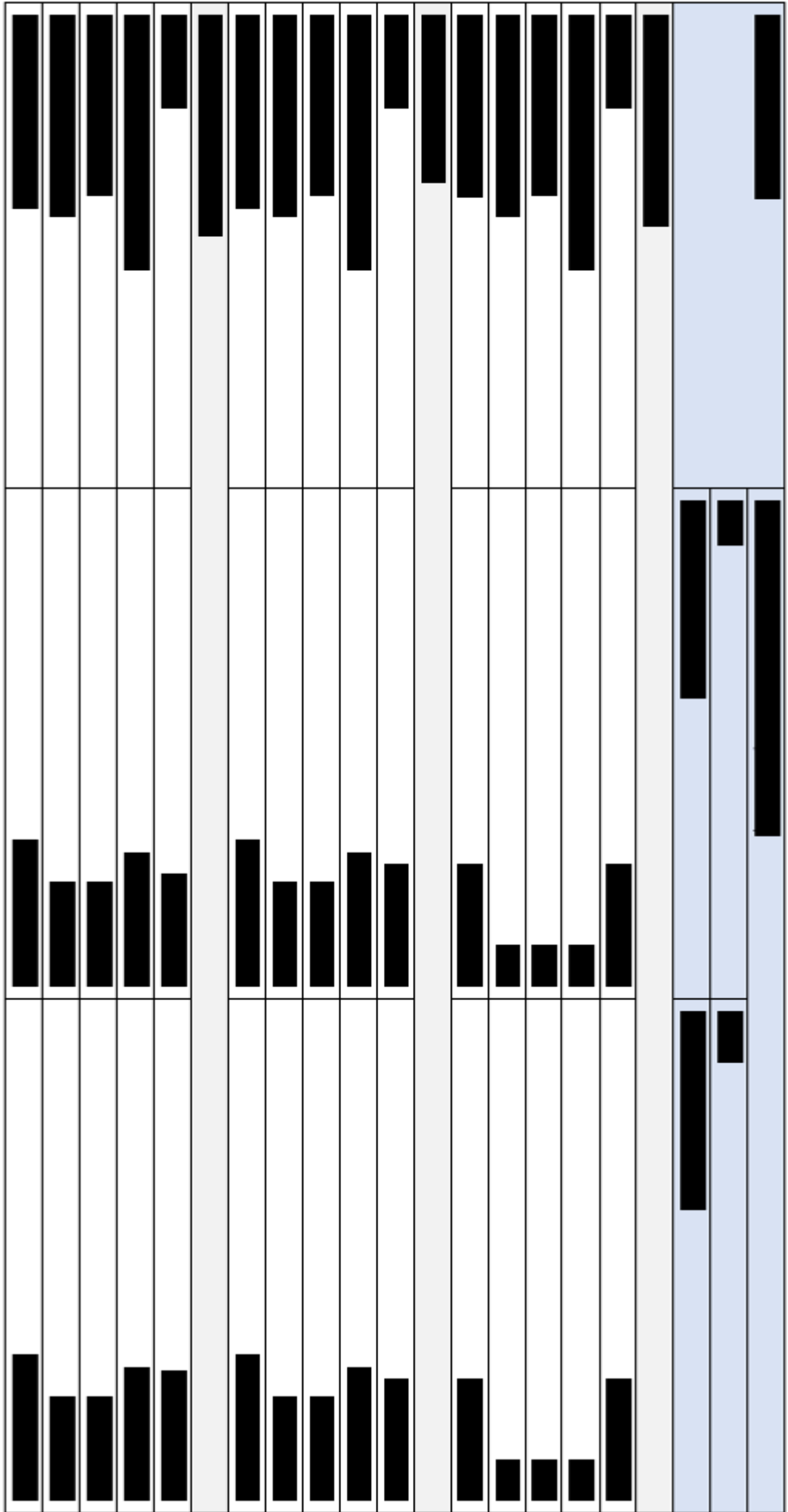
[REDACTED]

[REDACTED]

