



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o refundację  
leku Vyepiti (eptinezumab)  
w ramach programu lekowego:  
B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę  
przewlekłą (ICD-10: G43)”**

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.1.74.2024

Data ukończenia: 13.02.2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Lundbeck Poland Sp. z o.o.).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Lundbeck Poland Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Lundbeck Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (Lundbeck Poland Sp. z o.o., Teva GmbH, Novartis Europharm Limited).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>1</sup> i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)<sup>2</sup>.

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (Lundbeck Poland Sp. z o.o., Teva GmbH, Novartis Europharm Limited).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

<sup>1</sup> podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

<sup>2</sup> podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAN</b>	American Academy of Neurology
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>AWMSG</b>	All Wales Medicines Strategy Group
<b>BL</b>	wartość wyjściowa
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
<b>CGRP</b>	peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CM</b>	migrena przewlekła (chronic migraine)
<b>CMA</b>	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
<b>CUR</b>	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>EM</b>	migrena epizodyczna (episodic migraine)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>EPTI</b>	Eptinezumab
<b>ERE</b>	Erenumab
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>FRE</b>	Fremanezumab
<b>GAL</b>	Galkanezumab
<b>GBA</b>	Gemeinsamer Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIT-6</b>	6-punktowy Test Wpływu Bólu Głowy (ang. six-item Headache Impact Test)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)

<b>ICHD-3</b>	międzynarodowa klasyfikacja bólu głowy (International Classification of Headache Disorders third edition)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
<b>LS</b>	metoda najmniejszych kwadratów
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>MHD</b>	dni z bólem głowy w miesiącu (monthly migraine days)
<b>MIDAS</b>	skala oceny niepełnosprawności w migrenie (Migraine Disability Assessment Scale)
<b>MMD</b>	dni z migreną w miesiącu (monthly migraine days)
<b>MMRM</b>	model mieszany dla powtarzanych pomiarów
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PK</b>	punkt końcowy
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>POChP</b>	przewlekła obturacyjna choroba płuc
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)

<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia wnioskowana .....	10
3.1.1. Informacje podstawowe .....	10
3.1.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie .....	10
3.1.2.1. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii .....	11
3.1.2.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	12
3.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	12
3.1.3.1. Wnioskowany sposób finansowania .....	12
3.1.3.2. Ocena analityków Agencji .....	12
3.2. Problem zdrowotny .....	13
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	15
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	16
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	16
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	22
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	28
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....	28
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>29</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	31
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	32
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł .....	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	48
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	48

4.3.	Komentarz Agencji .....	48
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>51</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	51
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	51
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	51
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	53
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	53
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	54
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	55
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	55
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	56
5.4.	Komentarz Agencji .....	56
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>58</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	58
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy .....	58
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	58
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	62
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy .....	62
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	63
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	65
6.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>7.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>67</b>
<b>8.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>69</b>
<b>9.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>73</b>
<b>10.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>74</b>
<b>11.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>79</b>
<b>12.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>81</b>
<b>13.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>83</b>

# 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.11.2024 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3290.2024.15.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Vyepti (eptinezumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 ml, GTIN: 05702150155733
- Wnioskowane wskazanie:  
w ramach programu lekowego: B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43).

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK     NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu zdrowotnego

Podmiot odpowiedzialny

H. Lundbeck A/S

Ottiliavej 9

2500 Valby

Dania

Wnioskodawca

Lundberck Poland Sp. z o.o.

ul. Marszałkowska 142

00-061 Warszawa

Polska



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.11.2024 r. znak PLR.4500.3290.2024.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 08.11.2024 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie w przedmiocie o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto:

- Vyepti (eptinezumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 ml, GTIN: 05702150155733,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.12.2024 r., znak OT.423.1.74.2024.4.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.01.2025 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Analiza kliniczna dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Analiza ekonomiczna dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Analiza wpływu na budżet dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych. Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.74.2024.4.KO, [REDACTED]

### 3. Problem decyzyjny

#### 3.1. Technologia wnioskowana

##### 3.1.1. Informacje podstawowe

##### 3.1.2. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Vyepti, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, każda fiolka koncentratu zawiera 100 mg eptinezumabu na 1 ml
<b>Kod ATC</b>	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny ( <i>ang. calcitonin gene-related peptide</i> , CGRP), kod ATC: N02CD05
<b>Substancja czynna</b>	Eptinezumab
<b>Droga podania</b>	Podanie dożylnie wyłącznie po rozcieńczeniu
<b>Dawkowanie zgodne z ChPL</b>	Zalecana dawka wynosi 100 mg podawana w postaci infuzji dożylnej co 12 tygodni. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg podawanej w infuzji dożylnej co 12 tygodni. Potrzebę zwiększania dawki należy ocenić w ciągu 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Zmieniając dawkowanie, pierwszą dawkę nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania Ogólne korzyści i celowość kontynuacji leczenia należy ocenić po 6 miesiącach od rozpoczęcia terapii. Wszelkie dalsze decyzje co do kontynuacji leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</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. Eptinezumab hamuje zapalenie neurogenne i rozszerzenie naczyń, w których pośredniczą $\alpha$ - i $\beta$ -CGRP. Eptinezumab jest wysoce selektywny (> 100 000 razy w porównaniu z pokrewnymi neuropeptydami amyliną, kalcytoniną, adrenomeduliną i intermedyną).
<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	Program lekowy B.133: „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Pacjenci, którzy ukończyli 18 r. życia;</li> <li>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 (<i>ang. International Classification of Headache Disorder</i>, ICHD);</li> <li>3) Minimum 2 udokumentowane próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: <ol style="list-style-type: none"> <li>a) Topiramate – stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 100 mg – 200 mg na dobę (zgodne z ChPL),</li> <li>b) Kwas walproinowy lub jego pochodne – stosowany przez okres nie krótszy niż 3 miesiące w dawce 500 – 1500 mg na dobę,</li> <li>c) 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 ChPL; Nieskuteczność definiowana jest jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości sprzed rozpoczęcia leczenia</li> </ol> </li> <li>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%) albo</li> </ol>

