

# Vyepti® (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2025

#### Autorzy

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

#### Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Lundbeck Poland SP. Z o.o. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

#### Dane kontaktowe

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

#### Zamawiający

Lundbeck Poland Sp. z o.o  
Ul. Marszałkowska 142  
00-061 Warszawa, Polska

# Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy.....</b>	<b>8</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>9</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	9
2.1.1 Etiologia i patogeneza .....	10
2.1.2 Rozpoznanie .....	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	12
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	14
2.1.4.1 Chorobowość migreny .....	14
2.1.4.1.1 Europa i Świat.....	14
2.1.4.1.2 Polska .....	16
2.1.4.2 Chorobowość migreny przewlekłej .....	16
2.1.4.2.1 Polska .....	19
2.1.4.3 Zapadalność .....	20
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne .....	20
2.1.5.1 Leczenie profilaktyczne .....	20
2.1.5.2 Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP w leczeniu migreny .....	21
2.1.5.3 Terapie obecnie refundowane w Polsce .....	22
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	22
2.2 Wybór populacji docelowej.....	28
<b>3 Interwencja - (Vyepiti®).....</b>	<b>30</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	30
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	30
3.1.2 Działania niepożądane .....	31
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii .....	33
3.1.4 Kompetencje personelu.....	33
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	33
3.2.1 Warunki refundacji eptinezumabu .....	33
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla eptinezumabu (Vyepiti®).....	36
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	36
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	41
3.2.5 Refundowane technologie medyczne .....	44
<b>4 Komparator .....</b>	<b>46</b>
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora .....	46
4.2 Charakterystyka komparatorów .....	47

4.2.1	Erenumab .....	47
4.2.1.1	Zarejestrowane wskazania.....	47
4.2.1.2	Działania niepożądane .....	47
4.2.1.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	48
4.2.1.4	Kompetencje personelu .....	48
4.2.2	Fremanezumab.....	48
4.2.2.1	Zarejestrowane wskazania.....	49
4.2.2.2	Działania niepożądane .....	49
4.2.2.3	Monitorowanie stosowania technologii.....	49
4.2.2.4	Kompetencje personelu.....	49
<b>5</b>	<b>Efekty zdrowotne .....</b>	<b>50</b>
<b>6</b>	<b>Rodzaj i jakość dowodów .....</b>	<b>51</b>
<b>7</b>	<b>Podsumowanie .....</b>	<b>53</b>
	Spis rycin .....	54
	Spis tabel .....	55
	Piśmiennictwo .....	56

## Skróty i akronimy

AAN	American Academy of Neurology
AHS	American Headache Society
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AWMSG	All Wales Therapeutics and Toxicology Centre
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CGRP	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide)
CGRP-mAb	Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CM	Migrena przewlekła (ang. Chronic Migraine)
EHF	European Headache Federation
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency, EMA)
FDA	Agencja Żywności i leków (ang. Food and Drug Administration)
G-BA	Der Gemeinsame Bundesausschuss
GBD	Global Burden Disease
GMHS-GSN	German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. Health Technology Assessment)
ICHD-3	Trzecia edycja Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta version)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHIS	National Health Interview Survey
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	Niesteroidowe leki przeciwzapalne
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study)
PICOS	Populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, rodzaj badań klinicznych (ang. population, intervention, comparison, outcomes, study)
PL	Program Lekowy
PO	Poziom odpłatności
PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports)
PTBG	Polskie Towarzystwo Bólów Głowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
PZH	Państwowy Zakład Higieny
r.ż.	Rok życia

<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. randomized controlled trial)
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SIGN</b>	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SSNRI</b>	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny
<b>SSRI</b>	Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych eptinezumabu (Vyepiti®) w profilaktyce migreny przewlekłej w drugiej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Migrena jest chorobą długotrwałą, charakteryzującą się napadami bólu głowy, którym towarzyszą objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, dotyczące przede wszystkim czynności przewodu pokarmowego. W mechanizmie odpowiadającym za pojawienie się napadu migreny kluczową rolę przypisuje się peptydowi związanemu z genem kalcytoniny (CGRP) oraz serotoninie. Jak wykazały badania kliniczne, w czasie napadu migreny wraz z nasilaniem się bólu w żyłach szyjnych wzrasta stężenie CGRP.

Zgodnie z trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy wyróżnia się kilka podrodzajów migreny: migrenę bez aury, migrenę z aurą, migrenę przewlekłą, migrenę powikłaną, migrenę prawdopodobną oraz zespoły okresowe epizodyczne, które mogą się wiązać z migreną.

Szacuje się, że migrena występuje średnio u 11,6% populacji światowej oraz średnio u 11,4% populacji europejskiej. W populacji osób dorosłych migrena występuje częściej u kobiet (około 15-18%) niż u mężczyzn (6-8%). Obecnie obserwuje się tendencję zwiększania się częstości występowania migreny na świecie. Chorobowość i zapadalność migreny przewlekłej jest trudna do oszacowania z uwagi na różnice w definiowaniu jednostki chorobowej na przestrzeni lat. Według różnych szacunków chorobowość na migrenę przewlekłą szacuje się na około 2,5-2,9%. W krajach amerykańskiej osiąga ona najwyższy poziom - około 5,1%. Niedoszacowanie chorobowości na migrenę przewlekłą wynika z tego, iż chorzy leczą się samodzielnie objawowo dostępnymi bez recepty zwykłymi lekami przeciwbólowymi. W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne migreny. Najnowsze z nich wskazują, że na migrenę choruje blisko 10% populacji, a zatem około czterech milionów Polaków.

Migrena przewlekła ma istotny wpływ na jakość życia pacjentów, wpływając na ich zdolność do wykonywania codziennych zadań, takich jak praca, kontakty towarzyskie i samoopieka. Osoby cierpiące na częste migreny często opuszczają pracę i mają trudności z utrzymaniem produktywności, co stwarza znaczne obciążenie ekonomiczne dla społeczeństw.

Najczęściej używanymi lekami w prewencji migreny są β-adrenergolityki, leki przeciwpadaczkowe i antagonisty wapnia. Spośród nich często stosuje się topiramát, kwas walproinowy oraz toksynę botulinową. W przypadku migreny przewlekłej, do leczenia profilaktycznego zaleca się topiramát, kwas walproinowy, amitryptylinę oraz toksynę botulinową typu A. Nowością w terapii migreny przewlekłej jest stosowanie leków-antagonistów peptydu CGRP (peptydu zależnego od genu kalcytoniny), kluczowego czynnika w mechanizmie wywołującym migrenę. Leki te łączą się z CGRP, uniemożliwiając jego działanie.

Najnowsze polskie wytyczne PTBG wskazują na udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP w tym erenumab, fremanezumab i eptinezumab. Możliwość wykorzystania peptydów związanych z genem kalcytoniny została również uwzględniona przez najnowsze wytyczne AHS 2019, EHF 2022, GMHS-GSN 2020, NICE 2023 oraz SIGN 2023. Wykazują one skuteczność i bezpieczeństwo w profilaktyce migreny przewlekłej w trzeciej i dalszej linii leczenia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w Polsce, w ramach programu lekowego B.133 "Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)," finansowane są trzy substancje. W pierwszej linii leczenia stosuje się toksynę botulinową typu A, a w drugiej linii leczenia przeciwciała z grupy anty-CGRP - erenumab oraz framenezumab.



Amerykańska agencja FDA zatwierdziła eptinezumab 21 lutego 2020 roku. W styczniu 2022 roku produkt leczniczy Vyepti® otrzymał pozwolenie od europejskiej agencji EMA na dopuszczenie do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których ataki migreny występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.

Wnioskuje się o refundację terapii eptinezumabem (Vyepti®) w II linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej u osób dorosłych, u których ból głowy występuje co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni jest z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Eptinezumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem immunoglobuliny G1 (IgG1), które wiąże się z postaciami  $\alpha$  i  $\beta$  ligandu ludzkiego peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) z niskim powinowactwem pikomolarnym (odpowiednio 4 i 3 pM Kd). Eptinezumab zapobiega aktywacji receptorów CGRP, a tym samym kaskadzie zdarzeń fizjologicznych związanych z inicjacją ataków migreny.

Jako technologię opcjonalną dla eptinezumabu przyjęto erenumab oraz fremanezumab. Eptinezumab, erenumab oraz fremanezumab są przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP. Są to obecnie jedyne leki refundowane w ramach II linii profilaktyki leczenia migreny przewlekłej.

Porównanie preparatu Vyepti® z erenumabem i fremanezumabem zostanie przeprowadzone na podstawie efektów klinicznych związanych z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlających istotne klinicznie aspekty problemu zdrowotnego. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Vyepti® przedstawiona zostanie w oparciu o 3 badania kliniczne.

Eptinezumab jako kolejne przeciwciało monoklonalne w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej stanowiłby alternatywę w II linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.



# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych eptinezumabu (Vyepti®) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów w drugiej linii leczenia.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania eptinezumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Migrena jest chorobą przewlekłą, charakteryzującą się napadami bólu głowy, którym towarzyszą objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, dotyczące przede wszystkim czynności przewodu pokarmowego. W ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) migrena przyporządkowana została do grup G43, G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8 oraz G43.9 (Tab. 1)(Roźniecki 2019).

Tab. 1. Klasyfikacja migreny ICD-10.

ICD-10	G43 Migrena
	G43.0 Migrena bez aury (migrena prosta)
	G43.1 Migrena z aurą (migrena klasyczna)
	G43.2 Stan migrenowy
	G43.3 Migrena powiktana
	G43.8 Inne migreny
	G43.9 Migrena, nieokreślona

Zgodnie z trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3 beta, ang. *International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta version*) Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, ang. *International Headache Society*) wyróżnia się:

1. migrenę,
  - 1.1. migrenę bez aury,
  - 1.2. migrenę z aurą:
    - 1.2.1. migrenę z typową aurą:
      - 1.2.1.1. typową aurę z bólem głowy,
      - 1.2.1.2. typową aurę bez bólu głowy,
    - 1.2.2. migrenę z aurą z pnia mózgu (ang. *migraine with brainstem aura*),
    - 1.2.3. migrenę połowiczoporażną (rodzinną lub sporadyczną),
    - 1.2.4. migrenę siatkówkową – napady ograniczone do jednego oka pod postacią mroczków, migotań, zaniewidzenia, z towarzyszącym migrenowym bólem głowy lub poprzedzające ból głowy o  $\leq 1$  h,
  - 1.3. migrenę przewlekłą,
  - 1.4. powiktania migreny:
    - 1.4.1. stan migrenowy – napad migreny z fazą bólu trwającą  $>72$  h,
    - 1.4.2. uporczywą aurę bez zawału mózgu – objawy neurologiczne utrzymują się ponad tydzień, a wyniki badań neuroobrazowych są prawidłowe,

- 1.4.3. migrenowy zawał mózgu – objawy neurologiczne utrzymują się ponad tydzień, a badanie neuroobrazowe uwidacznia udar niedokrwienny mózgu,
- 1.4.4. napady padaczkowe wyzwalane przez aurą migrenową – padaczka i migrena mogą współistnieć; ból głowy występuje w okresie ponapadowym lub napad padaczkowy może być wywołany bólem migrenowym,
- 1.5. prawdopodobną migrenę:
  - 1.5.1. prawdopodobną migrenę bez aury,
  - 1.5.2. prawdopodobną migrenę z aurą,
- 1.6. zespoły okresowe epizodyczne, które mogą się wiązać z migreną:
  - 1.6.1. nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
    - 1.6.1.1. zespół wymiotów cyklicznych – epizody nasilonych nudności i wymiotów trwające 1-5 dni, bez wyraźnej przyczyny chorobowej związanej z przewodem pokarmowym,
    - 1.6.1.2. migrena brzuszna – występuje u dzieci w wieku szkolnym; ból brzucha umiejscowiony w okolicy pępka, tępy, o dużym lub umiarkowanym nasileniu z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami oraz brakiem łaknienia,
  - 1.6.2. łagodne napadowe zawroty głowy,
  - 1.6.3. łagodny napadowy kręcz szyi [IHS 2018].

## 2.1.1 Etiologia i patogeneza

Migrena wiąże się z wrodzonymi predyspozycjami do nadmiernej reakcji układu nerwowo-naczyniowego głowy na określone bodźce wewnętrzne lub zewnętrzne. Wystąpienie migreny jest następstwem sekwencji zjawisk patologicznych. W przypadku migreny z aurą rozpoczyna się ona prawdopodobnie w korze płatów potylicznych, gdzie rozprzestrzenia się fala depolaryzacji neuronalnej wraz ze względnym niedokrwieniem, które może odpowiadać za wystąpienie aury migrenowej. Migrena bez aury rozpoczyna się w pniu mózgu, dokładniej w jądrze szwu, miejscu sinawym i okołowodociągowej istocie szarej, które nazywane są generatorem napadu migreny [Roźniecki 2019].

Wyżej opisane zjawiska skutkują wtórnym pobudzeniem włókien C nerwu trójdzielnego, antydromowym przewodzeniem bodźców ze struktur neuronalnych do opon mózgowych i uwolnieniem neuroprzekaźników z zakończeń nerwowych, głównie peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) oraz substancji P. Te zmiany prowadzą do uwolnienia mediatorów naczyniowych tj. amin biogennych i mediatorów bólu – kinin w ścianie naczyń krwionośnych. Pobudzone zostają wówczas miejscowe komórki tuczne, uwalniające silnie rozszerzającą naczynia histaminę. Dochodzi do zapalenia neurogennego, czyli przesiąkania osocza poza światło naczynia i zwrotnego pobudzenia zakończeń włókien nerwu trójdzielnego. Opisane zjawiska są sprzężone zwrotnie i napędzają się wzajemnie aż do wyczerpania miejscowych zapasów mediatorów naczyniowych i neuroprzekaźników bólu [Roźniecki 2018].



W mechanizmie odpowiadającym za pojawienie się napadu migreny kluczową rolę przypisuje się CGRP oraz serotoninie. Jak wykazały badania kliniczne w czasie napadu migreny wraz z nasileniem się bólu, w żyły szyjnej wzrasta stężenie CGRP [Stępień 2019].

Unerwione przez nerw trójdzielny naczynia mózgowe zaczynają wykazywać nadwrażliwość i odbierać fale tętna jako bodźce bólowe, które są przewodzone ortodromowo z opon mózgowych i ścian naczyń Gassera, jądra pasma śródmózgowiowego wzgórza do czuciowych ośrodków w korze mózgowej, gdzie są odbierane jako ból głowy. Ponadto w okolicy twarzy i głowy zachodzi proces wtórnej sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej, która odpowiada za pojawienie się allodynii, a pobudzone struktury pnia mózgu odpowiadają za dodatkowe objawy wegetatywne jak wymioty, nudności oraz nadwrażliwość na dźwięk, światło i zapachy [Roźniecki 2019].

## 2.1.2 Rozpoznanie

Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy ICHD-3 wyróżnia sześć różnych typów migreny: migrenę bez aury, migrenę z aurą, migrenę przewlekłą, migrenę powikłaną, prawdopodobną migrenę (gdy nie jest spełnione jedno kryterium diagnostyczne przy spełnionych pozostałych) i zespoły epizodyczne. Standardowy, charakterystyczny wywiad oraz brak odchyień w badaniu neurologicznym mogą prowadzić do rozpoznania migreny (Khan 2021, Wójcik-Drażczkowska 2007, Roźniecki 2019, PZH 2019).