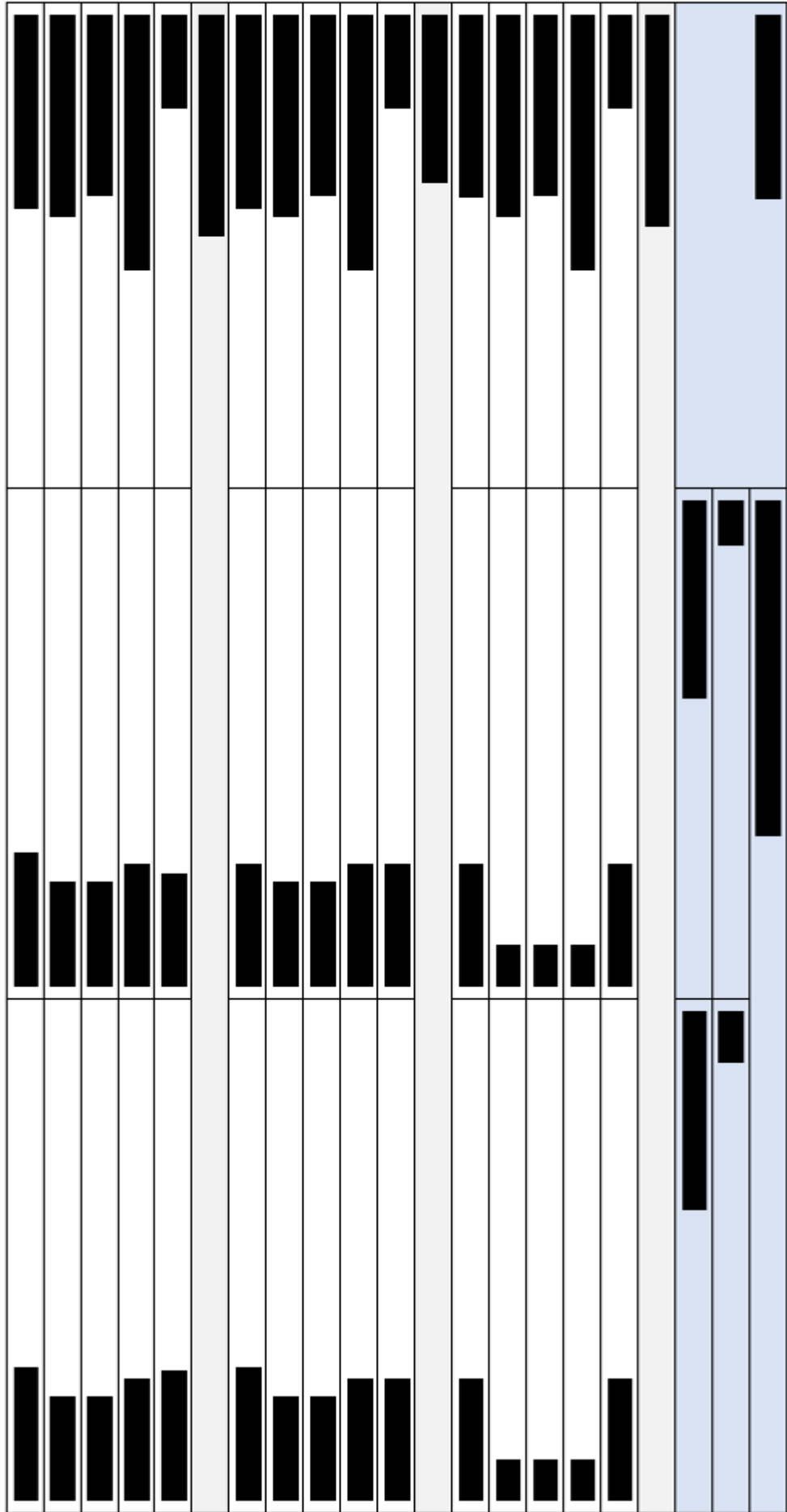
[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]







## Spis tabel

[REDACTED]	8
[REDACTED]	9
[REDACTED]	9
Tab. 4. Przeciwciała monoklonalne CGRP stosowane w leczeniu migreny. ....	13
[REDACTED]	16
[REDACTED]	16
[REDACTED]	17
[REDACTED]	18
Tab. 9. [REDACTED]	20
[REDACTED]	21
[REDACTED]	23
[REDACTED]	24

## Bibliografia

- Amitriptylinum ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Amitriptylinum VP, [http://leki.urpl.gov.pl/files/43\\_Amitriptylinum\\_VP\\_tabl\\_powl\\_10mg.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/43_Amitriptylinum_VP_tabl_powl_10mg.pdf), ostatni dostęp: 07.12.2021 r.
- AOTMiT 2016** Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. Health technology assessment), wersja 3.0. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Warszawa, sierpień 2016.
- Delussi 2020** Delussi, M., Vecchio, E., Libro, G., Quitadamo, S., & De Tommaso, M. (2020). Failure of preventive treatments in migraine: an observational retrospective study in a tertiary headache center. *BMC neurology*, 20(1), 1-12.
- DGL I-IX 2021** Komunikat o refundacji aptecznej/programach lekowych i chemioterapii za okres I-IX 2021, <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/zdrowe-dane/zestawienia/komunikat-refundacja-apteczna-programy-lekowe-chemioterapia-za-okres-i-ix-2021>. Dostęp:14.12.2021 r.
- Emgality 2020** Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Nr: OT.4311.13.2020, [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/169/RPT/OT.4311.13.2020\\_Emgality\\_BIP.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/169/RPT/OT.4311.13.2020_Emgality_BIP.pdf), dostęp: 21.12.2021 r.
- Emgality EMA-CHMP** New medicine for the prevention of migraine. Monoclonal antibody Emgality recommended for marketing authorisation. EMA/CHMP/639488/2018. <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-prevention-migraine>, dostęp: 07.12.2021 r.
- Lombard 2020** Lombard, L., Ye, W., Nichols, R., Jackson, J., Cotton, S., & Joshi, S. (2020). A Real-World Analysis of Patient Characteristics, Treatment Patterns, and Level of Impairment in Patients With Migraine Who are Insufficient Responders vs Responders to Acute Treatment. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*, 60(7), 1325-1339.
- Obwieszczenie Ministra Zdrowia** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2021 r. W sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2021 r.
- Obwieszczenie MZ 2022** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 grudnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2022 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-20-grudnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2022-r>, dostęp: 21.12.2021 r.
- Okonkwo 2021** Okonkwo, R., Tockhorn-Heidenreich, A., Stroud, C., Paget, M. A., Matharu, M. S., & Tassorelli, C. (2021). Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3-4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study. *The journal of headache and pain*, 22(1), 1-11.
- PTBG PTN PTB 2021** Stępień, A., Kozubski, W., Roźniecki, J. J., & Domitrz, I. (2021). Migraine treatment recommendations developed by an Expert Group of the Polish Headache Society, the Headache Section of the Polish Neurological Society, and the Polish Pain Society. *Neurologia i Neurochirurgia Polska*, 55(1), 33-51.
- Sacco 2020** Sacco, S., Braschinsky, M., Ducros, A., Lampl, C., Little, P., Van Den Brink, A. M., ... & Martelletti, P. (2020). European headache federation consensus

| on the definition of resistant and refractory migraine. The journal of  
| headache and pain, 21(1), 1-12.