	<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 Charakterystyką Produktu Leczniczego</p> <p>albo</p> <p>przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej A zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego;</p> <p>5) brak wcześniejszego leczenia lekami anti-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 Charakterystykach Produktu Leczniczego;</p> <p>7) pisemna zgoda pacjenta na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu leku anti-CGRP.</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>
<b>Kryteria ponownej kwalifikacji programu do</b>	<p>Pacjent do programu lekowego może być ponownie zakwalifikowany tylko jeden raz.</p> <p>2.1. Po zakończeniu leczenia lekiem anti-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 ponownym podawaniu leku anti-CGRP.</p> <p>U chorych u których nie dochodzi do w/w sytuacji w czasie roku obserwacji – udział w programie lekowym ulega zakończeniu.</p>
<b>Czas trwania leczenia w programie</b>	<p>3.2. W II linii leczenia okres podawania eptinezumabem albo 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> <p>- 50% liczby dni z bólem głowy w miesiącu, w stosunku do wartości początkowej.</p> <p>Brak odpowiedzi na leczenie powoduje wyłączenie pacjenta z programu.</p> <p>W przypadku nietolerancji zastosowanego leku anti-CGRP (zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego) istnieje możliwość zmiany leku na inny wymieniony w programie lek anti-CGRP. Zmiany można dokonać nie później niż do 12 tygodni od rozpoczęcia leczenia lekiem anti-CGRP.</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 anti-CGRP.</p>
<b>Dawkowanie w programie</b>	100 mg eptinezumabu podane w infuzji dożylniej co 12 tygodni

Zródło: ChPL Vyepti, wnioskowany program lekowy

### 3.1.2.1. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 24.01.2022 r. FDA: 21.02.2020 r.
<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>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie 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.
---------------------------------------	--

Źródło: ChPL Vyepti

### 3.1.2.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Vyepti (eptinezumab) nie podlegał dotychczas ocenie AOTMiT.

Niemniej, we wskazaniu leczenia migreny przewlekłej ocenie Agencji 2-krotnie podlegała toksyna botulinowa typu A (Botox)<sup>34</sup>, 2-krotnie erenumab (Aimovig)<sup>56</sup>, 2-krotnie galcanezumab (Emgality)<sup>78</sup> oraz 2-krotnie fremanezumab (Ajovy)<sup>910</sup>.

### 3.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.3.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	[REDACTED]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	W ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Nowa grupa limitowa
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	[REDACTED]

#### 3.1.3.2. Ocena analityków Agencji

##### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, produkt leczniczy Vyepti jest wskazany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których ataki migreny występują co najmniej przed 4 dni w miesiącu.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym jest zawężone w stosunku do wskazania rejestracyjnego eptinezumabu. Zgodnie z treścią proponowanego programu lekowego wskazanie refundacyjne miałyby dotyczyć stosowania w profilaktyce migreny przewlekłej u dorosłych, u których ból głowy występuje co najmniej 15 dni, przez co najmniej 4 miesiące, z których co najmniej 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny według ICHD (*International Classification of Headache Disorders*).

##### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją leku Vypeti będzie on dostępny bezpłatnie w ramach programu lekowego.

<sup>3</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-337-2013/337-2013-zlc-1>

<sup>4</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7343-53-2021-zlc>

<sup>5</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6663-70-2020-zlc>

<sup>6</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7570-159-2021-zlc>

<sup>7</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6876-169-2020-zlc>

<sup>8</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7570-159-2021-zlc>

<sup>9</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6247-188-2019-zlc>

<sup>10</sup> <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6798-135-2020-zlc>

## Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem produkt leczniczy Vyepti ma być refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Przyjęte założenie zdaniem analityków Agencji jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

## Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto produktu leczniczego Vypeti na poziomie

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

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

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

Źródło: Szczeklik 2018, raport nr. OT.4231.12.2021

### Klasyfikacja

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:

Tabela 4. Klasyfikacja rodzajów migreny według ICHD-3

Rodzaj migreny	Definicja
<b>Migrena bez aury</b>	A. Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D B. Ból głowy trwający 4-72 h (nieleczony lub leczony nieskutecznie) C. Ból głowy posiada co najmniej 2 z poniższych cech: 1. jednostronny 2. pulsujący 3. o umiarkowanej lub silnej intensywności 4. pogarsza się lub uniemożliwia wykonywanie rutynowej aktywności fizycznej D. Podczas bólu występuje co najmniej 1 z poniższych objawów: 1. nudności i/lub wymioty 2. nadwrażliwość na światło lub dźwięki E. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3
<b>Migrena z aurą</b>	A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C: B. Występuje co najmniej 1 z poniższych odwracalnych objawów aury: 1. zaburzenia wzroku 2. zaburzenia czucia 3. zaburzenia mowy i/lub językowe 4. zaburzenia ruchowe 5. zaburzenia pnia mózgu 6. zaburzenia siatkówki C. Występują co najmniej 3 z poniższych cech: 1. minimum jeden objaw aury narastający przez minimum 5 minut 2. 2 lub więcej objawów aury następujące po sobie 3. każdy z objawów aury trwa 5-60 minut 4. minimum 1 objaw aury występuje jednostronnie 5. minimum 1 objaw ma charakter wytwórczy 6. aurze towarzyszy ból głowy lub ból występuje w ciągu 60 minut po objawach aury

	D. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3
<b>Migrena przewlekła</b>	<p>A. Ból głowy (typu migrenowego lub napięciowego) występujący przez <math>\geq 15</math> dni/mies. przez <math>&gt;3</math> mies. i spełniający kryteria B i C:</p> <p>B. Występujący u pacjenta, u którego wystąpiło najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D dla rozpoznania migreny bez aury lub B-C dla rozpoznania migreny z aurą</p> <p>C. ból trwający <math>\geq 8</math> dni/mies. przez <math>&gt;3</math> mies. i spełniający którekolwiek z poniższych:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. kryteria C-D dla rozpoznania migreny bez aury</li> <li>2. kryteria B-C dla rozpoznania migreny z aurą</li> <li>3. rozpoznany przez pacjenta jako ból migrenowy w momencie jego rozpoczęcia oraz ustępujący pod wpływem zastosowania tryptanów lub pochodnych sporyszu</li> </ol> <p>D. Nie uzyskano danych wskazujących na inne rozpoznanie wg ICHD-3</p>

Źródło: ICHD-3

## Epidemiologia

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 tendencję 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 aż u 90% chorych pierwszy napad pojawia się przed 40 rokiem życia, a najczęściej przed 35 r.ż.