Pierwszy napad migreny różnicuje się przede wszystkim z krwotokiem podpajęczynówkowym, krwotokiem śródmózgowym zapaleniem opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu. Rzadziej dochodzi do konieczności różnicowania z innymi rodzajami bólów głowy. Do czynników prowokujących napad migreny należą stres i odprężenie po stresie, pokarmy (m.in. czekolada, nabiał, kakao, alkohol, owoce, śledzie, tłuste potrawy), wahania poziomów hormonów, sen (zbyt krótki lub zbyt długi), zmęczenie, wysiłek, leki (m.in. estrogeny), gwałtowne zmiany pogody, pobyt na dużych wysokościach, głód oraz jasne światło. Rozpoznanie migreny może być ustalone przez lekarza pierwszego kontaktu, po konsultacji neurologa. W wątpliwych przypadkach, niepoddających się terapii, należy skierować pacjenta do poradni specjalistycznej. W przypadku podejrzenia krwotoku śródmózgowego bądź zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu pacjenta należy niezwłocznie przewieźć na oddział neurologiczny (Wójcik-Drażczkowska 2007).

Tab. 2. Kryteria diagnostyczne migreny (Roźniecki 2018, PZH 2019).

Migrena bez aury (migrena zwykła) G43.0 (ICD-10) 1.1 (ICHD-3)
<p><b>Opis:</b> Nawracający ból głowy przejawiający się napadami trwającymi 4-72 h. Typowe cechy bólu głowy obejmują: umiejscowienie po jednej stronie, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie natężenie, nasilenie się w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięk.</p> <p><b>Kryteria rozpoznania:</b></p> <p>A. Co najmniej 5 napadów bólu głowy spełniających kryteria B-D</p> <p>B. Napady bólu głowy trwające 4-72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie)</p> <p>C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. jest umiejscowiony po jednej stronie</li> <li>2. ma pulsujący charakter</li> <li>3. ma umiarkowane lub ciężkie natężenie</li> <li>4. nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) lub zmusza do jej unikania</li> </ol> <p>D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów:</p>

<ol style="list-style-type: none"> <li>1. nudności i/lub wymioty</li> <li>2. nadwrażliwość na światło i dźwięk</li> </ol> <p>E. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń</p>
<p><b>Migrena z aurą G43.1 (ICD-10) 1.2 (ICHD-3)</b></p> <p><b>Opis:</b> Nawracające napady całkowicie odwracalnych jednoimiennych zaburzeń widzenia jednostronnych zaburzeń czucia lub innych jednostronnych ośrodkowych zaburzeń neurologicznych. Napady te zwykle rozwijają się stopniowo, trwają kilka minut i zazwyczaj poprzedzają ból głowy i inne objawy migreny.</p> <p><b>Kryteria rozpoznania:</b></p> <p>A. Co najmniej dwa napady spełniające kryteria B i C</p> <p>B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. zaburzenia widzenia</li> <li>2. zaburzenia czucia</li> <li>3. zaburzenia mowy i/lub języka</li> <li>4. zaburzenia ruchowe</li> <li>5. zaburzenia czynności pnia mózgu</li> <li>6. zaburzenia czynności siatkówki</li> </ol> <p>C. Co najmniej dwie z czterech następujących cech:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu <math>\geq 5</math> min i/lub dwa lub więcej objawów aury następuje kolejno po sobie</li> <li>2. każdy objaw aury trwa 5-60 min</li> <li>3. co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie</li> <li>4. w czasie aury lub w ciągu 60 min od jej ustąpienia pojawia się ból głowy</li> </ol> <p>D. Bóle głowy spełniające kryteria B, C i D dla rozpoznania migreny bez aury rozpoczynają się podczas aury lub nie dłużej niż w ciągu 60 minut</p> <p>E. Nie wyjaśnione występowanie innej jednostki chorobowej</p>
<p><b>Stan migrenowy G43.2 (ICD-10) 1.4.1 (ICHD-3)</b></p> <p><b>Opis:</b> Ból migrenowy o znacznym nasileniu utrzymujący się dłużej, niż 72 godziny</p> <p><b>Kryteria rozpoznania:</b></p> <p>A. Atak migreny u osoby z rozpoznaną migreną bez aury, typowy, lecz trwający dłużej niż zwykle</p> <p>B. Bóle głowy trwają dłużej niż 72 godziny i mają silne nasilenie</p> <p>C. Nie wyjaśnione występowaniem innej jednostki chorobowej</p>
<p><b>Migrena przewlekła G43.3 LUB G43.72 (ICD-10) 1.3 (ICHD-3)</b></p> <p><b>Opis:</b> Ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu</p> <p><b>Kryteria rozpoznania:</b></p> <p>A. Bóle głowy spełniające kryteria C i D dla rozpoznania migreny bez aury występujące przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez okres dłuższy niż 3 miesiące</p> <p>B. Nie wyjaśnione występowaniem innej jednostki chorobowej</p>
<p><b>Migrena prawdopodobna G43.83 (ICD-10) 1.5 (ICHD-3)</b></p> <p><b>Kryteria rozpoznania:</b></p> <p>A. Ataki o charakterze migrenowym nie spełniają tylko jednego kryterium dla wyżej opisanych rozpoznań</p> <p>B. Nie wyjaśnione występowaniem innej jednostki chorobowej</p>

## 2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

### Obraz kliniczny i przebieg naturalny

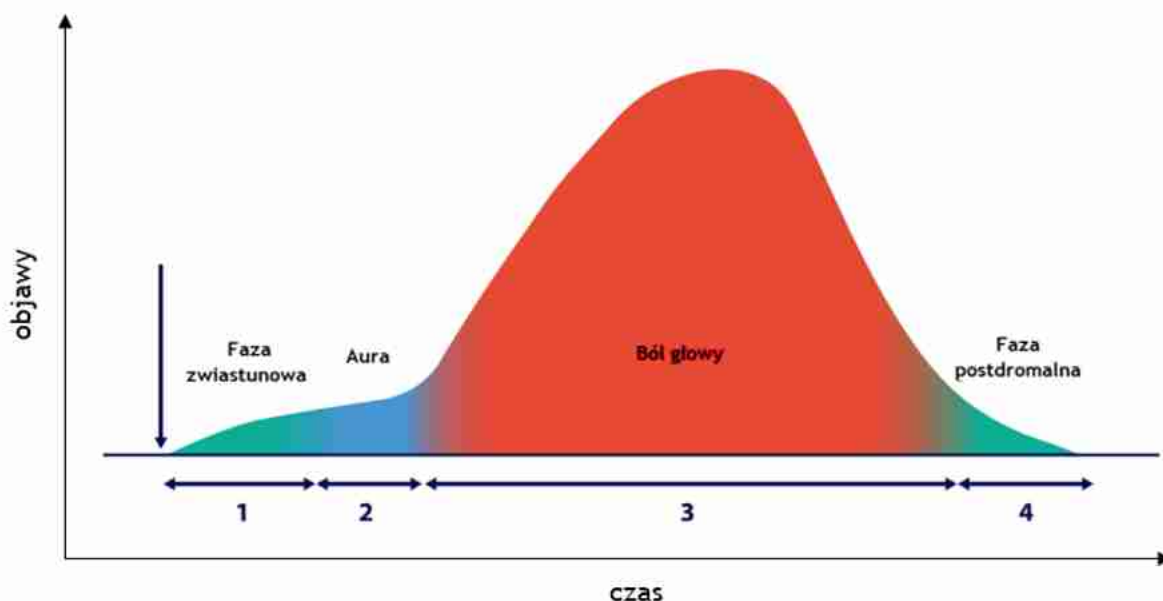


Migrena jest zaliczana do tzw. pierwotnych bólów głowy, czyli takich, które nie są wynikiem innych towarzyszących chorób. Migrena charakteryzuje się napadowym występowaniem bólów głowy, którym czasem towarzyszą dodatkowe objawy neurologiczne. Do znamienych cech migreny należą jednostronne bóle trwające od 4 do 72 godzin, nudności i wymioty, nadwrażliwość na światło (fotofobia), hałas (fonofobia), zapach (osmofobia) oraz zaburzenia wegetatywne. Ból głowy jest podstawowym objawem choroby, pojawia się on w postaci napadu i może trwać od kilku do kilkunastu godzin. Niekiedy po ustąpieniu jednego napadu od razu pojawia się następny, czasem też trwa bez przerwy przez kilka dni, tygodniu lub miesięcy (Wójcik Drączkowska 2007).

Migrena przewlekła jest chorobą, w której ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 z nich jest dniami, kiedy ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny i występuje co najmniej przez kolejne 3 miesiące. W praktyce chorzy cierpią na migrenę przewlekłą wiele miesięcy i lat (Różniecki 2018).

Na przebieg ataku migreny składają się 4 fazy: faza zwiastunowa, aura, ból głowy i faza postdromalna. Faza zwiastunowa rozpoczyna się godziny lub nawet dni przed aurą (o ile występuje) i/lub bólem głowy. Może objawiać się rozdrażnieniem, obniżeniem nastroju, nadmiernym zmęczeniem, trudnościami z koncentracją, niewyraźnym widzeniem. Niektóre osoby przeświadczone liczne epizody migrenowe potrafią rozpoznać w tych dolegliwościach zbliżający się atak migreny. Aura u ok 1/3 osób występuje tuż przed lub w chwili wystąpienia migrenowego bólu głowy. Rozwija się stopniowo przez ok. kilkanaście minut i trwa zwykle do godziny. Ból głowy, zazwyczaj jednostronny, pulsującym silny lub bardzo silny, nasilający się podczas codziennych aktywności. Trwa od około 4 do 72 godzin. Bólowi mogą towarzyszyć nudności i/lub wymioty, nadwrażliwość na światło i/lub nadwrażliwość na dźwięk. Faza postdromalna pojawia się po zakończeniu ataku bólu i trwa do około jednego dnia. Objawia się uczuciem zmęczenia, pogorszenia nastroju, trudności w koncentracji. Schemat przebiegu ataku migreny przedstawiono na Ryc. 1 (Charles 2012, Migrenowcy 2023).

Ryc. 1. Przebieg ataku migreny (Migrenowcy 2023).



## Powikłania

Do powikłań migrenowych należą:

- **Status migrenowy** - wyniszczający atak migreny, który trwa dłużej niż 72 godziny,
- **Trwała aura bez zawału** - aura, która utrzymuje się dłużej niż tydzień i nie wykazuje oznak zawału w badaniu neuroobrazowych,
- **Zawał migrenowy** - jeden lub więcej objawów aury związanych z niedokrwawieniem mózgu w obrazowaniu neuroobrazowym podczas typowego ataku migreny,
- **Napad migreny wywołany aurą** - występuje podczas ataku migreny z aurą i wyzwała napad (NIH 2023)

## Rokowania

Całkowite wyleczenie migreny nie jest możliwe, chociaż u poszczególnych pacjentów częstość występowania napadów migreny jest bardzo różna (od bólów występujących niemal codziennie do kilku epizodów w całym życiu). Nie jest to choroba zagrażająca zdrowiu i życiu pacjenta chociaż może upośledzać jego jakość życia. Osoby, które cierpią na częste napady migrenowego bólu głowy o znacznym nasileniu mogą z powodu migreny gorzej funkcjonować zawodowo oraz społecznie. Chociaż częstość występowania napadów bólu głowy jest różna u poszczególnych chorych oraz w poszczególnych okresach życia, to migrena jest chorobą całego życia (MP 2023).

## 2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

### 2.1.4.1 Chorobowość migreny

Chorobowość definiowana jest jako liczba osób żyjących, u których istnieje określony problem zdrowotny. Najczęściej wyrażane jest procentowo jako proporcja populacji. W populacji osób dorosłych migrena występuje częściej u kobiet (około 15-18%) niż u mężczyzn (6-8%). Ujawnia się zazwyczaj we wczesnej młodości i ma tendencje do stopniowego ustępowania po piątej dekadzie życia. Przed okresem dojrzewania występuje z równą częstością u obu płci (częstość zachorowania 4%). U dorosłych rozpoczyna się w drugiej lub w trzeciej dekadzie życia i u aż 90% chorych pierwszy napad pojawia się przed 40 rokiem życia, a najczęściej przed 35 r.ż. (Stępień 2022).

#### 2.1.4.1.1 Europa i Świat

Na podstawie przeglądu systematycznego dotyczącego rozpowszechnienia migreny, przeanalizowano wyniki 302 badań obejmujących łącznie 6 216 995 osób badanych. Wyniki badania w opisywanej metaanalizie określiły chorobowość na migrenę na 11,60%. Częstość występowania migreny wśród kobiety wyniosła 13,8% a wśród mężczyzn 6,9%, ponadto odnotowano zapadalność na poziomie 11,2% wśród mieszkańców miast, a wśród osób żyjących na wsi wyniosła ona 8,4%. Obecnie obserwuje się tendencję wzrostową częstości występowania migreny na świecie. Chorobowość na migrenę według kontynentów przedstawiono poniżej w Tab. 3 (PZH 2019, Woldeamanuel 2017).

Tab. 3. Chorobowość na migrenę na poszczególnych kontynentach (Woldeamanuel 2016).

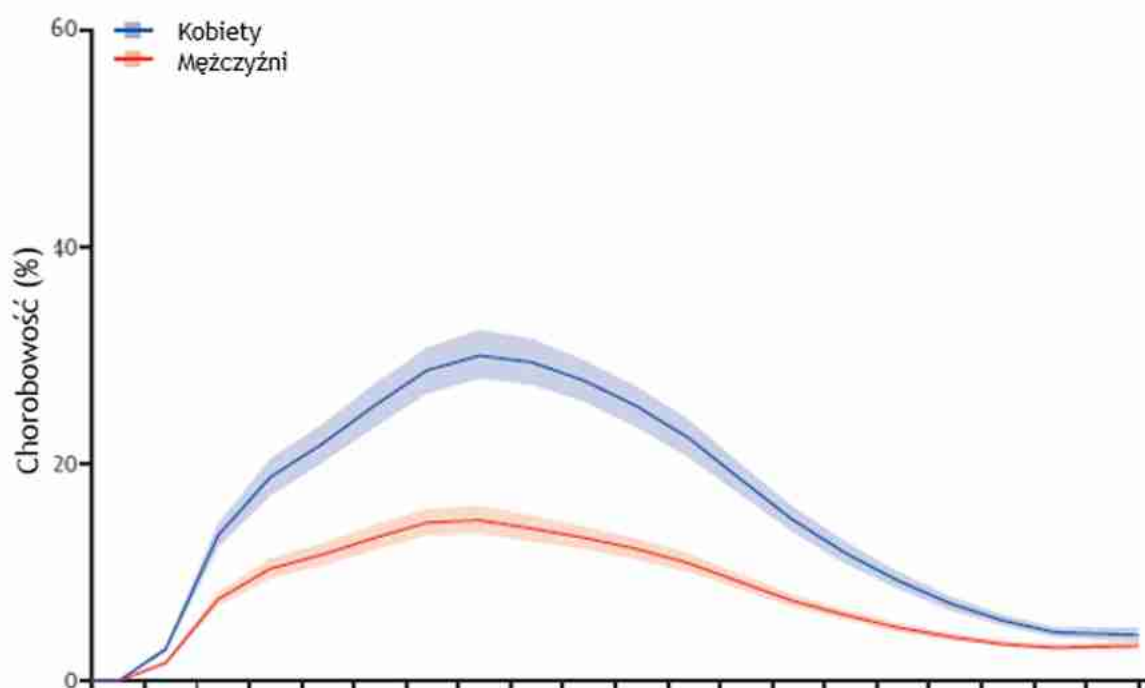
Kontynent	Zapadalność (%)
Globalna	11,6
Afryka	10,4



Kontynent	Zapadalność (%)
Azja	10,1
Europa	11,4
Ameryka Północna	9,7
Ameryka Centralna i Południowa	16,4

Od 2000 roku w ramach badań *Global Burden Diseases, Injuries and Risk Factors* (GBD) oszacowano częstość występowania i obciążenie migreną, a od roku 2010 dodano dane dotyczące napięciowego bólu głowy i bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków. Szacunki przeprowadzono według krajów, obejmujące okres od roku 1990 do 2016. Stwierdzono, że zaburzenia związane z bólem głowy, a w szczególności migrena są bardzo powszechne i stanowią duże obciążenie. Według danych z *Global Burden Disease* z 2016 roku szacuje się, że w 2016 roku na całym świecie prawie trzy miliardy osób cierpiało na bóle głowy: 1,89 miliarda na napięciowe bóle głowy i 1,04 miliarda na migrenę. W przypadku migreny globalnie częstość występowania standaryzowana pod względem wieku wyniosła ogółem 14,4%; 18,9% w przypadku kobiet oraz 9,8% w przypadku mężczyzn (Ryc. 2. Występowanie migreny według wieku i płci (GBD 2016)). Ryc. 2). Chorobowość na migrenę w poszczególnych krajach odnotowano w Tab. 4.