Źródło: *Stępień 2019, APD wnioskodawcy.*

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

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

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.

Źródło: *Stępień 2019*

W publikacji NIZP-PZH 2019 wskazuje się, że występowanie migreny przewlekłej w populacji ogólnej zawiera się w przedziale 0,9-2,2%.

Źródło: *NIZP-PZH 2019*

## Etiologia i patogeneza

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

Migrenę przewlekłą klasyfikuje się jako powikłanie migreny, ponieważ zazwyczaj rozwija się z migreny epizodycznej (najczęściej z migreny bez aury). Czynniki sprzyjającymi transformacji migreny epizodycznej w przewlekłą są najprawdopodobniej: uraz głowy lub szyi, grypa i inne zakażenia, aseptyczne zapalenie opon



mózgowo-rdzeniowych, zabieg chirurgiczny, punkcja lędźwiowa z następczym popunkcyjnym bólem głowy spowodowanym niskim ciśnieniem płynu mózgowo-rdzeniowego, znieczulenie nadoponowe, mielografia, sytuacje stresowe, problemy psychologiczne, depresja, przypuszczalnie także nadciśnienie tętnicze i menopauza.

Źródło: Szczeklik 2018, raport nr. OT.4231.12.2021

### Rokowanie

W większości przypadków migrena jest chorobą trwającą przez całe życie, a jej całkowite wyleczenie nie jest możliwe, przy czym zdarzają się dłuższe okresy remisji. Transformacja migreny przewlekłej w postać epizodyczną następuje u 26–70%. U niektórych chorych migrena może samoistnie całkowicie ustąpić, a najczęściej dotyczy to pacjentek w okresie menopauzy. Migrena należy do grona schorzeń niezagrażających życiu i niepowodujących trwałego kalectwa. Wyjątek stanowią jedynie kobiety z migreną z aurą, przyjmujące jednocześnie dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia udaru mózgu, mogącego prowadzić do zgonu lub trwałego uszczerbku neurologicznego. Migrena jest jednak chorobą silnie pogarszającą komfort i jakość życia, natomiast jej prawidłowe leczenie, mające na celu zmniejszenie częstości i nasilenia napadów, umożliwi choremu prowadzenie względnie normalnego trybu życia. Należy jednak zauważyć, iż większość polskich pacjentów nie korzysta ze stałej i specjalistycznej opieki lekarskiej, co negatywnie wpływa na jakość i skuteczność ich leczenia. W szczególności może to prowadzić do nadużywania przez pacjentów doraźnych leków przeciwbólowych i występowania polekowego bólu głowy, definiowanego jako występowanie bólu głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, co związane jest z regularnym używaniem środków przeciwbólowych przez dłużej niż 3 mies. (NLPZ:  $\geq 15$  dni/mies. i/lub tryptany, opioidy, pochodne sporyszu:  $\geq 10$  dni/mies.)

Źródło: Stępień 2019, Roźniecki 2020, Dodick 2019, raport nr. OT.4231.12.2021

## 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

### Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem wykorzystano trzy opinie eksperckie: prof. Izabeli Domitrz – Członka Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, prof. Aliny Kułakowskiej – Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, prof. Adama Stępnia – Kierownika Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON.

Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON
Migrena przewlekła	Obecna liczba chorych w Polsce	1,5 – 2% jw. Czyli 300-400 tys., Ale prawidłowo zdiagnozowanych jest około 50%, czyli 200 tys., z których 25% jest kwalifikowana do leczenia profilaktycznego	200-300 tys.	Ok. 50-60 000
	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby po objęciu jej refundacją	4 tys.	1-2% czyli 3-4 tys.	Ok. 200 osób rocznie
Pacjenci kwalifikujący się do leczenia inhibitorami anty-CGRP w ramach programu lekowego	Obecna liczba chorych w Polsce	około 50% powyższych pacjentów, czyli 25-55 lat – około 25 tys.	10-12 tys.	Ok. 1 500

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON
„Leczenie migreny przewlekłej i migreny epizodycznej z częstymi napadami (ICD-10: G43)”*	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby po objęciu jej refundacją	Okolo 50%	50%	Ok. 500

\*dorośli pacjenci chorzy na migrenę przewlekłą, po minimum 2 udokumentowanych próbach leczenia profilaktycznego (topiramatem, kwasem walproinowym lub jego pochodne, amitryptylina) lub w przypadku przeciwwskazań do stosowania lub w przypadku braku tolerancji wyżej wymienionych leków; udokumentowany brak odpowiedzi na leczenie po 3 pierwszych podaniach toksyny botulinowej albo nietolerancja/przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej

#### Dane NFZ

Według danych NFZ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G43 – migrena wyniosła w latach 2022-2023 odpowiednio 141 177 w 2022 r., 162 492 w 2023 r. oraz 116 242 w pierwszej połowie 2024 r.

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem G43 oraz leczonych w programie B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)” poszczególnymi substancjami w latach 2022 – 2024 w oparciu o dane NFZ.

Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 6. Liczebność populacji wg danych NFZ – liczba pacjentów leczonych w programie lekowym B.133 z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G43**

Rok	Populacja pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współistniejącym ICD-10: G43	Populacja pacjentów leczonych w PL B.133		
		toksyną botulinową A	erenumabem	fremanezumabem
2022	141 177	114	-	-
2023	162 492	1 379	33	272
2024*	116 242	1 425	62	755

\*dane dotyczą pierwszej połowy roku

## 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG): <http://www.ptbg.pl/ptbg.php>;
- European Academy of Neurology (EAN): <https://www.ean.org/> ;
- European Federation of Neurological Societies (EFNS): <https://www.fens.org/>;
- European Federation of Neurological Association (EFNA): <https://www.efna.net/>;
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>;
- American Headache Society (AHS): <https://americanheadachesociety.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/>;



- German Migraine and Headache Society (GMHS): <https://www.dmkkg.de/>;
- German Society of Neurology (GSN): <https://dgn.org/>;
- <https://www.tripdatabase.com.>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 27.01.2025 r. wyniki ograniczono do dokumentów opublikowanych po 2019 r. ze względu na rejestrację eptinezumabu w leczeniu migreny przez FDA w dniu 21.02.2020 r.

Ogółem uwzględniono 8 opracowań wytycznych dotyczących leczenia przewlekłej migreny: PTN i PTBB 2024, IHS 2024, NICE 2023, SIGN 2023, PTBG 2020, AHS 2024, EHF 2022, GSN i GMHS 2020.

Polskie wytyczne PTN i PTBB 2024 oraz wytyczne europejskie EHF 2022 wskazują, że u osób z migreną, które wymagają leczenia profilaktycznego, przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak CGRP (w tym eptinezumab) powinny stanowić opcję leczenia pierwszego wyboru.

Wytyczne amerykańskie AHS 2024 jako opcje leczenia migreny przewlekłej z aurą lub bez aury wymieniają m.in. przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na CGRP lub jego receptor (w tym erenumab, fremenezumab, galkanezumab lub eptinezumab).

Zgodnie z międzynarodowymi wytycznymi IHS 2023 w ramach optymalnej profilaktyki migreny przewlekłej jako opcje terapeutyczne wymienia się: atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab, toksynę botulinowa i topiramat<sup>11</sup>.

W wytycznych brytyjskich NICE 2023 zaleca się zastosowanie eptinezumabu jako opcji zapobiegania migrenie u dorosłych, jeśli tylko występują u nich 4 lub więcej dni migrenowych w miesiącu i niepowodzeniu co najmniej trzech profilaktycznych terapii lekowych. Natomiast wytyczne SIGN 2023 rekomendują erenumab, framanezumab, galkanezumab i eptinezumab w profilaktycznym leczeniu pacjentów z przewlekłą migreną, którzy nie odnieśli korzyści z trzech lub więcej doustnych terapii profilaktycznych migreny.

Zalecenia PTBG 2020 wskazują na nową grupę leków anty-CGRP (w tym eptinezumab) w leczeniu profilaktycznym migreny. Wytyczne GSN i GMHS 2020 wskazują na możliwość zastosowania przeciwciał monoklonalnych, jeśli co najmniej 5 substancji, z 4 zatwierdzonych grup farmakologicznych (beta-blokery, flunaryzyna, topiramat, kwas walproinowy lub amitryptylina) nie były skuteczne, tolerowane lub istnieją przeciwwskazania do ich stosowania. Dodatkowo zaleca się stosowanie przeciwciał monoklonalnych w przypadku kiedy pacjenci nie reagowali na terapię z użyciem toksyny botulinowej A.

Zestawienie zaleceń dot. profilaktyki migreny przewlekłej wg wytycznych praktyki klinicznej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTN i PTBB 2024 (Polska)</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Brak informacji</p> <p><b>Konflikt interesów:</b> Brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie profilaktyczne migreny</u></b></p> <p><b>Uwagi ogólne</b></p> <p><i>Leczenie profilaktyczne rekomendowane jest chorym na migrenę epizodyczną z częstymi napadami (zgodnie z rekomendacjami EHF może być ono stosowane u pacjentów z MMD <math>\geq 2</math> dni, a wg AHS <math>\geq 3</math> dni/miesiąc), trwającymi powyżej 24 godzin i nieustępującymi po zastosowanym leczeniu doraźnym, a napady oddziałują negatywnie na jakość życia pacjentów i możliwość wykonywania pracy oraz chorym na migrenę przewlekłą.(...)</i></p> <p><i>Nowe leki profilaktyczne wprowadzone do leczenia migreny – gepanty i przeciwciała monoklonalne skierowanymi przeciwko receptorowi lub białku CGRP – odznaczają się wysoką skutecznością i dobrym profilem bezpieczeństwa. Leki te mogą być stosowane przez wiele miesięcy i charakteryzują się rzadko występującymi działaniami niepożądanymi. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami EHF zaleca się, aby u osób z migreną, które wymagają leczenia zapobiegawczego, zastosować przeciwciała monoklonalne anty-CGRP jako opcję leczenia pierwszego wyboru.</i></p> <p>(...)</p> <p><b>Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi i receptorami CGRP</b></p> <p><i>Przeciwciała monoklonalne skierowane są zarówno przeciwko receptorowi CGRP (erenumab), jak i przeciwko peptydowi CGRP (fremanezumab, galkanezumab, <b>eptinezumab</b>). We wszystkich badaniach rejestracyjnych wykazano ich bezpieczeństwo i wysoką skuteczność w redukcji dni z bólem głowy oraz liczby dni z migreną w miesiącu. Równocześnie chorzy przyjmowali mniej leków przeciwmigrenowych w miesiącu niż pacjenci otrzymujący placebo. Podstawową ich zaletą jest wysoka skuteczność i rzadkie stosowanie (co 4 lub co 12 tygodni), brak konieczności stopniowego zwiększania dawki, wyjątkowo dobrą tolerancję i praktycznie brak istotnych działań niepożądanych. Szybkie działanie leków już w pierwszym tygodniu od podania, wysoka skuteczność i dobra</i></p>

<sup>11</sup>Należy pamiętać, że należy unikać stosowania topiramatu u kobiet w ciąży i w wieku rozrodczym, przy braku stosowania skutecznych metod antykoncepcji