Ryc. 2. Występowanie migreny według wieku i płci (GBD 2016).



Tab. 4. Chorobowość na migrenę w Europie i na Świecie (GBD 2016).

Kraj	Zapadalność (lb)
Ogółem	1 044 771 478
Australia	4 543 179
Francja	11 892 970
Hiszpania	9 449 914

Kraj	Zapadalność (lb)
Holandia	3 489 189
Kanada	6 301 113
Niemcy	12 730 968
<b>Polska</b>	<b>6 377 038</b>
Stany Zjednoczone	47 016 985
Ukraina	8 286 753
Wielka Brytania	11 340 953
Włochy	12 977 731

W publikacji Burch 2019 przeanalizowano dane z trzech dużych Amerykańskich badań klinicznych dotyczących migrenowego bólu głowy - AMS-1, AMS-II oraz AMPP 2004. W tych badaniach około u 12% respondentów, w tym u 18% kobiet oraz u 6% mężczyzn zgłaszało występowanie migreny w poprzednim roku. Częstość występowania migreny lub silnego bólu głowy jest również oceniana w corocznych badaniach zdrowia rządu USA. Wyniki badania NHIS (ang. *National Health Interview Survey*) pokazują, że migrenę i silny ból głowy zgłaszało ogółem 15,3% Amerykanów, w tym 9,7% mężczyzn i 20,7% kobiet. Wyniki z NHIS pokazują, że w latach 2005-2015 wskaźnik chorobowości występowania migreny i silnego bólu głowy w ciągu 3 miesięcy wahał się od 2 do 2,4% (Burch 2019).

#### 2.1.4.1.2 Polska

Zgodnie z danymi z Głównego Urzędu Statystycznego w sierpniu 2023 roku ludność w Polsce wynosiła 37 685 tysięcy osób, biorąc pod uwagę dane z PZH 2019 przedstawione w Tab. 3 i zakładając chorobowość na poziomie 11,6% można przyjąć, że na migrenę chorowało 4 371 tysięcy osób (PZH 2019, Woldeamanuel 2017).

Według danych z *Global Burden Disease* z 2016 roku zawartych w Tab. 4 w Polsce od 1990 roku w Polsce odnotowano 6 377 038 przypadków osób chorych na migrenę (GBD 2016).

W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne migreny. Najnowsze z nich wskazują, że na migrenę choruje blisko 10% populacji, a zatem około czterech milionów Polaków. Większość z nich nie korzysta jednak ze stałej opieki lekarskiej, co negatywnie skutkuje na jakość i skuteczność ich leczenia. Chorzy ci leczą się samodzielnie dostępnymi bez recepty zwykłymi lekami przeciwbólowymi (Stępień 2022).

#### 2.1.4.2 Chorobowość migreny przewlekłej

W Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy wyróżnia się kilka postaci klinicznych migreny - najczęściej występują jej dwie główne postaci, tj. migrena z aurą i bez aury. U kobiet częściej występuje migrena bez aury. Migrena przewlekła występuje u około 2,5% chorych na migrenę, częściej u kobiet niż u mężczyzn (w proporcji 3:1). Ryzyko wystąpienia przemiany migreny epizodycznej w przewlekłą jest większe u kobiet aniżeli u mężczyzn. W ośrodkach, które zajmują się leczeniem bólów głowy częstość występowania migreny przewlekłej jest większa - występuje bowiem u 25% chorych. Są również dane pochodzące z innych ośrodków zajmujących się leczeniem bólów głowy, które wykazują, że występuje ona u około 14% zgłaszających się po poradę z powodu przewlekłych bólów głowy (Stępień 2022).

W badaniu Katsarava 2010 badano częstość występowania migreny przewlekłej. Częstość występowania bólu głowy występującego  $\geq 15$  dni w miesiącu wynosiła 2,9%. Z badania tego wynika również, że częstość występowania migreny przewlekłej w populacji jest zdefiniowana jej definicją. Trzy grupy osób cierpiących na migrenę przewlekłą składały się z osób



cierpiących na migrenę, które w momencie badania zgłaszały ból głowy występujący przez 15 lub więcej dni w miesiącu, oznaczenia migreny przewlekłej wraz z definicją i odpowiadającą jej chorobowością przedstawiono poniżej (Tab. 5). Według tej najmniej restrykcyjnej definicji częstość występowania CM\_III wynosiła 2,0%.

Tab. 5. Porównanie chorobowości migreny przewlekłej w populacji badania GHC (Katsarava 2010).

Oznaczenie	Definicja	Chorobowość
CM_I	≥15 dni z bólem głowy w miesiącu, przy czym ≥50% dni z bólem głowy to migrena lub prawdopodobna migrena zgodnie z definicją ICHD-II	0,4% (95%CI: 0,27-0,52); n=37
CM_II	≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu, w tym 8 dni z migreną lub migreną prawdopodobną zgodnie z definicją ICHD-II	0,5% (95%CI: 0,34-0,62); n=45
CM_III	≥ 15 dni w miesiącu z bólem głowy i odnotowanymi dniami z migreną lub prawdopodobnymi dniami z migreną zgodnie z definicją ICHD-II.	2,0% (95%CI: 1,7-2,2); n=185

Globalne szacunki częstości występowania migreny przewlekłej zazwyczaj wahają się od 1,4 do 2,2%. W przeglądzie systematycznym Burch 2019 obejmuje dane dotyczące migreny przekształconej (jest to termin używany wcześniej do opisanego migreny przechodzącej z formy epizodycznej w przewlekłą) i migreny przewlekłej wykazał, że te schorzenia występują najczęściej w Europie (Burch 2019).

Z analizy literatury Natoli 2010 wynika, że występowanie migreny przewlekłej w populacji ogólnej mieści się w zakresie od 0% do 5,1%. Najwyższe szacunki odnotowano w Brazylii, gdzie wskaźnik wyniósł 5,1, ale różnice w wynikach badań były znaczne, oscylując między 3,4% a 6,8% (Queiroz). W przypadku Francji, chorobowość migreny przewlekłej określono na poziomie 0,7%-2,4% (GRIM2000), Hiszpanii 1,7%-3,1%, Norwegii 0,6%-0,8% a Stanów Zjednoczonych 1,1%-1,5% (Natoli 2010). Szczegóły przedstawiono poniżej w Tab. 6.

Tab. 6 Chorobowość migreny przewlekłej według częstotliwości bólów głowy (Natoli 2010).

Nazwa badania	Rok	Kraj	N	% Ko-biet	Definicja bólu głowy	Czas obserwacji	Chorobowość	
							Ogółem	95%CI
Przewlekły, codzienny lub prawie codzienny ból głowy z migreną lub jego odpowiednikiem								
Queiroz	2006	Brazylia	625	54	Przewlekły codzienny ból głowy z migreną lub zaburzeniem migrenowym ICHD-I (1988)	1 rok	5,1	(3,4; 6,8)
Castillo	1999	Hiszpania	1 883	53	Silberstein (1994)	b.d.	2,4	(1,7; 3,1)
GRIM2000	2002	Francja	10 585	b.d.	Codzienny ból głowy z migreną lub zaburzeniem migrenowym ICHD-I (1988)	b.d.	2,1	(1,9; 2,4)
Greater Taipei	2000	Tajwan	3 377	53	Silberstein (1996)	1 rok	1,7	(1,3; 2,1)
Baltimore	1998	Stany Zjednoczone	13 343	60	Silberstein (1996)	1 rok	1,3	(1,1; 1,5)
Bigal	2006	Stany Zjednoczone	30 849	65	CDH z ponad 12 migrenami w zeszłym roku	1 rok	1,3	(1,2; 1,4)
GRIM2000	2002	Francja	10 585	b.d.	Codzienny ból głowy z chorobą migrenową ICHD-I (1988)	b.d.	1,3	(1,1; 1,5)
KINDS	2000	Tajwan	1 533	56	Przewlekły codzienny ból głowy z migreną lub zaburzeniem migrenowym ICHD-I (1988)	1 rok	0,98	(0,5; 1,5)
GRIM2000	2002	Francja	10 585	b.d.	Codzienny ból głowy z migreną ICHD-I (1988)	b.d.	0,86	(0,7; 1,0)
15+ migreny miesięcznie lub równowartość.								
Head-HUNT	2000	Norwegia	49 064	b.d.	ICHD-I (1988) migrena trwająca ponad 15 dni w miesiącu	1 rok	0,7	(0,6; 0,8)
Göbel	1994	Niemcy	4 061	52	Migrena 15+ dni w miesiącu	Lifetime*	0,005	(0,0; 0,1)
DNCPR	1991	Dania	740	48	ICHD-I (1988) migrena trwająca ponad 180 dni w roku	1 rok	0	(0,0; 0,0)

\*badacze określili częstość występowania migreny w ciągu całego życia, zamiast wybierać arbitralnie zdefiniowany przedział czasowy

### 2.1.4.2.1 Polska

Portal Statystyki NFZ prezentuje zbiór danych znajdujący się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach następujących zasobów:

- statystyki świadczeń opieki zdrowotnej w wymiarze ogólnym, rozliczeniowym, medycznym oraz przekrojowym, które dotyczą produktów z katalogu:
  - JGP,
  - Świadczenia odrębne,
  - Świadczenia do sumowania,
  - Świadczenia radioterapii,
  - Świadczenia wysokospecjalistyczne.
- statystyki refundacji aptecznej obejmujące ilości opakowań i wartości leków refundowanych przez NFZ w podziale na: produkty lecznicze, grupy ATC i obszary terytorialne aptek realizujących recepty zgodnie z danymi przekazywanymi do Narodowego Funduszu Zdrowia przez apteki posiadające umowę na realizację recept refundowanych.
- Statystyki leków w programach lekowych obejmujące liczbę pacjentów i wartość refundacji (wg kwoty rozliczonej) leków stosowanych w katalogu programów lekowych w podziale na: substancje czynne, płeć i grupy wiekowe pacjentów.
- Statystyki leków w chemioterapii obejmujące liczbę pacjentów i wartość refundacji (wg kwoty rozliczonej) leków stosowanych w katalogu chemioterapii w podziale na: substancje czynne, płeć i grupy wiekowe pacjentów.

Program lekowy B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą” obowiązuje od lipca 2022 roku, według portalu statystyki NFZ do grudnia 2022 roku wzięło w nim udział łącznie 133 pacjentów, z czego 106 (92,9%) stanowiły kobiety a 8 (7,1%) mężczyźni. Dane obejmują wszystkich pacjentów, niezależnie od linii leczenia migreny. Najczęściej leczeniu podejmowali się pacjenci z grupy wiekowej 41-60 lat. Na dzień dzisiejszy nie ma danych z 2023 roku.

Tab. 7. Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą” (Statystyki NFZ 2023).

Data	Liczba pacjentów	Kwota refundacji NFZ
Wrzesień 2022	1	975, 66
Październik 2022	6	5 904, 01
Listopad 2022	27	25 237,98
Grudzień 2022	81	78 954,92
Łącznie	133	111 072,57

Tab. 8. Grupa wiekowa pacjentów biorących udział w programie lekowym B.133 w 2022 roku (Statystyki NFZ).

Grupa wiekowa	Liczba pacjentów
1-19	0
18-40	32



Grupa wiekowa	Liczba pacjentów
41-60	73
61-80	9
81 i więcej	0

### 2.1.4.3 Zapadalność

Zapadalność definiowana jest jako proporcja nowych, tzn. nowo zdiagnozowanych przypadków w określonym okresie czasu, np. w ciągu miesiąca lub roku. Szacując zapadalność zwykle wyraża się ją procentowo jako proporcję liczebności populacji, której dotyczą analizy.

Zapadalność na migrenę była analizowana do tej pory w niewielu badaniach. Badanie zapadalności w przypadku migreny jest dość skomplikowane, ze względu na fakt, iż większość osób cierpiących na bóle migrenowe nie zgłasza się po poradę lekarską. Osoby, które często zgłaszają się do lekarza nie są w stanie dokładnie określić od jakiego czasu występują dolegliwości, w wyniku czego trudno jest oszacować wiek, w którym wystąpiła choroba.

## 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne

### 2.1.5.1 Leczenie profilaktyczne

Najczęściej stosowanymi w profilaktyce migreny lekami pierwszego wyboru są  $\beta$ -adrenerolityki, leki przeciwpadaczkowe oraz antagonisty wapnia. Do najczęściej stosowanych spośród nich należą topiramát, kwas walproinowy oraz toksyna botulinowa. Wykaz rekomendowanych leków do leczenia migreny, wraz z dawkowaniem oraz poziomem rekomendacji został przedstawiony w Tab. 9.

Spośród leków przeciwpadaczkowych wykorzystywanych w leczeniu migreny przewlekłej najskuteczniejszym jest obecnie topiramát. Jego skuteczność w porównaniu z placebo została potwierdzona w badaniach wielośrodkowych z udziałem dużych grup pacjentów (badanie MIGR-001, MIGR-002 i MIGR-003). Działanie topiramátu polega na blokowaniu kanałów sodowych i wapniowych, hamowaniu neurotransmisji glutaminergicznej poprzez działanie antagonistyczne w stosunku do receptora AMPA/kainowego oraz wzmacnianiu działania hamującego kwasu gamma-aminomasłowy, oddziałując na receptor GABA<sub>A</sub>. Topiramát wykazał skuteczność w profilaktyce zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej. W terapii migreny przewlekłej lek jest podawany w dawce dziennej 25-200mg. Objawy niepożądane obejmują głównie parastezje i zaburzenia koncentracji uwagi, zmniejszenie masy ciała (u około 8% chorych) oraz senność. Poważnym ograniczeniem w stosowaniu topiramátu są naukowe doniesienia o niekorzystnym wpływie leku na funkcje poznawcze, osłabienie pamięci i nasilenie depresji (Roźniecki 2019, Bussone 2006).

Skuteczność kwasu walproinowego w dawce dobowej 500-1000mg została potwierdzona w dużym badaniu kontrolowanym placebo (Klapper). Mechanizm działania kwasu walproinowego pozostaje niewyjaśniony, Zakłada się, że wiąże się on z oddziaływaniem na receptory GABA w mózgu, zwłaszcza w obrębie jąder szwu, i hamowaniem nadmiernego pobudzenia receptorów serotoninergetycznych w obrębie jąder nerwu trójdzielnego zwiększających aktywność aminokwasów pobudzających. Leczenie kwasem walproinowym związane jest z niewielką liczbą działań niepożądanych, jednakże agencja FDA nie zaleca stosowania leczenia kobietom w ciąży. (Roźniecki 2019, FDA 2016).