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>tolerancja stanowią istotną przewagę tej grupy leków nad dotychczas stosowanymi. Podanie przeciwciał monoklonalnych skutkuje w organizmie wytworzeniem przeciwciał przeciwelektowych, w tym neutralizujących. Z dotychczasowych badań i obserwacji wynika, że po podaniu przeciwciał monoklonalnych, skierowanych przeciwko receptorowi lub białku CGRP, wytwarzane są one rzadko i w niewielkich ilościach i nie wpływają na korzystną odpowiedź kliniczną. Leki są także skuteczne w leczeniu napadów migreny u pacjentów z zespołem CADASIL.(...)</p> <p>Po 3-6 miesiącach od pierwszego podania przeciwciał monoklonalnych powinna być dokonywana ocena skuteczności leczenia i podjęta decyzja dotycząca dalszego jego kontynuowania. (...)</p> <p>Sugerujemy rozważenie przerwy w leczeniu mAb anti-CGRP po 12-18 miesiącach ciągłego leczenia u osób z migreną epizodyczną lub przewlekłą po ustabilizowaniu się wzorca napadów i zmniejszeniu dni z bólem głowy o ponad 50% względem stanu wyjściowego.</p> <p>Aktualnie wielu autorów przyjmuje stanowisko, że leczenie należy kontynuować tak długo, jak jest potrzebne. Oceny skuteczności leczenia mAb anti-CGRP dokonuje się po 3 lub 6 miesiącach leczenia (w zależności od stosowanego leku co miesiąc lub co trzy miesiące). Sugerujemy, aby u osób z migreną, u których przerwano leczenie, wznowić je, jeśli napady migreny ponownie nasiliły się po wycofaniu leczenia. U osób z migreną i nadużywaniem leków sugerujemy przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak CGRP jako terapię pierwszego wyboru. Obecnie nie ma wystarczających dowodów dotyczących terapii łączonej przeciwciałami ukierunkowanymi na CGRP z innymi lekami stosowanymi w terapii profilaktycznej w celu poprawy wyniku klinicznego leczenia migreny.</p> <p>Przewaga leczenia migreny nowymi lekami nad wcześniej stosowanymi lekami wynika z:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ich specyficznego działania w odniesieniu do patogenezы migreny;</li> <li>2. zróżnicowanych dróg podania leków i ich czasie działania (p.o./s.c./ns/iv/);</li> <li>3. szerokiego zakresu wskazań: są skuteczne w leczeniu zarówno ME, ME z częstymi napadami, jak i MP;</li> <li>4. wysokiego wskaźnika przestrzegania zaleceń lekarzy (compliance);</li> <li>5. wysokiej adherencji leczenia - bardziej przyjaznego dla chorego, poprzez możliwość podania leku raz w miesiącu lub raz na 3 miesiące;</li> <li>6. szybko ujawniającego się, korzystnego efektu klinicznego - już po pierwszych dniach po podania leku;</li> <li>7. długotrwałego stosowania tych leków - nie wykazano występowania polekowego bólu głowy;</li> <li>8. korzystnego efektu terapeutycznego, który nie wygasa w czasie;</li> <li>9. leczenia pozbawionego istotnych działań niepożądanych - można je stosować u chorych z chorobami układu sercowo-naczyniowego [91];</li> <li>10. możliwości łączenia przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP z gepantami i innymi lekami doraźnymi lub profilaktycznymi;</li> <li>11. skuteczności nowych leków popartej licznymi badaniami EBM i RWE.</li> </ol> <p>Mając powyższe na uwadze, autorzy opracowania stoją na stanowisku, że u osób z migreną, które wymagają leczenia profilaktycznego, przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak CGRP mogą i powinny być włączone jako leczenie pierwszego wyboru. Wytyczne Europejskiej Federacji Bólu Głowy (European Headache Federation, EHF) dotyczące stosowania mAb anti-CGRP w leczeniu profilaktycznym migreny również wskazują, że leki te należy rozważać jako leczenie pierwszego wyboru. W wielu krajach decyzja taka uzależniona jest od ubezpieczenia i udowodnionego niepowodzenia leczenia innymi lekami profilaktycznymi, takimi jak toksyna botulinowa (onabotulinumtoxin A). Wytyczne te stwierdzają również, że skuteczność leczenia mAb anti-CGRP należy ocenić po co najmniej trzech miesiącach leczenia, a w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi odpowiednia może być zmiana jednego leku na inny. Zaktualizowane oświadczenie konsensusu Amerykańskiego Towarzystwa Bólu Głowy (American Headache Society, AHS) stwierdza, że połączenie leków mAb anti-CGRP i onabotulinumtoxin A u osób chorujących na migrenę jest prawdopodobnie skuteczne. Z naszego doświadczenia wynika, że należy rozważyć skojarzoną terapię zapobiegawczą u osób z utrzymującą się migreną i niepełnosprawnością utrzymującą się na jednym stosowanym leczeniu profilaktycznym. Dotyczy to osób doświadczających <math>\geq 4</math> MMD i z co najmniej umiarkowaną niepełnosprawnością (niepełnosprawność migrenowa oceniana <math>\geq 11</math> pkt w skali MIDAS, test wpływu bólu głowy (Headache Impact Test) <math>&gt; 50</math> lub mają <math>\geq 8</math> MMD. Mamy świadomość, że leczenie kombinacjami leków nie zostały ocenione pod kątem wysokiej jakości danych w kontrolowanych badaniach, a stosowanie topiramatu może być utrudnione ze względu na ogólnoustrojowe działania niepożądane, bezpieczeństwo (np. teratogenność) i z uwagi na tolerancję leczenia. Podejmując decyzję o terapii łączonej, korzystne wydaje się wybieranie leków ukierunkowanych na odmienne mechanizmy działania i zwiększenia potencjału efektów synergistycznych/addytywnych, np. łącząc mAb anti-CGRP z toksyną onabotulinową A. W piśmiennictwie istnieje szereg doniesień potwierdzających takie podejście do leczenia chorych na migrenę przewlekłą.</p> <p>(...)</p> <p><u>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTBG 2020 (Polska)</b>  <b>Źródło finansowania:</b>            Brak informacji</p> <p><b>Konflikt interesów:</b>            Brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie migreny przewlekłej</u></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. Nową grupą leków są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi dla CGRP (erenumab dostępny w Polsce – 70 lub 140 mg podskórnie 1x 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> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>AHS 2024 (Stany Zjednoczone)</b>  <b>Źródło finansowania:</b>            Brak</p> <p><b>Konflikt interesów:</b>            Niektórzy autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b>Aktualizacja rekomendacji dotyczących zapobiegania migrenie</b></p> <p><b><u>W przypadku migreny epizodycznej z aurą lub bez aury (4-14 MMDs) na podstawie ICHD-3 z co najmniej umiarkowaną niepełnosprawnością (MIDAS <math>\geq</math>11 lub HIT-6 <math>&gt;</math>50)</u></b></p> <p>Rozważane leczenie obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Topiramatu</li> <li>2) Walproinian sodu / kwas walproinowy</li> <li>3) Beta-blokery: metopranolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>4) Kandesartan</li> <li>5) Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, nortryptylina</li> <li>6) Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna, duloksetyna</li> <li>7) Inne metody leczenia na poziomie A lub B (ustalona skuteczność lub prawdopodobna skuteczność) zgodnie ze schematem klasyfikacji dowodów AAN.