W leczeniu profilaktycznym stosuje się toksynę botulinową, która jest miejscowo działającą neurotoksyną hamującą uwalnianie acetylocholin i innych neurotransmiterów z presynaptycznych zakończeń przywspółczulnych oraz pozauwójowych cholinergicznymi włókien współczulnych, powodując miejscową denerwację chemiczną. Szczegóły opisano w rozdziale 3.2.5 (Roźniecki 2019, Boczarska-Jedynak 2017).

Tab. 9. Leki najczęściej stosowane w profilaktyce migreny (Roźniecki 2019).

Lek	Jednorazowa dawka dzienna [mg]	Poziom rekomendacji	
<b>Leki pierwszego wyboru</b>			
B-adrenerolityki	Propranolol	40-240	A
	Metoprolol	50-200	A
Leki przeciwpadaczkowe	Topiramata	25-200	A
	Kwas walproi- nowy	500-1500	A
Antagoniści wapnia	Flunaryzyna	5-10	A
<b>Leki drugiego wyboru</b>			
Amitryptylina	50-150	B	
Toksyna botulinowa typu A	150-195 j.m. co 12 tygodni	A/B	
Naprosken	2x250-500	B	
Bisoprolol	5-10	B	
<b>Inne zalecane leki</b>			
Kwas acetylosalicylowy	300	C	
Gabapentyna	1200-1600	C	
Magnez	24 mmol	C	
Ryboflawina	400	C	
Koenzym Q10	300	C	

Klasa zaleceń A – wyniki oparte na badaniach kontrolowanych, wielośrodkowych, randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Klasa zaleceń B – wyniki oparte na badaniach randomizowanych i rekomendacjach towarzystw naukowych. Klasa zaleceń C – zalecenia oparte na rekomendacjach *US Headache Consortium*, przy braku badań randomizowanych i kontrolowanych.

Kolorem szarym zaznaczono leki zalecane w terapii migreny przewlekłej

### 2.1.5.2 Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP w leczeniu migreny

Jedną z kluczowych ról w mechanizmie odpowiadającym za wystąpienie napadu migreny przypisuje się peptydowi zależnemu od genu kalcytoniny (ang. *Calcitonin Gene Related Peptide*, CGRP). CGRP stanowi jeden z najsilniejszych z poznanych peptydów o działaniu naczyniorozszerzającym. Włókna zawierające peptyd CGRP zlokalizowane są w zwoju, nerwie oraz jądrze nerwu trójdzielnego. Do jego uwolnienia z zakończeń nerwowych dochodzi najczęściej podczas reakcji zapalnych. Wyniki badań klinicznych wykazują, że w czasie napadu migreny stężenie CGRP w żyłach szyjnych wzrasta wraz z nasileniem się bólu [Stępień 2019].

Opracowanie a także wdrożenie do terapii leków-antagonistów dla peptydu CGRP lub jego receptora jest znaczącym postępowaniem w terapii migreny epizodycznej oraz przewlekłej. Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP (CGRP-mAb) stanowią jedno z ostatnich osiągnięć medycyny w leczeniu migreny. Leki z tej grupy wiążą się z CGRP uniemożliwiając



jego działanie. Spośród CGRP-mAb wyróżnia się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi CGRP - erenumab oraz przeciwko samemu peptydowi CGRP - eptinezumab, fremanezumab i galcanezumab. Z przeprowadzonych badań klinicznych wynika, że wykazują one niski wskaźnik działań niepożądanych (związanych głównie z reakcją miejscową po podaniu leku) oraz charakteryzują się wysoką skutecznością w zmniejszaniu liczby napadów migreny (redukcja napadów migreny o ponad 50%). Wymienione leki podawane są pozajelitowo i metabolizowane poprzez układ siateczkowo-śródbłonkowy, więc nie wykazują hepatotoksyczności, a ich okres półtrwania wynosi od 3 do 6 tygodni. Charakterystykę przeciwciał anti-CGRP w leczeniu i profilaktyce migreny przedstawiono w Tab. 10 [Broła 2019, Stępień 2019].

Tab. 10. Charakterystyka przeciwciała anti-CGRP w leczeniu i profilaktyce migreny (Broła 2019).

Cecha charakterystyki	Przeciwciała monoklonalne
Rozmiar cząsteczki	Duża (>150 kDa)
Przechodzenie przez barierę krew-mózg	Nie
Mechanizm działania	Bezpośrednie blokowanie CGRP lub jego receptora (erenumab)
Droga podania	Pozajelitowa (infuzje/iniekcje)
Wskazania	Leczenie profilaktyczne
Punkt uchwytu	CGRP lub jego receptor
Początek działania	Dni
Okres półtrwania	3-6 tygodni
Metabolizm	Układ siateczkowo-śródbłonkowy
Najważniejsze działania uboczne	Reakcje w miejscu wkłucia
Rejestracja FDA	Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab

### 2.1.5.3 Terapie obecnie refundowane w Polsce

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.133. „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)” finansowane są trzy substancje: toksyna botulinowa typu A, oraz dwa przeciwciała z grupy anti-CGRP - erenumab oraz framenezumab. Szczegóły programu opisano w rozdziale 3.2.5.

### 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji i wytycznych klinicznych przeprowadzono 21.12.2023 roku. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano rekomendacje następujących organizacji/towarzystw naukowych:

- Organizacja polska:
  - Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG) z 2020 roku
- Organizacje zagraniczne:
  - *American Headache Society (AHS)* z 2018 roku, zaktualizowane o *AHS Consensus Statement* dane z 2021 roku,
  - *British Association for the study of headache (BASH)* z 2019 roku,

- *European Headache Federation (EHF)* z 2019 roku, zaktualizowane o dane z 2022 roku,
- *German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology (GMHS-GSN)* z 2019 roku, zaktualizowane o dane z 2020 roku,
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* z 2023 roku,
- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)* z 2023 roku.

W Tab. 11 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych dotyczące profilaktycznego leczenia migreny.

Z racji tego, że eptinezumab w leczeniu migreny u osób dorosłych zarejestrowany został przez FDA 21.02.2020 roku preparat uwzględniono wyłącznie w najnowszych wytycznych opublikowanych przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy (2020), *European Headache Federation* (2019, 2020), *German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology* (2019, 2020), *National Institute for Health and Care Excellence* (2023), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (2023). Według tych wytycznych eptinezumab jest rekomendowany w leczeniu profilaktycznym migreny u pacjentów, u których zawiodły co najmniej 2 zwykłe terapie lekowe lub którzy nie są w stanie podjąć innych działań zapobiegawczych ze względu na choroby współistniejące, skutki uboczne lub nieprzestrzeganie zaleceń.

Tab. 11. Przegląd rekomendowanych interwencji w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Rekomendacje polskie</b>	
PTBG 2020 (Polska)	<p><b>Migrena epizodyczna:</b></p> <p>Zalecenia klasy A:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• antagonisty receptorów B-adrenergicznych:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Propranolol - 40-240 mg</li> <li>○ Metoprolol - 50-200 mg</li> <li>○ Timolol - 10-15 mg - niestosowany w Polsce, ze względu na brak dostępnej postaci doustnej</li> </ul> </li> <li>• leki przeciwpadaczkowe:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kwas walproinowy - 500-1500 mg - ostatnie zalecenia European Medicines Agency (EMA) są jednoznacznie negatywne, co do stosowania u dziewcząt i kobiet w wieku rozrodczym</li> <li>○ Topiramát - 25-200 mg</li> </ul> </li> <li>• antagonisty kanałów wapniowych jedynie wg. zaleceń europejskich:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ flunaryzyna 5-10 mg/dziennie</li> </ul> </li> <li>• profilaktyka skrócona w migrenie miesięczkowej:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frowatryptan - 2 x 2,5 mg/dziennie, stosowany na dwa dni przed planowanym terminem krwawienia miesięcznego, przez 5 kolejnych dni.</li> </ul> </li> </ul> <p>Zalecenia klasy B:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwdepresyjne - dawki dzienne:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amitriptylina - 50-150 mg</li> <li>○ Wenlafaksyna - 150 mg</li> </ul> </li> <li>• Antagonisty receptorów B-adrenergicznych - dawki dzienne:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atenolol - 100 mg</li> <li>○ Nadolol - 40-80 mg</li> <li>○ Bisoprolol - 5-10 mg</li> </ul> </li> <li>• Profilaktyka migreny miesięczkowej - triptany - dawki dzienne:</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ naratryptan - 2 x 1 mg</li> <li>○ zolmitryptan - 2-3 x 2,5 mg.</li> </ul> <p>Inne preparaty, których skuteczność nie została dostatecznie potwierdzona, to witamina B6, jony magnezu czy preparaty galenowe takie jak złocięń maruna (Tanacetum parthenium), ksartany, estrogeny, a niewielka szansa na skuteczność profilaktyczną w migrenie występuje przy stosowaniu: SSRI/SSNRI (Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny/ Selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny), acetazolamidu, bisoprololu, pindololu, werapamilu, gaba-pentyny NLPZ czy suplementów diety i preparatów galenowych. Rozważa się potencjalne metody pozafarmakologiczne (techniki neurostimulacyjne). Terapie neuromodulujące i behawioralne mogą być stosowane przypadku preferencji pacjenta do leczenia pozafarmakologicznego, niewystarczającej od-powiedzi na dostępne leczenie farmakologiczne, znaczących przeciwwskazań do leczenia farmakologicznego, nadużywania leczenia doraźnego i rozpoznania polekowego bólu głowy, planowania ciąży, ciąży, karmienia pier-sią. Nowe leki, od niedawna dostępne w Polsce, czyli przeciwciała monoklonalne przeciwko receptorowi peptydu zależnego od genu dla kalcytoniny - erenumab lub przeciwko cząsteczce CGRP - fremanezumab (oba dostępne w Polsce), galkanezumab, <b>eptinezumab</b> stają się nowym, skutecznym standardem leczenia w migrenie.</p> <p><b>Migrena przewlekła:</b></p> <p>W migrenie przewlekłej nie zaleca się leczenia doraźnego, gdyż istnienie duże ryzyko rozwinięcia się polekowego bólu głowy. Leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej jest inne niż w migrenie epizodycznej, gdyż w klasie A zaleca się trzy preparaty - dwa doustne z grupy przeciwpadaczkowych (z takimi samymi zastrzeżeniami jak w migrenie epizodycznej), czyli kwas walproinowy w dawce dobowej 500-1500 mg i topiramatu w dawce dobowej 25-200 mg oraz iniekcje toksyny botulinowej w dawce 150-195 j. co 12 tygodni (klasa zaleceń A/B). W klasie B zaleceń znajduje się jedynie amitryptylina stosowana w dawce dobowej 50-150 mg.</p> <p>Nową grupą leków są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla CGRP (erenumab dostępny w Polsce - 70 lub 140 mg podskórnie 1 x w miesiącu) i przeciwko CGRP - fremanezumab jest dostępny w Polsce, stosowany w dawce 225 mg podskórnie 1 x w miesiącu lub 775 mg 1 x na 3 miesiące (obok galkanezumabu - dostępnego w Europie, niedostępnego w Polsce i <b>eptinezumabu</b> nie zarejestrowanego).</p>
<b>Rekomendacje zagraniczne</b>	
AHS 2024 (Stany Zjednoczone)	<p>Na podstawie kryteriów diagnostycznych ICHD-3 zaleca się rozważenie następujących metod leczenia u pacjentów z przewlekłą migreną:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Topiramatu: Skuteczny w profilaktyce migreny. Zaleca się rozpoczęcie od niskiej dawki i stopniowe jej zwiększanie.</li> <li>○ Walproinian sodu / kwas walproinowy: Alternatywna opcja, szczególnie w przypadku pacjentów z przeciwwskazaniami do innych terapii.</li> </ul> </li> <li>2. Beta-blokery: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol: Wykazano skuteczność w redukcji częstości migreny.</li> </ul> </li> <li>3. Blokery receptora angiotensyny II: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kandesartan: Alternatywna opcja dla pacjentów, którzy nie tolerują beta-blokerów.</li> </ul> </li> <li>4. Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amitryptylina, nortryptylina: Mogą być szczególnie przydatne u pacjentów z towarzyszącą bezsennością lub depresją.</li> </ul> </li> <li>5. Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Wenlafaksyna, duloksetyna: Mogą być stosowane u pacjentów z przewlekłą migreną oraz współistniejącymi zaburzeniami lękowymi lub depresyjnymi.</li> </ul> </li> <li>6. OnabotulinumtoxinA: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Skuteczna w redukcji liczby dni bólowych głowy u pacjentów z przewlekłą migreną.</li> </ul> </li> <li>7. Przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na CGRP lub jego receptor:</li> </ol>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erenumab, fremenezumab, galcanezumab, epinezumab: Nowoczesne terapie celowane o wysokiej skuteczności.</li> </ul> <p>8. Małocząsteczkowe antagoniści receptora CGRP („gepanty”):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Atogepant: Nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z przewlekłą migreną, szczególnie w przypadkach nietolerancji innych terapii.</li> </ul> <p>9. Inne terapie o potwierdzonej skuteczności (poziom A lub B zgodnie z klasyfikacją AAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Warto uwzględnić leki o ugruntowanej lub prawdopodobnej skuteczności w oparciu o dowody naukowe.</li> </ul>
<p>AHS 2018 i AHS 2021 aktualizacja (Stany Zjednoczone)</p>	<p>Zalecenia dotyczące leków o potwierdzonej skuteczności w profilaktyce leczenia migreny:</p> <p><b>Leki o potwierdzonej skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawane doustnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Kandestran,</li> <li>○ Diwalproeks sodu,</li> <li>○ Frowatryptan (krótkoterminowe zapobieganie migrenie związanej z miesiączką; oceniony i odrzucony przez FDA dla tego wskazanania),</li> <li>○ Metoprolol,</li> <li>○ Propanolol,</li> <li>○ Tymolol,</li> <li>○ Topiramát,</li> <li>○ Waloprolinian sodu</li> </ul> </li> <li>• Podawanie pozajelitowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Eptinezumab,</li> <li>○ Erenumab,</li> <li>○ Fremanezumab,</li> <li>○ Galcanezumab,</li> <li>○ Toksyna botulinowa typu A (profilaktycznie w migrenie przewlekłej).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leki o prawdopodobnej skuteczności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Podawane doustnie: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Amitryptylina,</li> <li>○ Atenolol,</li> <li>○ Lizynopryl,</li> <li>○ Memantyna,</li> <li>○ Nadolol,</li> <li>○ Wenlafaksyna.</li> </ul> </li> <li>• Podawane pozajelitowo: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Toksyna botulinowa typu A w skojarzeniu z przeciwciałem monoklonalnym CGRP (profilaktyka leczenia migreny przewlekłej, Badanie klasy IV oparte na klasyfikacji dowodów Amerykańskiej Akademii Neurologii)</li> </ul> </li> </ul>
<p>BASH 2019 (Wielka Brytania)</p>	<p>Leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• toksyna botulinowa typu A w dawce 155-195 podawana domięśniowo, zgodnie z protokołem PREEMPT co 12 tygodni.</li> </ul> <p>Leczenie profilaktyczne migreny epizodycznej i przewlekłej:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amitryptylina w dawce 10-25 mg,</li> <li>• Kandesartan w dawce 2 mg,</li> <li>• Propanolol w dawce 10-20 mg,</li> <li>• Topiramát w dawce 20 mg.</li> <li>• Przeciwciała monoklonalne CGRP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Erenumab 70-140 mg co miesiąc,</li> </ul> </li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Fremanezumab 225 mg co miesiąc lub 675 mg co 3 miesiące,</li> <li>○ Galcanezumab 120-240 mg co miesiąc.</li> </ul>
EHF 2019 (Europa)	<p>Leczenie profilaktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pacjenci z migreną epizodyczną, u których co najmniej dwie z dostępnych metod leczenia zawiodły lub którzy nie mogą zastosować innych metod leczenia zapobiegawczego ze względu na choroby współistniejące, działania niepożądane lub niestosowanie się do zaleceń lekarskich, sugeruje się zastosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu.</li> <li>• pacjenci z przewlekłą migreną, u których zawiodły co najmniej dwie z dostępnych metod leczenia lub którzy nie mogą zastosować innych metod leczenia zapobiegawczego ze względu na choroby współistniejące, skutki uboczne lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, sugeruje się zastosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu</li> </ul> <p>Siła rekomendacji: opinia eksperta</p>
EHF 2022, aktualizacja (Europa)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom cierpiącym na migrenę wymagających leczenia zapobiegawczego sugerujemy włączenie przeciwciał monoklonalnych - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab, skierowanych przeciwko szlakowi CGRP jako opcję leczenia pierwszego rzutu.</li> <li>• Pacjentom z migreną epizodyczną lub przewlekłą jest niewystarczająca dowody pozwalające na sformułowanie sugestii dotyczących łączenia przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab z innymi środkami zapobiegawczymi w celu poprawy wyników klinicznych migreny.</li> <li>• Pacjentom cierpiącym na migrenę epizodyczną lub przewlekłą, które rozpoczynają nowe leczenie jednym przeciwciałem monoklonalnym skierowanym przeciwko szlakowi CGRP - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab, sugerujemy ocenę skuteczności po co najmniej 3 kolejnych miesiącach leczenia.</li> <li>• Pacjenci z migreną epizodyczną lub przewlekłą sugerujemy rozważenie przerwy w leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko szlakowi CGRP - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab po 12-18 miesiącach ciągłego leczenia. Jeżeli uzna się to za konieczne, leczenie należy kontynuować tak długo, jak to konieczne. U osób cierpiących na migrenę, które przerwały leczenie, sugerujemy wznowienie leczenia, jeśli migrena nasili się po odstawieniu leku.</li> <li>• Pacjentom cierpiącym na migrenę i nadużywającym leków sugerujemy podanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko szlakowi CGRP - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab.</li> <li>• Pacjentom z migreną z niewystarczającą odpowiedzią na jedno przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko szlakowi CGRP - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab nie ma wystarczających dowodów na potencjalne korzyści ze zmiany przeciwciał, ale zmiana może stanowić opcję.</li> <li>• Sugeruje się unikanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko szlakowi CGRP - erenumab, <b>eptinezumab</b>, fremanezumab oraz galkanezumab u kobiet w ciąży lub karmiących piersią. Sugerujemy ostrożność i podejmowanie decyzji indywidualnie dla każdego przypadku w przypadku obecności choroby naczyń lub czynników ryzyka i zjawiska Raynauda. Sugerujemy ostrożność w stosowaniu erenumabu u osób z migreną i ciężkimi zaparciami w wywiadzie.</li> </ul>
GMHS-GSN 2019 (Niemcy)	<p>Zarówno w przypadku migreny epizodycznej jak i przewlekłej zaleca się stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP (erenumab, fremanezumab, galkanezumab, <b>eptinezumab</b>). Wytyczne Europejskiej Federacji Bólów Głowy zalecają stosowanie przeciwciał monoklonalnych u pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą, u których zawiodły co najmniej 2 zwykłe terapie lekowe lub którzy nie są w stanie podjąć innych działań zapobiegawczych ze względu na choroby współistniejące, skutki uboczne lub nieprzestrzeganie zaleceń. Zgodnie z tymi wytycznymi, przed zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych u pacjentów z migreną epizodyczną należy przerwać dotychczasowe leczenie. Brak jest jednak danych potwierdzających to zalecenie. U pacjentów cierpiących na przewlekłe migreny</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przeciwciała można dodać do istniejącej terapii. U pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą zaleca się przerwanie leczenia przeciwciałami monoklonalnymi po 6 do 12 miesiącach.</p>
<p>GMHS-GSN 2020 (Niemcy)</p>	<p>Leki zalecane w profilaktyce migreny (wysoka jakość dowodów):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beta-blokery: propranolol, metoprolol, bisoprolol,</li> <li>• Flunaryzyna,</li> <li>• Kwas walproinowy,</li> <li>• Topiramát,</li> <li>• Amitryptylina,</li> <li>• Toksyna botulinowa typu A w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej</li> </ul> <p>Przeciwciała monoklonalne zalecane w profilaktyce migreny (wysoka jakość dowodów):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eptinezumab,</b></li> <li>• Erenumab,</li> <li>• Fremanezumab,</li> <li>• Galcanezumab.</li> </ul> <p>Leki zalecane w profilaktyce migreny (niższa jakość dowodów):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Opipramol,</li> <li>• Wenlafaksyna,</li> <li>• Magnez,</li> <li>• Magnez plus witamina B2 plus koenzym Q10,</li> <li>• Inhibitor ACE (lizynopryl)</li> <li>• Sartan (Kandezartan)</li> </ul>
<p>NICE 2023 (Wielka Brytania)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eptinezumab</b> zaleca się jako opcję zapobiegania migrenie u dorosłych jeśli mają 4 lub więcej dni migrenowych w miesiącu i co najmniej 3 profilaktyczne terapie farmakologiczne zawiodły,</li> <li>• Erenumab, fremanezumab i galkanezumab są zalecane w celu zapobiegania przewlekłym lub epizodycznym migrenom po niepowodzeniu co najmniej 3 doustnych terapii profilaktycznych. Zabiegi te są dostępne w postaci zastrzyków podskórnych, które można stosować samodzielnie w domu.</li> </ul>
<p>SIGN 2023 (Szkocja)</p>	<p><b>Leczenie ostrej migreny:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspiryna (900 mg) jest zalecana jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ostrą migreną.</li> <li>• Ibuprofen (400 mg) zaleca się jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ostrą migreną. W przypadku nieskuteczności dawkę należy zwiększyć do 600 mg.</li> <li>• Tryptany są zalecane jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z ostrą migreną. Pierwszym wyborem jest sumatryptan (50-100 mg), ale w przypadku niepowodzenia sumatryptanu należy zastosować inne leki.</li> <li>• W leczeniu pacjentów z ostrą migreną należy rozważyć leczenie skojarzone sumatryptanem (50-85 mg) i naproksenem (500 mg).</li> </ul> <p><b>Leczenie profilaktyczne:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propranolol (80-160 mg dziennie) zaleca się jako leczenie profilaktyczne pierwszego rzutu u chorych na migrenę epizodyczną lub przewlekłą.</li> <li>• Topiramát (50-100 mg na dobę) zaleca się profilaktycznie u chorych na migrenę epizodyczną lub przewlekłą. Należy rozważyć amitryptylinę (25-150 mg na noc) w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą.</li> <li>• Kandesartan (16 mg na dobę) można rozważyć w leczeniu profilaktycznym u pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą.</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toksyna botulinowa A jest zalecana w profilaktycznym leczeniu pacjentów z przewlekłą migreną, u których nadużywanie leków zostało rozwiązane, a pacjenci zostali odpowiednio leczeni trzema lub więcej doustnymi metodami profilaktyki migreny.</li> <li>• Erenumab, fremanezumab, galkanezumab i <b>eptinezumab</b> są zalecane w profilaktycznym leczeniu pacjentów z przewlekłą migreną, u których nadużywanie leków zostało rozwiązane, a pacjenci nie odnieśli korzyści z odpowiednich badań trzech lub więcej doustnych metod profilaktyki migreny.</li> <li>• Fremanezumab, galcenezumab i <b>eptinezumab</b> można rozważyć w profilaktycznym leczeniu pacjentów z migreną epizodyczną, u których rozwiązano problem nadużywania leków, a pacjenci nie odnieśli korzyści z odpowiednich badań trzech lub więcej doustnych metod profilaktyki migreny.</li> </ul>