</li> <li>8) Przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na CGRP lub jego receptor, w tym erenumab, fremenezumab, galkanezumab lub <b>eptinezumab</b></li> <li>9) Gepanty, w tym atogepanty i remegepanty</li> </ol> <p><b><u>W przypadku migreny przewlekłej z aurą lub bez aury (<math>\geq</math>15 MHDs) na podstawie ICHD-3</u></b></p> <p>Rozważane leczenie obejmuje:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Topiramatu</li> <li>2) Walproinian sodu / kwas walproinowy</li> <li>3) Beta-blokery: metopranolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>4) Kandesartan</li> <li>5) Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, nortryptylina</li> <li>6) Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna, duloksetyna</li> <li>7) Inne metody leczenia na poziomie A lub B (ustalona skuteczność lub prawdopodobna skuteczność) zgodnie ze schematem klasyfikacji dowodów AAN.</li> <li>8) Toksyna botulinowa A</li> <li>9) Przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na CGRP lub jego receptor, w tym erenumab, fremenezumab, galkanezumab lub <b>eptinezumab</b></li> <li>10) Gepanty, w tym atogepanty i remegepanty</li> </ol>
<p><b>IHS 2024 (Międzynarodowe)</b>  <b>Źródło finansowania:</b>            Brak finansowania zewnętrznego</p> <p><b>Konflikt interesów:</b>            Niektórzy autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><b><u>Opcje terapeutyczne w profilaktyce migreny przewlekłej</u></b></p> <p>- Optymalny poziom leczenia: sugeruje się stosowanie następujących opcji terapeutycznych: atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab, toksyna botulinowa i topiramatu</p> <p>Należy pamiętać, że należy unikać stosowania topiramatu u kobiet w ciąży i w wieku rozrodczym, przy braku stosowania skutecznych metod antykoncepcji.</p> <p>- Niezbędny/podstawowy poziom leczenia: topiramatu (z wyjątkiem u kobiet w ciąży i kobiet w wieku rozrodczym, przy braku stosowania skutecznych metod antykoncepcji). W przypadku nietolerancji, braku skuteczności lub przeciwwskazań do stosowania topiramatu opcje terapeutyczne stanowią amitryptylina, beta-blokery i walproiniany.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NICE 2023</b> <b>(Wielka Brytania)</b> <b>Źródło finansowania:</b> Brak informacji <b>Konflikt interesów:</b> Brak informacji</p>	<p><b><u>Eptinezumab w profilaktyce migreny</u></b></p> <p>Eptinezumab jest zalecany jako opcja zapobiegania migrenie u dorosłych, jeśli tylko:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Występują u nich 4 lub więcej dni migrenowych w miesiącu,</li> <li>• Niepowodzeniu co najmniej 3 profilaktycznych terapii lekowych</li> </ul> <p>Należy przerwać leczenie eptinezumabem po 12 tygodniach, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku migreny epizodycznej (mniej niż 15 dni z bólem głowy w miesiącu) częstotliwość nie zmniejsza się o co najmniej 50%</li> <li>• W przypadku migreny przewlekłej (15 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu, z których co najmniej 8 ma cechy migreny) częstotliwość nie zmniejsza się o co najmniej 30%.</li> </ul> <p>W przypadku, kiedy lekarze rozważają eptinezumab jako jedną z wielu metod leczenia osób z migreną (w tym erenumab, fremanezumab, galkanezumab), należy wspólnie omówić zalety i wady dostępnych metod leczenia. W przypadku, jeżeli więcej niż 1 terapia jest odpowiednia, należy wybrać najtańszą. Należy wziąć pod uwagę koszty podania leku, dawki, cenę za dawkę.</p> <p><i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i></p>
<p><b>SIGN 2023</b> <b>wer. 155</b> <b>(Szkocja)</b> <b>Źródło finansowania:</b> Brak informacji <b>Konflikt interesów:</b> Brak informacji</p>	<p><b><u>Leczenie profilaktyczne migreny:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Propranolol (80-160 mg dziennie) jest rekomendowany jako pierwsza linia leczenia u chorych na migrenę epizodyczną lub przewlekłą.</li> <li>• (...)Topiramate (50-100 mg dziennie) jest rekomendowany jako leczenie profilaktyczne u pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą.</li> <li>• Amitriptylina (25-150 mg na noc) powinna być rozważana jako leczenie profilaktyczne u pacjentów z epizodyczną lub przewlekłą migreną. W przypadku pacjentów, którzy nie tolerują amitriptyliny, należy rozważyć trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne.</li> <li>• Kandesartan (16 mg na dobę) może być rozważany jako leczenie profilaktyczne u pacjentów z epizodyczną lub przewlekłą migreną.</li> <li>• (...)Walproinian sodu (400-1500 mg na dobę) może być rozważany jako leczenie profilaktyczne u pacjentów w wieku 55 lat i starszych z epizodyczną lub przewlekłą migreną.</li> <li>• Flunaryzynę (10 mg na dobę) należy rozważyć jako leczenie profilaktyczne u pacjentów z epizodyczną lub przewlekłą migreną.</li> <li>• Gabapentyna nie powinna być rozważana jako leczenie profilaktyczne u pacjentów z epizodyczną lub przewlekłą migreną.</li> <li>• Toksyna botulinowa A nie jest zalecana jako profilaktyczne leczenie u pacjentów z epizodyczną migreną</li> <li>• Toksyna botulinowa A jest zalecana do profilaktycznego leczenia pacjentów z przewlekłą migreną w przypadku, po niepowodzeniu trzech lub więcej doustnych terapii zastosowanych w profilaktyce migreny.</li> <li>• Erenumab, fremanezumab, galkanezumab i <b>eptinezumab</b> są zalecane w profilaktycznym leczeniu pacjentów z przewlekłą migreną, po niepowodzeniu trzech lub więcej doustnych terapii zastosowanych w profilaktyce migreny.</li> <li>• Framanezumab, galkanezumab i eptinezumab mogą być rozważane w leczeniu profilaktycznym pacjentów z epizodyczną migreną, po niepowodzeniu trzech lub więcej doustnych terapii zastosowanych w profilaktyce migreny.</li> <li>• Frowatryptan (2,5 mg dwa razy na dobę) należy rozważyć jako leczenie profilaktyczne u kobiet z migreną okołomiesiączkową od dwóch do trzech dni po rozpoczęciu krwawienia.</li> <li>• Zolmitryptan (2,5 mg trzy razy na dobę) lub naratryptan (2,5 mg dwa razy na dobę) można rozważyć jako alternatywy dla frowatryptanu jako leczenie profilaktyczne u kobiet z migreną okołomiesiączkową od dwóch do trzech dni po rozpoczęciu krwawienia.</li> </ul> <p><i>Jakość dowodów:</i></p> <p>1++ Wysokiej jakości metaanalizy, przeglądy systematyczne badań RCT lub badania RCT o bardzo niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego</p> <p>1+ Dobrze przeprowadzone metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o niskim ryzyku popełnienia błędu systematycznego</p> <p>1- Metaanalizy, przeglądy systematyczne lub RCT o wysokim ryzyku popełnienia błędu systematycznego</p> <p>2++ Wysokiej jakości przeglądy systematyczne RCT lub badań kohortowych o bardzo niskim ryzyku zakłóceń lub stronniczości i wysokim prawdopodobieństwie związku przyczynowo skutkowego</p> <p>2+ Dobrze przeprowadzone badania RCT lub kohortowe o niskim ryzyku zakłóceń lub stronniczości i umiarkowanym prawdopodobieństwie związku przyczynowo skutkowego.</p> <p>2- Badania typu case-control lub kohortowe o wysokim ryzyku wystąpienia zakłóceń lub stronniczości i znacznym ryzyku, że związek nie jest przyczynowo skutkowy.</p> <p>3 Badania nieanalityczne, np. opisy przypadków, serie przypadków</p> <p>4 Opinia eksperta</p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• w przypadku „silnych” zaleceń dotyczących interwencji, które „powinny” być stosowane, grupa opracowująca wytyczne jest pewna, że interwencja (lub interwencje) przyniosą więcej korzyści niż szkód.</li> <li>• W przypadku „silnych” zaleceń dotyczących interwencji, które „nie powinny” być stosowane, grupa opracowująca wytyczne jest pewna, że interwencja (lub interwencje) przyniesie więcej szkód niż pożytku.</li> <li>• W przypadku zaleceń „warunkowych” dotyczących interwencji, które należy „rozważyć” grupa opracowująca wytyczne jest przekonana, że interwencja przyniesie więcej korzyści niż szkód dla większości pacjentów. Wybór interwencji jest zatem bardziej prawdopodobny w zależności od wartości i preferencji danej osoby, a zatem pracownik ochrony zdrowia powinien poświęcić więcej czasu na omówienie opcji z pacjentem.</li> </ul>
<p><b>EHF 2022</b> <b>(Europejskie)</b> <b>(aktualizacja z 2019 r.)</b> <b>Źródło finansowania:</b> Brak informacji <b>Konflikt interesów:</b> Brak informacji</p>	<p><b>Podsumowanie rekomendacji opartych na dowodach:</b> <b>U osób z przewlekłą migreną zalecamy (jako leczenie profilaktyczne):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Eptinezumab: 100 mg i 300 mg (q) (wysoka, silna)</b></li> <li>• Erenumab: 70 mg (m) (wysoka, silna)</li> <li>• Erenumab: 140 mg (m) (umiarkowana, silna)</li> <li>• Fremanezumab: 225 mg (m) (umiarkowana, silna)</li> <li>• Fremanezumab: 675 mg (q) (wysoka, silna)</li> <li>• Galkanezumab: 120 mg (m) + 240 mg (ld) (wysoka, silna)</li> </ul> <p>U osób z epizodyczną lub przewlekłą migreną jako leczenie zapobiegawcze zalecamy erenumab zamiast topiramatu ze względu na lepszą tolerancję. (niska, silna)</p> <p><b>Konsensus ekspercki:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacjentom cierpiącym na migrenę wymagających leczenia profilaktycznego sugerujemy włączenie przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP jako opcję leczenia pierwszego rzutu.</li> <li>• W przypadku pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą nie ma wystarczających dowodów, pozwalających ocenić poprawę kliniczną migreny przez łączenie przeciwciał anti-CGRP z innymi środkami zapobiegawczymi.</li> <li>• Pacjentom cierpiącym na migrenę epizodyczną lub przewlekłą, które rozpoczynają nowe leczenie anti-CGRP sugerujemy ocenę skuteczności po co najmniej 3 kolejnych miesiącach leczenia.</li> <li>• W przypadku pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą sugerujemy rozważenie przerwy w leczeniu anti-CGRP 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, którzy nadużywają leków sugerujemy podanie anti-CGRP.</li> <li>• W przypadku pacjentów z migreną z niewystarczającą odpowiedzią na jedno przeciwciało anti-CGRP nie ma wystarczających dowodów na potencjalne korzyści ze zmiany przeciwciał, niemniej zmiana może stanowić opcję.</li> </ul> <p>Sugeruje się unikanie przeciwciał anti-CGRP kobietom w ciąży lub karmiącym piersią. Sugerujemy ostrożność i podejmowanie decyzji indywidualnie dla każdego przypadku obecności choroby naczyń lub czynników ryzyka zjawiska Raynauda. Sugerujemy ostrożność w stosowaniu erenumabu u osób z migreną i ciężkimi zaparciami.</p> <p><b>Jakość dowodów:</b> <i>Wysoka – jesteśmy bardzo pewni, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu</i> <i>Umiarkowana – jesteśmy umiarkowanie pewni oszacowania efektu: prawdziwy efekt jest prawdopodobnie zbliżony do oszacowania efektu, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco inny</i> <i>Niska – nasze zaufanie do szacowania efektów jest ograniczone: prawdziwy efekt może znacznie różnić się od oszacowanie efektu.</i></p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> <i>Silna – panel jest przekonany, że pożądane skutki przestrzegania zalecenia przeważają nad skutkami niepożądanymi</i> <i>Słaba – panel stwierdza, że pożądane skutki przestrzegania zalecenia prawdopodobnie przeważają nad skutkami niepożądanymi, ale nie jest tego pewien</i> (m) – miesięcznie, (q) – kwartalnie, (ld) – dawka nasycająca</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>GSN i GMHS 2020</b>  <b>Dodatek do wytycznych z 2019 r. (Niemcy)</b>  <b>Źródło finansowania:</b>            Brak  <b>Konflikt interesów:</b>            Brak</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (eptinezumab, fremanezumab i galkanezumab) lub receptor CGRP (erenumab) są skuteczniejsze od placebo w zapobieganiu przewlekłej migreny. Zmniejszenie liczby dni migreny w miesiącu w przypadku migreny przewlekłej wynosi od 4,3 do 6,6 dnia. Wskaźnik 50% odpowiedzi po 3 miesiącach wynosi od 27 do 57%. Wskaźnik 50% odpowiedzi dla placebo wynosi między 15 a 40%. Skuteczność wykazano również u pacjentów z przewlekłą migreną, którzy nadużywają leków. Nie przeprowadzono bezpośredniego porównania przeciwciał monoklonalnych, ani porównania z tradycyjnymi lekami zapobiegającymi migrenie.</li> <li>Przeciwciała monoklonalne są zatwierdzone w Niemczech do leczenia migreny z co najmniej czterema dniami migrenowymi w miesiącu. Zgodnie z decyzją GBA stosowanie jest zalecane u pacjentów z migreną epizodyczną, jeśli co najmniej 5 substancji, z 4 zatwierdzonych grup farmakologicznych, takich jak beta-blokery (metoprolol lub propranolol), flunaryzyna, topiramata, kwas walproinowy lub amitryptylina nie były skuteczne, tolerowane lub istnieją przeciwwskazania lub ostrzeżenia dotyczące ich stosowania. W odniesieniu do pacjentów z przewlekłą migreną zaleca się stosowanie przeciwciał monoklonalnych, w przypadku kiedy pacjenci nie reagowali oni dodatkowo na terapię z użyciem toksyny botulinowej A.</li> <li>W przypadku migreny epizodycznej i przewlekłej sukces leczenia definiuje się jako zmniejszenie średniej miesięcznej liczby dni z bólem głowy o 50% lub więcej przez co najmniej 3 miesiące w porównaniu z okresem przed leczeniem (zalecane jest prowadzenie dzienniczka). Zmniejszenie wyniku w skali MIDAS o 30% dla osób z wartościami wyjściowymi powyżej 20. Zmniejszenie wyniku w 6-punktowych teście bólu głowy (HIT-6) o co najmniej 6 punktów.</li> <li>Terapia powinna być początkowo prowadzona przez 3 miesiące. W przypadku braku zadowalającego efektu terapia zostanie przerwana. Jeśli terapia jest skuteczna, przerwanie należy rozważyć po 6-9 miesiącach, aby sprawdzić czy terapia jest nadal konieczna.</li> <li>Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP lub receptor CGRP nie powinny być stosowane u kobiet w ciąży i w okresie laktacji. Nie należy ich stosować u kobiet, które nie stosują antykoncepcji lub stosują ją w niewystarczający sposób. Ponadto, nie powinny być stosowane u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca, udarem niedokrwiennym, krwotokiem podpajęczynówkowym lub krwotokiem odwodowym. Przeciwciał monoklonalnych nie należy stosować u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, POChP, nadciśnieniem płucnym, zespołem Raynauda, zaburzeniami gojenia się ran.</li> </ul> <p><b>Jakość dowodów i siła rekomendacji: nie podano</b></p>