AAN – American Academy of Neurology; AHS – American Headache Society; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); EHF – European Headache Federation; GMHS-GSN – German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PTBG – Polskie Towarzystwo Bólów Głowy; PTN – Polskie Towarzystwo Neurologiczne; RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *Randomized Controlled Trial*); SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego eptinezumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu [ChPL Vyepti®].

W niniejszym dokumencie rozważane jest stosowanie eptinezumabu w węższej grupie pacjentów, odpowiadającej populacji objętej już funkcjonującym programem, tj. B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Zgodnie z zapisami istniejącego programu lekowego, w ramach którego dostępne są leki o tym samym mechanizmie działania oraz tym samym wskazaniu co eptinezumab, najważniejszymi czynnikami ograniczającymi liczebność populacji będą:

- występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorder*, ICHD);
- minimum 2 udokumentowane próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:
  - topiramate - stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 100 mg - 200 mg na dobę (dawkowanie zgodnie z aktualnym ChPL),
  - kwas walproinowy lub jego pochodne - stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę,
  - amitryptylina stosowana przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę

lub

przeciwwskazanie do stosowania

lub

brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi na dzień włączenia do programu Charakterystykami Produktów Leczniczych;



Nieskuteczność definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

- udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie po 3 pierwszych podaniach toksyny botulinowej (w dniu planowanego czwartego podania), definiowany jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej o mniej niż 50%)

albo

nawrót migreny przewlekłej stwierdzony w wyniku finalnej oceny leczenia toksyną botulinową (ocena dokonywana jest nie wcześniej niż po 12-16 tyg. od ostatniego podania leku, ale nie później niż 6 miesięcy)

albo

nietolerancja toksyny botulinowej typu A zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego

albo

przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej A zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;

- brak wcześniejszego leczenia lekami anty-CGRP (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego;

## 3 Interwencja - (Vyepti®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu eptinezumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej do obrotu została wydana 24 stycznia 2022 roku.

Eptinezumab w leczeniu migreny przewlekłej został zarejestrowany przez *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) 21 lutego 2020 roku.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące eptinezumabu (Vyepti®). Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 12 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w profilaktyce migreny u dorosłych (ChPL Vyepti®).

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	Vyepti®, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, Każda fiolka koncentratu zawiera 100 mg eptinezumabu na ml
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP), kod ATC: N02CD05
<b>Substancja czynna</b>	Eptinezumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	W profilaktyce migreny u dorosłych, u których ataki migreny występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu
<b>Dawkowanie</b>	100 mg eptinezumabu w postaci infuzji dożyłnej co 12 tygodni. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg podawanej w infuzji dożyłnej co 12 tygodni.
<b>Droga podania</b>	Podanie dożyłne wyłącznie po rozcieńczeniu.
<b>Mechanizm działania</b>	Eptinezumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem immunoglobuliny G1 (IgG1), które wiąże się z postaciami $\alpha$ i $\beta$ ligandu ludzkiego peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) z niskim powinowactwem pikomolarnym (odpowiednio 4 i 3 pM Kd). Eptinezumab zapobiega aktywacji receptorów CGRP, a tym samym kaskadzie zdarzeń fizjologicznych związanych z inicjacją ataków migreny.

ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EAN – Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number).

#### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 13 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 24.01.2022 FDA: 21.02.2020
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	Produkt leczniczy Vyepti® jest wskazany w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych u których ataki migreny występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z okresowymi raportami o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeń-

	<p>stwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. Produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	H. Lundbeck A/S

### 3.1.2 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ponad 2 000 pacjentów było leczonych produktem Vyepti® w badaniach klinicznych. Z tego około 1 000 pacjentów było poddanych ekspozycji przez 48 tygodni (cztery dawki). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były zapalenie nosogardzieli i nadwrażliwość. Większość reakcji nadwrażliwości wystąpiła podczas infuzji i nie były one ciężkie. Zdarzenia niepożądane związane z miejscem infuzji występowały rzadko i u podobnego odsetka pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Vyepti® i placebo (< 2%) bez wyraźnego związku z dawką produktu Vyepti®. Najczęstszym zdarzeniem niepożądanym związanym z miejscem infuzji było występujące w tym miejscu wynacznienie, co stwierdzono u < 1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyepti® i placebo.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane z badań klinicznych i zgłaszane po wprowadzeniu do obrotu (Tab. 14) są klasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstości występowania oceniono zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\,000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1\,000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ) (ChPL Vyepti®).

Tab. 14. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (ChPL Vyepti®)

Klasyfikacja układów i narządów	Preferowana nazwa reakcji niepożądanej	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła	Często
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości	Często
	Reakcja anafilaktyczna <sup>1</sup>	Niezbyt często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja związana z infuzją	Często
	Zmęczenie	Często

<sup>1</sup> Nie zgłoszono w PROMISE 1 i PROMISE 2, ale zgłoszono w innych badaniach i po wprowadzeniu do obrotu.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zapalenie nosa i gardła*

Około 8% pacjentów otrzymujących 300 mg, 6% pacjentów otrzymujących 100 mg i 6% pacjentów otrzymujących placebo w badaniach PROMISE 1 i PROMISE 2 doświadczyło zapalenia nosa i gardła. Zapalenie nosa i gardła występowało najczęściej po pierwszej dawce produktu



lecniczego VYEPTI w każdej dawce. Częstość występowania zmniejszała się wyraźnie po kolejnych dawkach, a następnie utrzymywała na stałym poziomie.

#### *Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją*

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, które mogą wystąpić w ciągu kilku minut od rozpoczęcia infuzji (patrz punkt 4.4). Zgłaszane reakcje anafilaktyczne obejmowały objawy niedociśnienia i trudności w oddychaniu, doprowadzając do przerwania leczenia produktem leczniczym VYEPTI. Inne reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, zaczerwienienie twarzy, wysypka i świąd, zgłoszono u około 4% pacjentów otrzymujących 300 mg, 3% pacjentów otrzymujących 100 mg i 1% pacjentów otrzymujących placebo w badaniach PROMISE 1 i PROMISE 2. Inne objawy zgłaszane w związku z infuzją eptinezumabu obejmują objawy ze strony układu oddechowego (obrzęk błony śluzowej nosa, nieżyt nosa, podrażnienie gardła, kaszel, kichanie, duszność) i zmęczenie (patrz poniżej). Większość z tych zdarzeń nie miała charakteru ciężkiego i była przemijająca.

#### *Zmęczenie*

Okolo 3% pacjentów otrzymujących eptinezumab i 2% pacjentów otrzymujących placebo w badaniach klinicznych kontrolowanych placebo odczuwało zmęczenie. Zmęczenie występowało najczęściej w dniu pierwszej infuzji. Po pierwszym tygodniu i po kolejnych infuzjach zmęczenie zgłaszano rzadziej, a częstość była porównywalna z tą w przypadku placebo.

#### *Immunogenność*

W badaniach klinicznych PROMISE 1 (maks. 56 tygodni) i PROMISE 2 (maks. 32 tygodnie) częstość występowania przeciwciał przeciw eptinezumabowi w obu badaniach wynosiła 18% (105/579) i 20% (115/574) u pacjentów otrzymujących odpowiednio 100 mg i 300 mg co 12 tygodni. W obu badaniach częstość występowania przeciwciał przeciw eptinezumabowi osiągnęła szczyt w tygodniu 24, a następnie wykazywała stały spadek nawet po kolejnym dawkowaniu co 12 tygodni. Częstość występowania przeciwciał neutralizujących w obu badaniach wynosiła 8,3% (48/579) i 6,1% (35/574) odpowiednio dla grup leczonych dawkami 100 mg i 300 mg.

W otwartym badaniu PREVAIL (maks. 96 tygodni leczenia z zastosowaniem 300 mg produktu leczniczego VYEPTI co 12 tygodni) 18% (23/128) pacjentów wytworzyło przeciwciała przeciw eptinezumabowi z ogólną częstością występowania przeciwciał neutralizujących wynoszącą 7% (9/128). 5,3% pacjentów miało dodatni wynik ADA w tygodniu 48, 4% miało dodatni wynik ADA w tygodniu 72, a wszyscy pacjenci, z wyjątkiem jednego, który został utracony dla potrzeb obserwacji, mieli ujemny wynik ADA w tygodniu 104 (ostatnia ocena w badaniu). W badaniach klinicznych minimalne stężenia eptinezumabu w osoczu były niższe u pacjentów, u których wytworzyły się przeciwciała przeciw eptinezumabowi. W badaniach klinicznych nie było dowodów na wpływ wytworzenia przeciwciał przeciw eptinezumabowi na skuteczność czy bezpieczeństwo.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego

### 3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane (ChPL Vyepiti®).

### 3.1.4 Kompetencje personelu

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

Lek Vyepiti® podaje się w kroplówce (infuzji) do żyły. Infuzja trwa około 30 minut. Lek VYEPTI zostanie podany pacjentowi przez fachowy personel medyczny, który wcześniej przygotuje infuzję. Podczas infuzji i po jej zakończeniu fachowy personel medyczny będzie obserwował pacjenta zgodnie z praktyką kliniczną pod kątem objawów reakcji alergicznej (ChPL Vyepiti®).

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 09.01. 2025 roku preparat leczniczy Vyepiti® nie jest refundowany ze środków publicznych w Polsce.

### 3.2.1 Warunki refundacji eptinezumabu

Wnioskuje się o dostępność terapii eptinezumabem (preparat Vyepiti®) w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w drugiej linii leczenia w ramach programu lekowego z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny (Tab. 15, Tab. 16).

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	Vyepiti®, 1 fiolka 100 mg
Kategoria dostępności refundacyjnej	Program lekowy
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	TAK

Tab. 16. Wnioskowane wskazanie.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	profilaktyka migreny przewlekłej u dorosłych, u których ból głowy występuje co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	1) pacjenci, którzy ukończyli 18 r. życia;



	<p>2) chorzy na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorder, ICHD);</p> <p>3) minimum 2 udokumentowane próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:</p> <p>a) topiramatu - stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 100 mg - 200 mg na dobę (dawkowanie zgodnie z aktualnym CHPL),</p> <p>b) kwas walproinowy lub jego pochodne - stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę,</p> <p>c) amitryptylina stosowana przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę</p> <p>lub</p> <p>przeciwwskazanie do stosowania</p> <p>lub</p> <p>brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi na dzień włączenia do programu Charakterystykami Produktów Leczniczych;</p> <p>Nieskuteczność definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.</p> <p>4) udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie po 3 pierwszych podaniach toksyny botulinowej (w dniu planowanego czwartego podania), definiowany jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej o mniej niż 50%)</p> <p>albo</p> <p>nawrót migreny przewlekłej stwierdzony w wyniku finalnej oceny leczenia toksyną botulinową (ocena dokonywana jest nie wcześniej niż po 12-16 tyg. od ostatniego podania leku, ale nie później niż 6 miesięcy)</p> <p>albo</p> <p>nietolerancja toksyny botulinowej typu A zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>albo</p> <p>przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej A zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) brak wcześniejszego leczenia lekami anty-CGRP (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego;</p> <p>6) wykluczenie przeciwwskazań określonych w odpowiednich aktualnych na dzień wydania decyzji Charakterystykach Produktu Leczniczego;</p> <p>7) pisemna zgoda pacjenta na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu leku anty-CGRP.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Do programu kwalifikują się również pacjenci, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p>Do programu włączane są, bez konieczności ponownej kwalifikacji, pacjentki wyłączone z programu w związku z ciążą, które w czasie wyłączenia spełniały pozostałe kryteria leczenia w programie oraz które na czas ponownego włączania do programu nie spełniają przeciwwskazań do leczenia oraz kryteriów wyłączenia.</p>
<p><b>Kryterium ponownej kwalifikacji do programu</b></p>	<p>Pacjent do programu lekowego może być ponownie zakwalifikowany tylko jeden raz.</p> <p>2.1. Po zakończeniu leczenia toksyną botulinową typu A i pozytywnej odpowiedzi na leczenie pacjent pozostaje w programie i jest obserwowany co 3 miesiące (przez okres 12 miesięcy) pod kątem nawrotu migreny przewlekłej.</p> <p>Jeśli migrena przewlekła nawraca tzn. dochodzi do zwiększenia o co najmniej 1/3 liczby dni z bólem głowy w miesiącu lub o co najmniej 1/3 liczby</p>

	<p>dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu lub o 1/3 dni, w których zażywane są leki abortywne to lekarz może zdecydować o po-nownym podawaniu toksyny botulinowej typu A.</p> <p>U chorych u których nie dochodzi do w/w sytuacji w czasie roku obserwacji - udział w pro-gramie lekowym ulega zakończeniu.</p> <p>2.2. Po zakończeniu leczenia lekiem anty-CGRP i pozytywnej odpowiedzi na leczenie pacjent pozostaje w programie i jest obserwowany co 3 miesiące (przez okres 12 miesięcy) pod kątem nawrotu migreny przewlekłej.</p> <p>Jeśli migrena przewlekła nawraca tzn. dochodzi do zwiększenia o co najmniej 1/3 liczby dni z bólem głowy w miesiącu lub o co najmniej 1/3 liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu lub o 1/3 dni, w których zażywane są leki abortywne to lekarz może zdecydować o po-nownym podawaniu leku anty-CGRP.</p> <p>U chorych u których nie dochodzi do w/w sytuacji w czasie roku obserwacji - udział w pro-gramie lekowym ulega zakończeniu.</p>
<p><b>Czas trwania leczenia w programie</b></p>	<p>3.1. W I linii leczenia 5 podań toksyny botulinowej lub mniej w przypadku spełnienia któregokolwiek z kryterium wyłączenia dotyczących toksyny botulinowej.</p> <p>Po zakończeniu leczenia (po zastosowaniu 5-tego podania) pacjent w ramach programu podlega dalszej obserwacji w celu oceny finalnych efektów leczenia. Ocena ta dokonywana jest co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku nietolerancji albo braku odpowiedzi na leczenie albo nawrotu migreny przewlekłej do 6 miesięcy lekarz prowadzący może zdecydować o kwalifikacji pacjenta do leczenia erenumabem albo fremanezumabem)</p> <p>W przypadku nawrotu migreny przewlekłej do 12 miesięcy lekarz prowadzący może zdecydować o ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia toksyną botulinową typu A.</p> <p>3.2. W II linii leczenia okres podawania erenumabu albo fremanezumabu w programie wynosi 12 miesięcy. Odpowiedź na leczenie jest definiowana po 12 tygodniach leczenia poprawą jakości życia mierzoną skalą MIDAS oraz jako redukcja o co najmniej</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 50% liczby dni z bólem głowy w miesiącu, w stosunku do wartości początkowej.</li> </ul> <p>Brak odpowiedzi na leczenie powoduje wyłączenie pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku nietolerancji zastosowanego leku anty-CGPR (zgodnie z aktualną na dzień wydania decyzji Charakterystyką Produktu Leczniczego) istnieje możliwość zmiany leku na inny wymieniony w programie lek anty-CGPR. Zmiany można dokonać nie później niż do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekiem anty-CGPR.</p> <p>Po zakończeniu leczenia pacjent w ramach programu podlega dalszej obserwacji w celu oceny finalnych efektów leczenia. Ocena ta dokonywana jest co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy.</p> <p>W przypadku nawrotu migreny przewlekłej do 12 miesięcy lekarz prowadzący może zdecydować o ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia lekiem anty-CGPR.</p>
<p><b>Kryterium wyłączenia z programu</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak prawidłowego prowadzenia dzienniczka bólów głowy;</li> <li>2) brak odpowiedzi na leczenie oceniane podczas wizyt kontrolnych; Odpowiedź na leczenie jest definiowana jako redukcja o co najmniej - 50% liczby dni z bólem głowy w miesiącu, w stosunku do wartości początkowej sprzed leczenia.</li> <li>3) pogorszenie lub brak zmiany w jakości życia, mierzone skalą MIDAS, stwierdzone i zweryfikowane podczas wizyt monitorujących;</li> <li>4) wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancje pomocnicze uniemożliwiające kontynuację leczenia;</li> <li>5) wystąpienie ciężkich działań niepożądanych uniemożliwiających dalsze stosowanie leku.</li> </ol>



### 3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla eptinezumabu (Vyepti®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii eptinezumabem w postaci infuzji dożylnych ze środków publicznych w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”.

Vyepti® jest produktem leczniczym spełniającym wymagania określone w art. 15. ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które warunkują możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych (Ustawa Refundacyjna 2023).

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2024 roku, obecnie istnieją 3 leki stosowane w profilaktyce migreny przewlekłej refundowane w ramach programu lekowego. Jest to toksyna botulinowa typu A, erenumab oraz fremanezumab, każda z wymienionych substancji należy do innej grupy limitowej. Leki podlegające refundacji zestawiono poniżej w Tab. 17.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuje o refundację produktu leczniczego, leku Vyepti® w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”.

Tab. 17. Grupy limitowe leków dostępnych i objętych refundacją w ramach programu lekowego w profilaktyce leczenia chorych na migrenę przewlekłą.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Grupa limitowa
Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile	Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A	1055.2, toksyny botulinowe - 2
Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile	Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 300 j.	1055.3, toksyny botulinowe - 3
Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile	Dysport, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 j.	1055.3, toksyny botulinowe - 3
Toxinum botulinicum typum A ad iniectabile	Xeomin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	1055.1, toksyny botulinowe - 1
Erenumabum	Aimovig, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml	1245.0, Erenumab
Fremanezumabum	Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg	1246.0, Fremanezumab

### 3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące profilaktycznego leczenia migreny u dorosłych pacjentów przedstawiono poniżej (Tab. 18).

Terapia eptinezumabem nie była wcześniej przedmiotem oceny przez AOTMiT.

W ramach leczenia migreny AOTMiT oceniła 2-Botox (toksyna botulinowa typu A), 2-krotnie Erenumab (Aimovig®), 1-krotnie Galcanezumab (Emgality®) oraz 1-krotnie Fremanezumab



(Ajovy®). Pozytywne Stanowiska Rady Przejrzystości i/lub Rekomendacje Rady Prezesa Agencji uzyskały wszystkie wymienione wyżej preparaty, przy czym Toksyna Botulinowa typu A otrzymała ostatnią pozytywną rekomendację w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie. Erenumab uzyskał pozytywną rekomendację refundacyjną pod warunkiem redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę kosztów leku w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Galcenezumab również otrzymał pozytywną rekomendację wyłącznie ze strony Rady Przejrzystości pod warunkiem redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę kosztów leku w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego. Natomiast fremanezumab otrzymał pozytywne stanowisko zarówno od Rady Przejrzystości (pod warunkiem ograniczenia [fragment zażółcony]), znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego) oraz od Prezesa Agencji AOTMiT .

Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia profilaktycznego migreny.

Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Toksyna botulinowa typu A</b>		
Stanowisko RP nr 66/2021 z dnia 7 czerwca 2021 roku  Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 66/2021 z dnia 10 czerwca 2021 roku	<b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.  <b>Uzasadnienie stanowiska:</b> 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.	<b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego: Botox (toksyna botulinowa typu A), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A we wskazaniu: w ramach programu lekowego Leczenie migreny przewlekłej z wykorzystaniem toksyny botulinowej (ICD-10 G43)”.  <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.
Stanowisko RP nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 roku	<b>Stanowisko:</b> Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jedno-	<b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A), we



Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 roku</p>	<p>stek ) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ( ICD 10:G43)”.  <b>Uzasadnienie stanowiska:</b>  <i>[fragment zażółcony]</i> 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>	<p>wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów ICD10 G43.  <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b>  Prezes Agencji, przychylając 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 niewielką 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 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.</p>
<b>Erenumab</b>		
<p>Stanowisko RP nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2022 z dnia 28 stycznia 2022 roku</p>	<p><b>Stanowisko:</b>  Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) w ramach programu lekowego „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę kosztów leku w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariancie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.  <b>Uzasadnienie stanowiska:</b>  Dostępne dane wskazują, że galkanezumab wykazuje się skutecznością w profilaktycznym leczeniu pacjentów z migreną przewlekłą, także tych, u których uprzednie leczenie okazało się nieskuteczne. Należy jednak zaznaczyć, że brak jest badań bezpośrednio porównujących efektywność galkanezumabu z aktywnymi komparatorami, a faza podwójnie zaślepionych badań, oceniających efek-</p>	<p><b>Rekomendacja:</b>  Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) w ramach programu lekowego: <i>[fragment zażółcony]</i> na zaproponowanych warunkach.  <b>Uzasadnienie rekomendacji:</b>  Zebrane w procesie oceny informacje dotyczące efektów stosowania ocenianego leku uznano za niewystarczające, by uzasadnić klinicznie i kosztowo finansowanie produktu leczniczego Emgality w analizowanym wskazaniu. Biorąc pod uwagę szacowany wpływ na budżet, refundacja galkanezumabu byłaby uzasadniona po zaproponowaniu dodatkowego RSS celem zabezpieczenia całkowitych wydatków płatnika publicznego związanych z finansowaniem ocenianej technologii.</p>



Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>tywność leczenia, była dosyć krótka. Wytyczne kliniczne jak i rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność stosowania leku u pacjentów z migreną przewlekłą, oporną na leczenie. Eksperti kliniczni uważają finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne. W związku z powyższym, Rada stoi na stanowisku, że zasadne jest finansowanie galkanezumabu w leczeniu profilaktycznym przewlekłych migrenowych bólów głowy, pod warunkiem obniżenia ceny.</p>	
<p>Stanowisko RP nr 55/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 55/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Aimovig (erenumabum), w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> Erenumab należy do nowej grupy leków będących inhibitorami CGRP, które są stosowane w leczeniu migreny. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego efektywność w porównaniu z placebo przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej oparta jest na ograniczonej ilości danych. Analiza ekonomiczna wykazała efektywność kosztową terapii jednakże kalkulacja nie obejmowała aktywnych komparatorów a obliczone obciążenia budżetu płatnika publicznego w związku z trudnością oszacowań populacji docelowej obarczone są niepewnością. Rekomendacje refundacyjne nie są jednomyślne a lek jest finansowany w 15 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Wobec powyższego Rada, uważa finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne pod warunkiem znaczącej redukcji kosztów leczenia oraz w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, pełnego finansowania leczenia przez Wnioskodawcę dodatkowych pacjentów.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Aimovig, erenumab, w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)” na proponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące wnioskowanej technologii nie są jednoznaczne. Większość z nich wskazuje na wątpliwości względem przedstawionych dowodów naukowych, które nie uzasadniają finansowania ww. technologii lekowej ze środków publicznych. Mając na względzie potencjalną niezaspokojoną potrzebę zdrowotną, finansowanie wnioskowanej technologii można by uznać za zasadne wyłącznie pod warunkiem znaczącej redukcji kosztów leczenia oraz ustalenia instrumentu dzielenia ryzyka, w którym w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet, pełne finansowanie leczenia dodatkowych pacjentów zostanie podjęte przez wnioskodawcę.</p>
<b>Galcanezumab</b>		
<p>Stanowisko RP nr 10/2022 z dnia 24 stycznia 2022 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 10/2022 z dnia 28 stycznia 2022 roku</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Emgality (galcanezumabum), w ramach programu lekowego „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Emgality (galcanezumab) w ramach programu lekowego: <i>[fragment zażółcony]</i> na zaproponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p>



Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>ryzyka, polegającego na finansowaniu przez wnioskodawcę kosztów leku w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Dostępne dane wskazują, że galkanezumab wykazuje się skutecznością w profilaktycznym leczeniu pacjentów z migreną przewlekłą, także tych, u których uprzednie leczenie okazało się nieskuteczne. Należy jednak zaznaczyć, że brak jest badań bezpośrednio porównujących efektywność galkanezumabu z aktywnymi komparatorami, a faza podwójnie zaślepionych badań, oceniających efektywność leczenia, była dosyć krótka. Wytyczne kliniczne jak i rekomendacje refundacyjne wskazują na zasadność stosowania leku u pacjentów z migreną przewlekłą, oporną na leczenie. Eksperti kliniczni uważają finansowanie wnioskowanej technologii za zasadne. W związku z powyższym, Rada stoi na stanowisku, że zasadne jest finansowanie galkanezumabu w leczeniu profilaktycznym przewlekłych migrenowych bólów głowy, pod warunkiem obniżenia ceny</p>	<p>Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej można stwierdzić, że stosowanie galkanezumabu u pacjentów z przewlekłą migreną (w subpopulacji po niepowodzeniu <math>\geq 3</math> wcześniejszych linii leczenia) jest skuteczne w porównaniu z placebo, w zakresie zmniejszenia liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy (badanie REGAIN: Różnica LSM= -5,25, <math>p &lt; 0,001</math>; badanie CONQUER: Różnica LSM= -5,14; <math>p \leq 0,001</math>). Analiza nie zawiera bezpośrednich porównań z aktywnymi komparatorami. Ponadto dodatkowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa galkanezumabu względem innych przeciwciał monoklonalnych, tj. erenumabu i fremanezumabu przeprowadzona na podstawie porównania pośredniego, dla większości punktów końcowych (tj. zmiana liczby dni z migrenowymi bólami głowy (MHD), MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, redukcja MHD o <math>\geq 50\%</math>, redukcja MHD o <math>\geq 75\%</math>), nie przedstawia istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami.</p>
<b>Fremanezumab</b>		
<p>Stanowisko RP nr 60/2020 z dnia 31 sierpnia 2020 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 60/2020 z dnia 14 września 2020 roku</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10 G43)”, w ramach nowej grupy limitowej i wydanie go bezpłatnie, pod warunkiem ograniczenia [<i>fragment zażółcony</i>], znaczącej redukcji ceny leku oraz wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, polegającego na finansowaniu leczenia przez wnioskodawcę dodatkowych pacjentów, w przypadku przekroczenia liczebności populacji docelowej, zakładanej w wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet płatnika publicznego.</p> <p><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></p> <p>Fremanezumab należy do nowej grupy leków, działających hamująco na CGRP, które są stosowane w leczeniu migreny. Dostępne dane kliniczne wskazują na jego efektywność, w porównaniu z placebo, przy zadowalającym profilu bezpieczeństwa. Warto jednak zauważyć, że analiza efektywności klinicznej oparta jest na jednym badaniu wysokiej jakości, w którym nie zastosowano aktywnego komparatora.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny (ICD-10 G43)” na proponowanych warunkach.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii. Zgodnie z wynikami badania, w populacji ogólnej, zaobserwowano statystycznie istotne różnice na korzyść fremanezumabu względem placebo w zakresie oceny stopnia niepełnosprawności, jakości życia, stanu zdrowia, wydajności pracy, a także w zakresie następujących punktów końcowych: zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu, zmiana średniej liczby dni z bólem głowym w miesiącu po 4 tygodniach, zmiana średniej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu, zmiana średniej liczby dni do stosowania doraźnie leków na ból głowy w miesiącu, zmiana średniej liczby godzin z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu,</p>



Nr dokumentu i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
		dni z nudnościami i wymiotami w miesiącu, dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu, dni podczas których użyto doraźnych leków przeciwko bólom głowy w miesiącu.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 100/2019 z dnia 28 października 2019 roku</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 98/2019 z dnia 8 listopada 2019 roku</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab) we wskazanym wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Jednocześnie Rada uważa za zasadne wydanie zgód na refundację leku Ajovy (fremanezumab) w profilaktyce napadowych migrenowych bólów głowy.</p> <p><b>Uzasadnienie Stanowiska:</b> Obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny. Zdaniem eksperta klinicznego, wielu chorych z przewlekłą migreną traci z powodu choroby pracę, a także uzależnia się od stosowanych doraźnie leków przeciwbólowych, co prowadzi do powstania bólów głowy z odbicia</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji rekomenduje wydanie zgód na refundację produktu leczniczego Ajovy, (fremanezumab) we wskazanym wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Ajovy, fremanezumab we wskazanym wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Niemniej jednak należy podkreślić, że zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Ajovy, lek powinien być stosowany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, a nie w leczeniu bólu z odbicia. Terapia powinna mieć na celu zapobieganie występowaniu napadowych migrenowych bólów głowy oraz ograniczenie nadużywania innych leków, które może prowadzić do powstania bólu z odbicia.</p>

### 3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla produktu VYEPTI (eptinezumab). Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au> oraz <https://pbac.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>, <https://www.inesss.qc.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>, <https://www.tlv.se/>



- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>, <https://www.nyemethoder.no/>
- Wielka Brytania - <https://nice.org.uk/>

Wyszukiwanie przeprowadzono 20.12.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: eptinezumab oraz Vyepti®.

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych dla eptinezumabu (Vyepti®) w II i kolejnych liniach leczenia profilaktycznego pacjentów z migreną. Większość poniżej wymienionych agencji wyraziła pozytywną rekomendację do refundowania produktu leczniczego (CADTH, G-BA, HAS, NICE, SMC, TLV, NYE Metoder, PBAC). Walijska agencja AWMSG, wstrzymała pracę nad rekomendacją, ze względu na pozytywną ocenę produktu leczniczego przez NICE. Irlandzka agencja NCPE w wyniku szybkiego przeglądu zaleciła wykonania pełnej analizy HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności eptinezumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii.

Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla Vyepti® (eptinezumab).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2022 (Walia)	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej cztery dni migreny w miesiącu	Prace nad rekomendacją zostały wykluczone ze względu na ocenę produktu leczniczego przez NICE
CADTH 2023 (Kanada)	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 razy w miesiącu.	Pozytywna rekomendacja. CADTH zaleca, aby lek Vyepti® był refundowany w ramach publicznych planów lekowych w profilaktyce migreny epizodycznej lub migreny przewlekłej u osób dorosłych, które miały co najmniej 4 dni migreny w miesiącu, jeśli spełnione są odpowiednie warunki. Eptinezumab powinien być refundowany wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy wypróbowali co najmniej 2 inne rodzaje doustnych leków w celu zapobiegania migrenie.
G-BA 2023 (Niemcy)	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej cztery dni migreny w miesiącu	Pozytywna rekomendacja. G-BA zaleca stosowanie eptinezumabu w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 razy w miesiącu
HAS 2022 (Francja)	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występuje co najmniej 8 dni migreny o ciężkim nasileniu	Pozytywna rekomendacja. Agencja HAS zatwierdza refundację w leczeniu profilaktycznym migreny u pacjentów cierpiących na migrenę o ciężkim nasileniu z co najmniej 8 dniami migrenowymi w miesiącu, którzy nie odpowiedzieli na co najmniej dwa leczenia profilaktyczne i są wolni od zaburzeń sercowo-naczyniowych.
INESSS 2023 (Kanada)	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	Pozytywna rekomendacja. Agencja INESSS zatwierdza refundację w leczeniu profilaktycznym u osób cierpiących na co najmniej 4 dni migreny miesięczne i mających potwierdzone diagnozami zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Towarzystwa Bólu w przypadku: nietolerancji, przeciwwskazań lub nieskuteczności co najmniej 3 odpowiednich leków profilaktycznych w tym co najmniej jednego trójpierścieniowego leku przeciwdepresyjnego, leku przeciwdrgawkowego i leku przeciwnadciśnieniowego.



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2022 (Irlandia)	W profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrena występuje co najmniej cztery razy w miesiącu	Wyniki szybkiego przeglądu: Zaleca się przeprowadzenie pełnej analizy HTA w celu oceny efektywności klinicznej i opłacalności eptinezumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w stosunku do obecnie dostępnych terapii
NICE 2023 (Wielka Brytania)	Profilaktyka migreny u dorosłych	Pozytywna rekomendacja. NICE wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowania eptinezumabu u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy tylko jeśli: pacjent ma 4 lub więcej dni migrenowych w miesiącu, lub co najmniej 3 profilaktyczne terapie farmakologiczne zawiodły. Agencja zaleca przerwanie stosowania eptinezumabu po 12 tygodniach leczenia jeśli w migrenie epizodycznej częstotliwość nie zmniejsza się o co najmniej 50% lub w przypadku migreny przewlekłej częstotliwość występowania nie zmniejsza się o co najmniej 30%.
NYE Metoder 2023 (Norwegia)	Profilaktyka migreny u dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.	Pozytywna rekomendacja: Eptinezumab (Vyepti) zostaje wprowadzony do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną z następującymi schorzeniami: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przewlekła migrena: co najmniej 15 dni z bólem głowy w każdym miesiącu, z czego co najmniej 8 dni to dni z migreną, przez okres dłuższy niż 3 miesiące</li> <li>• Jeżeli lekarz stwierdzi, że u pacjenta wystąpił ból głowy związany z nadużywaniem narkotyków (MOH), należy odnotować w dokumentacji medycznej, że odstawienie leku zostało przeprowadzone</li> <li>• Leczenie może przepisać wyłącznie specjalista neurolog w szpitalu publicznym</li> </ul> <b>Wymagania dotyczące poprzedniego leczenia :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy podjąć leczenie zapobiegawcze z użyciem co najmniej trzech klas leków, patrz odpowiednie klasy leków poniżej</li> <li>• Należy podjąć wcześniej próbę leczenia co najmniej dwoma podskórnymi inhibitorami CGRP: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) lub galkanezumab (Emgality)</li> </ul> </li> </ul>
SMC 2023 (Szkocja)	Profilaktyka migreny u dorosłych, którzy mają co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu	Pozytywna rekomendacja. SMC wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowania eptinezumabu u dorosłych pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, u których trzy lub więcej terapii zapobiegawczych migrenie zakończyło się niepowiedzeniem. Eptinezumab stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie terapeutycznej inhibitorów peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Niniejsza rada ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu NHS Scotland Patient Access Scheme (PAS), zapewniającego wyniki w zakresie efektywności kosztowej, na których została podjęta decyzja, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.
TLV 2022 (Szwecja)	Profilaktyka migreny przewlekłej u dorosłych	Pozytywna rekomendacja. TLV wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowania eptinezumabu u dorosłych pacjentów, u których migrena występuje co najmniej cztery dni w miesiącu. Lek dostępny jest wyłącznie dla pacjentów z przewlekłą

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		migreną, u których co najmniej dwie wcześniejsze próby leczenia profilaktycznego zakończyły się niepowodzeniem, lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia. TLV ocenia, że koszt leczenia lekiem Vyepti jest uzasadniony w stosunku do korzyści w leczeniu migreny u dorosłych pacjentów cierpiących na migrenę przewlekłą, którzy nie wykazywali efektu lub tolerowali co najmniej dwa różne leki zapobiegawcze w przeszłość.
PBAC 2022 (Australia)	Profilaktyka migreny przewlekłej u dorosłych	Agencja PBAC rekomenduje uproszczone refundowanie eptinezumabu w leczeniu przewlekłej migreny u pacjentów, u których co najmniej trzy leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Decyzja opierała się m.in. na ocenie, że eptinezumab jest opłacalny, jeśli jego koszt zostanie zminimalizowany w stosunku do najtańszej alternatywy. PBAC uznał za właściwe włączenie eptinezumabu do istniejącego systemu podziału ryzyka dla tej klasy leków, bez zwiększania limitów wydatków.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group;; G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; PBAC - The Pharmaceutical Benefits Advisory Committee Guidelines; SMC – Scottish Medicines Consortium

### 3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 12 grudnia 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce są dwie linie leczenia migreny przewlekłej substancjami:

- Toksyna botulinowa typu A,
- Erenumab,
- Fremanezumab.

W pierwszej linii leczenia stosuje się toksynę botulinową typu A. W drugiej linii leczenia dostępna jest jedna terapia erenumabem albo fremanezumabem.

Szczegółowe dane dotyczące produktów finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu leczenia migreny przedstawiono w Tab. 20.

Tab. 20. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Toksyna botulinowa typu A							
Botox, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan kompleksu neurotoksyny Clostridium botulinum typu A	1 fiol.	05909990674817	603,72	639,94	639,94	bezpłatny	0
Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 300 j.	1 fiol.po 300 j.	05909991072094	646,07	684,83	684,83	bezpłatny	0
Dysport, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j.	1 fiol.po 500 j.	05909990729227	1076,78	1141,39	1141,39	bezpłatny	0



Eptinezumab (Vyepiti®) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Xeomin , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	1 fiol.po 100 j. (LD50)	05909990643950	612,37	649,11	649,11	bezpłatny	0
Erenumab							
Aimovig, roztwór do wstrzykiwań, 140 mg/ml	1 wstrzykiwacz 1 ml	07613421024604	1336,96	1417,19	1417,19	Bezpłatny	0
Fremanezumabum							
Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	05909991396497	1871,10	1983,37	1983,37	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi 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).

Dla omawianej interwencji (eptinezumab - Vyepiti®) komparator stanowić będzie erenumab oraz fremanezumab.

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego eptinezumabu, ujętego w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vyepiti®: stosowanie w profilaktyce migreny przewlekłej u dorosłych, u których ból głowy występuje co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu.

Obecnie w Polsce pacjenci z migreną mogą być leczeni w ramach programu lekowego B.133. Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Do leków stosowanych w ramach programu lekowego B.133 w II i kolejnej linii leczenia należą erenumab oraz fremanezumab.

Jako technologie opcjonalne dla ocenianej interwencji przyjęto erenumab i fremanezumab. Wymienione terapie stanowią leki refundowane w ramach II i kolejnej linii leczenia profilaktycznego migreny.

Zarówno Polskie jak i zagraniczne wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie erenumabu oraz fremanezumabu jako opcję terapeutyczną w profilaktyce migreny (PTBG 2020, SIGN 2023, NICE 2023 GMHS-GSN 2020, GMHS-GSN 2019, EHF 2022, AHS 2019, PTBG 2020). Ponadto te leki, zarówno jak i eptinezumab należą do grupy leków będących przeciwciałami monoklonalnymi skierowane przeciwko receptorowi CGRP oraz wykazują ten sam mechanizm działania i kolejność linii leczenia.

W związku z powyższym zasadnym wydaje się porównanie eptinezumabu z erenumabem oraz fremanezumabem.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 21

Tab. 21. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie
Erenumab	-refundowany w ramach PL B.133 -rekomendowany przez wytyczne kliniczne (SIGN 2023, NICE 2023 GMHS-GSN 2020, GMHS-GSN 2019, EHF 2022, AHS 2019, PTBG 2020) -ta sama linia leczenia
Fremanezumab	-refundowany w ramach PL B.133

Komparator	Uzasadnienie
	-rekomendowany przez wytyczne kliniczne (SIGN 2023, NICE 2023 GMHS-GSN 2020, GMHS-GSN 2019, EHF 2022, AHS 2019, PTBG 2020) -ta sama linia leczenia

## 4.2 Charakterystyka komparatorów

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wybranych komparatorów opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Aimovig® i Ajovy®.

### 4.2.1 Erenumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące erenumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Aimovig®). W Tab. 22 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 22. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu leczenia profilaktycznego migreny (ChPL Aimovig®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku	Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce w dawce 70 mg lub 140 mg, lub roztwór do wstrzykiwań we wstrzykwiaczu w dawce 70 mg lub 140 mg.
Substancja czynna	Erenumab
Kod ATC i nazwa grupy	ATC: N02CD01, grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe
Dawkowanie	Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z podania dawki 140 mg co 4 tygodnie. Każdą dawkę 140 mg należy podać jako jedno podskórne wstrzyknięcie 140 mg lub dwa podskórne wstrzyknięcia po 70 mg.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania	Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny, takich jak zwój nerwu trójdzielnego. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP, i nie wykazuje istotnego działania na inne receptory z rodziny kalcytoniny.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26.07.2018 roku, przedłużenie pozwolenia: 20.02.2023 roku
Podmiot odpowiedzialny	Novartis Europharm Limited

#### 4.2.1.1 Zarejestrowane wskazania

Aimovig® jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.

#### 4.2.1.2 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sumie ponad 2 500 pacjentów (ponad 2 600 pacjento-lat) stosowało produkt leczniczy Aimovig® w badaniach rejestracyjnych. Z tej grupy ponad 1 300 pacjentów było narażonych na lek przez co najmniej 12 miesięcy a 218 pacjentów było narażonych na lek przez 5 lat.



Ogólny profil bezpieczeństwa produktu Aimovig® pozostawał spójny przez 5 lat długotrwałego leczenia w fazie otwartej. Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zarówno w przypadku dawki 70 mg jak i 140 mg były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5,6%/4,5%), zaparcie (1,3%/3,2%), skurcze mięśni (0,1%/2,0%) i świąd (0,7%/1,8%). Większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Mniej niż 2% pacjentów przerwało terapię ze względu na działania niepożądane.

#### 4.2.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### 4.2.1.4 Kompetencje personelu

Leczenie powinien zainicjować lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu migreny.

### 4.2.2 Fremanezumab

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fremanezumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Ajovy®. W Tab. 23 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 23. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu leczenia profilaktycznego migreny (ChPL Ajovy®).

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku</b>	Ajovy® roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce w dawce 225 mg, lub roztwór do wstrzykiwań we wstrzykwiaczu w dawce 225 mg
<b>Substancja czynna</b>	Fremanezumab
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	Kod ATC: N02CD03, grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagonisty peptydu związanego z genem kalcytoniny CGRP
<b>Dawkowanie</b>	Dostępne są dwie opcje dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub</li> <li>• 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał).</li> </ul> <p>W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne.</p>
<b>Droga podania</b>	Podanie podskórne
<b>Mechanizm działania</b>	Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Chociaż nieznanym jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje.

<b>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	28.03.2019 roku
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	TEVA GmbH

#### **4.2.2.1 Zarejestrowane wskazania**

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

#### **4.2.2.2 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy Ajovy® stosowało łącznie ponad 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjento-lat). Ponad 1 400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy. Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból [24%], stwardnienie [17%], rumień [16%] i świąd [2%]).

#### **4.2.2.3 Monitorowanie stosowania technologii**

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

#### **4.2.2.4 Kompetencje personelu**

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



## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

W ramach oceny skuteczności:

- Zmniejszenie liczby dni z migreną,
- Odsetek odpowiedzi (osoby z co najmniej 75% lub 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej),
- Zmniejszenie liczby dni z bólem głowy,
- Zmniejszenie liczby godzin z bólem głowy,
- Zmniejszenie liczby godzin z migrenowym bólem głowy,
- Zmniejszenie ilości leków przyjmowanych w związku z ostrym atakiem migreny,
- Poprawa wyniku testu HIT-6,
- Poprawa wpływu na życie.

W ramach oceny bezpieczeństwa:

- Bezpieczeństwo (poważne zdarzenia niepożądane lub śmiertelność).

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywalnych schematów leczenia.

## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 24) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PROMISE-1 (Dodick 2019),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PROMISE-2 (Lipton 2020),
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zapobiegawcze okazało się nieskuteczne: DELIVER (Ashina 2022- badanie główne, Ashina 2023- wyniki podgrup),
- 1 badanie open-label III fazy dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem pacjentów z migreną przewlekłą: PREVAIL (Kudrow 2021).

Tab. 24. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).



Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii eptinezumabem w postaci wlewu dożylnego (preparat Vyepti®) w leczeniu profilaktycznym dorosłych z migreną przewlekłą w drugiej lub dalszej linii leczenia. Powyższa ocena została dokonana w porównaniu z erenumabem oraz fremanezumabem.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii eptinezumabem (preparat Vyepti®) we wskazaniu leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej w drugiej lub dalszej linii leczenia rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Na podstawie znajomości procesów patogenetycznych w migrenie uważa się, że pojawienie się przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP stanowi cenną, nową opcję leczenia migreny.

Wnioskowane warunki redundacji obejmują dostępność preparatu Vyepti® w ramach nowej grupy limitowej. Preparat Vyepti® byłby dostępny w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny.

Refundacja preparatu Vyepti® umożliwi pacjentom z migreną przewlekłą na kontynuację leczenia profilaktycznego po wykorzystaniu innych dostępnych opcji terapeutycznych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Pacjenci z migreną przewlekłą
Interwencja (I)	Eptinezumab
Komparator (C)	Erenumab, Fremanezumab
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie liczby dni z migreną,</li> <li>• Odsetek odpowiedzi (osoby z co najmniej 50% zmniejszeniem liczby dni z migreną w stosunku do wartości wyjściowej),</li> <li>• zmniejszenie ilości leków przyjmowanych w związku z ostrym atakiem migreny,</li> </ul> Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>• bezpieczeństwo (poważne zdarzenia niepożądane lub śmiertelność)</li> </ul>
Typ badań (S)	Randomizowane badania kliniczne (RCT), interwencyjne badania porównawcze oraz badania kliniczne z grupą kontrolną. Badania obserwacyjne porównawcze i nieporównawcze, analizy porównawcze badań jednoramiennych: klinicznych i obserwacyjnych



## Spis rycin

Ryc. 1. Przebieg ataku migreny (Migrenowcy 2023).....	13
Ryc. 2. Występowanie migreny według wieku i płci (GBD 2016). ....	15

## Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja migreny ICD-10. ....	9
Tab. 2. Kryteria diagnostyczne migreny (Roźniecki 2018, PZH 2019). ....	11
Tab. 3. Chorobowość na migrenę na poszczególnych kontynentach (Woldeamanuel 2016). .....	14
Tab. 4. Chorobowość na migrenę w Europie i na Świecie (GBD 2016). ....	15
Tab. 5. Porównanie chorobowości migreny przewlekłej w populacji badania GHC (Katsarava 2010). ....	17
Tab. 6 Chorobowość migreny przewlekłej według częstotliwości bólów głowy (Natoli 2010). ....	18
Tab. 7. Liczba pacjentów biorących udział w programie lekowym B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą” (Statystyki NFZ 2023). ....	19
Tab. 8. Grupa wiekowa pacjentów biorących udział w programie lekowym B.133 w 2022 roku (Statystyki NFZ). ....	19
Tab. 9. Leki najczęściej stosowane w profilaktyce migreny (Roźniecki 2019). ....	21
Tab. 10. Charakterystyka przeciwciała anty-CGRP w leczeniu i profilaktyce migreny (Broła 2019). ....	22
Tab. 11. Przegląd rekomendowanych interwencji w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej wg wytycznych praktyki klinicznej. ....	23
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego w profilaktyce migreny u dorosłych (ChPL Vyepti®). ....	30
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego. ....	30
Tab. 14. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych (ChPL Vyepti®). ....	31
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania. ....	33
Tab. 16. Wnioskowane wskazanie. ....	33
Tab. 17. Grupy limitowe leków dostępnych i objętych refundacją w ramach programu lekowego w profilaktyce leczenia chorych na migrenę przewlekłą. ....	36
Tab. 18. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące leczenia profilaktycznego migreny. ....	37
Tab. 19. Rekomendacje refundacyjne dla Vyepti® (eptinezumab). ....	42
Tab. 20. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu. ....	44
Tab. 21. Zestawienie wybranych komparatorów. ....	46
Tab. 22. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu leczenia profilaktycznego migreny (ChPL Aimovig®). ....	47
Tab. 23. Charakterystyka komparatora ocenianej technologii we wskazaniu leczenia profilaktycznego migreny (ChPL Ajovy®). ....	48
Tab. 24. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....	51
Tab. 25. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	53



## Piśmiennictwo

- AHS 2019 Oskoui M, Pringsheim T, Holler-Managan Y, et al. Practice guideline update summary: Acute treatment of migraine in children and adolescents, Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society, 2019
- AHS 2021 Ailani J, Burch RC, Robbins MS, et al. AHS Consensus Statement, The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice, *Headache*, 2021
- AHS 2024 <https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.14692> [dostęp 09.01.2024]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Ashina 2022 (DELIVER) Ashina M, Lanteri-Minet M, Pozo-Rosich P, et al. Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial, *Lancet Neurol*, 2022
- AWMSG 2022 <https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/eptinezumab-vyepti/> [dostęp 21.12.2023]
- BASH 2019 Ahmed F, Bahra A, Tyagi A, Weatherby S, British Association for the study of headache, National Headache Management System for Adults, 2019, UK
- Boczarska-Jedynak 2017 Boczarska-Jedynak M, Sławek J, Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A, *Via Medica*, 2017
- Brola 2019 Brola, W., Sobolewski, P. Nowe strategie leczenia i profilaktyki migreny. *Aktualn Neurol* 2019; 19(3): 132-140.
- Bussone 2006 Bussone G, Usai S, D'Amico D, Topiramate in migraine prophylaxis: data from a pooled analysis and open-label extension study, *Via Medica*, 2006
- CADTH 2023 CADTH Reimbursement Recommendation Eptinezumab (Vyepti), *Canadian Journal of Health Technologies* 2023
- Charles 2012 Charles A, The Evolution of a Migraine Attack - A Review of Recent Evidence, *American Headache Society*, 2012
- ChPL Vyepti® [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyepti-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp 21.12.2023]
- Dodick 2019 (NCT02275117) Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial, *Cephalalgia*, 2019
- EHF 2019 Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention, *The Journal of Headache and Pain*, 2019
- EHF 2022 Sacco S, Amin F, Ashina M, et al. European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention - 2022 update, *The Journal of headache and Pain*, 2022
- EPAR Vyepti® [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/vyepti-epar-medicine-overview\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/overview/vyepti-epar-medicine-overview_pl.pdf) [dostęp 21.12.2023]
- FDA 2016 <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-valproate-anti-seizure-products-contraindicated-migraine-prevention#tabs-1> [dostęp 08.01.2024]
- G-BA 2023 Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

	Eptinezumab (Migräne-Prophylaxe), 2023
<b>GMHS i GSN 2019</b>	Prophylaxe der Migräne mit monoklonalen Antikörpern gegen CGRP oder den CGRP-Rezeptor, Ergänzung der Leitlinie 030/057 Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2019
<b>Gobel 1994</b>	Gobel H, Petersen-Braun M, Soyka D, et al. The epidemiology of headache in Germany: a nationwide survey of a representative sample on the basis of the headache classification of the International Headache Society, <i>Cephalalgia</i> , 1994
<b>GMHS i GSN 2020</b>	Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne, 2020
<b>HAS 2022</b>	Opinion on Medicinal Product, Eptinezumab Vyepti 100 mg dilutable solution for perfusion, first assessment, 2022
<b>IHS 2019</b>	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.
<b>INESSS 2023</b>	<a href="https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2023/Vyepti_2023_04.pdf">https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Inscription_medicaments/Avis_au_ministre/Mai_2023/Vyepti_2023_04.pdf</a> [dostęp 10.04.2024]
<b>Katsarava 2012</b>	Katsarava Z, Buse D, Manack A, et al. Defining the Differences Between Episodic Migraine and Chronic Migraine, <i>Chronic Daily Headache</i> , 2012
<b>Khan 2021</b>	Khan J, Al. Asoom L, Al. Sunni A, et al. Genetics, pathophysiology, diagnosis, treatment, management, and prevention of migraine, <i>Elsevier</i> , 2021
<b>Kudrow 2021 (PREVAIL)</b>	Kudrow D, Cady RK, Allan B, et al. Long-term safety and tolerability of eptinezumab in patients with chronic migraine: a 2-year, open-label, phase 3 trial, <i>BMC Neurol</i> , 2021
<b>Lipton 2020 (PROMISE-2)</b>	Lipton R, Goadsby PJ, Smith J, et al. Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine PROMISE-2, <i>Neurology</i> , 2020
<b>Migrenowcy 2023</b>	<a href="https://migrenowcy.pl/baza-wiedzy/migrena/">https://migrenowcy.pl/baza-wiedzy/migrena/</a> [dostęp 18.12.2023]
<b>MP 2023</b>	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150555,migrena">https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/150555,migrena</a> [dostęp 18.12.2023]
<b>Natoli 2010</b>	Natoli JL, Manack A, Dean B, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review, <i>Cephalalgia</i> , 2009
<b>NCPE 2022</b>	National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland, Rapid View
<b>NICE 2023</b>	National Institute for Health and Care Excellence, Eptinezumab for preventing migraine Technology appraisal guidance, 2023
<b>NIH 2023</b>	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/</a> [dostęp 18.12.2023]
<b>NYE Metoder 2023</b>	<a href="https://www.nyemetoder.no/metoder/eptinezumab-vyepti/">https://www.nyemetoder.no/metoder/eptinezumab-vyepti/</a> [dostęp 10.04.2024]
<b>PTBG 2020</b>	<a href="http://www.ptbg.pl/ptbg.php?opc=LC">http://www.ptbg.pl/ptbg.php?opc=LC</a> [dostęp 21.12.2023]
<b>PZH 2019</b>	Společné znanie migreny z perspektivy zdravia publicznego i systemu ochrany zdravia, opracowanie: zakład analiz ekonomicznych i systemowych Narodowy Instytut Zdravia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, 2019
<b>Rozporządzenie MZ 2023</b>	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
<b>Obwieszczenie MZ 2024</b>	<a href="https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r">https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r</a>
<b>Roźniecki 2018</b>	Roźniecki, J. J., Stępień, A., Domitrz, I. 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. *Pol. Przegl. Neurol* 2018;14(2): 60-66.
- Roźniecki 2019** Roźniecki, J. J. Migrena. Interna Szczeklika 2019, Kraków, *Medycyna Praktyczna*; 2019, pp. 2245-2251.
- SIGN 2023** Pharmacological management of migraine, A national clinical guideline, 2023
- SMC 2023** Healthcare Improvement Scotland, Eptinezumab 100mg concentrate for solution for infusion (Vyepti®) 2023
- Stepień 2019** Stępień A. Nowoczesne leczenie migreny, Klinika Neurologiczna, *Ból*, 2019
- TLV 2022** <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-11-18-vyepti-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=eptinezumab> [dostęp 10.04.2024]
- Ustawa Refundacyjna 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw
- Woldemanuel 2017** Woldemanuel Y, Cowan R, et al. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants, 2017
- Wójcik-Drażczkowska 2007** Wójcik-Drażczkowska H, Bilińska M, Nyka W, Migrena - rozpoznanie i leczenie, *Forum Medycyny Rodzinnej*, 2007