Skróty: AAN -American Academy of Neurology; CGRP – petyd związany z genem kalcytoniny (ang.calcitonin gene-related peptide); GBA Gemeinsamer Bundesausschuss; HIT-6 – 6 punktowy test bólu głowy (ang.six-item Headache ImpactTest); ICHD-3 – międzynarodowa klasyfikacja bólu głowy(ang. International Classification of Headache Disorders), thirdedition; MMDs/MHDs – dni migrenowe/z bólem głowy w miesiącu (ang. monthly migraine/headache days); MIDAS – skala oceny niepełnosprawności w migrenie (ang. Migraine Disability Assessment Scale), POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; RCT – randomizowane badanie kontrolne

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 10 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano 3 odpowiedzi. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje zawarto w poniższych tabelach.

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert		Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON
Czy objęcie refundacją eptinezumabu może wpłynąć na wzrost liczby pacjentów kwalifikujących się do programu B.133. np. ze względu na wprowadzenie dostępu do inhibitora anti-CGRP w podaniu dożylnym?		Nie – jedynie wśród pacjentów kwalifikujących się do leków anti-CGRP wyłoni się grupę najczęściej chorujących i kwalifikujących się do podania dożylnego w warunkach hospitalizacji jednego dnia.	Nie	Uważam, że nie !
Odsetek pacjentów stosujących po objęciu refundacją eptinezumabu (przejęcie rynku przez eptinezumab)	erenumab	Przy braku leku (jak było przez kilka miesięcy w 2024) 100%	5% (ale aktualnie jest problem z dostępnością leku)	-
	fremanezumab	Zależy od zapisu programu – przy dotychczasowym – ok. 50%, ale przy możliwości zamiany leków przy nieskuteczności prawdopodobny mniejszy odsetek.	50%	5%
Istotny klinicznie punkt końcowy		<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba dni w miesiącu z bólem głowy</li> <li>Liczba dni w miesiącu z migreną</li> <li>Liczba dni w miesiącu przyjmowania leków p-bólowych/p-migrenowych</li> <li>Liczba dni w miesiącu absencji w pracy/uczelni/szkole z powodu bólu głowy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Liczba dni z bólem głowy w miesiącu</li> <li>Liczba dni z bólem migrenowym głowy w miesiącu</li> <li>Liczba dni z przyjmowaniem leków przeciwbólowych (przerywających napad bólu) w miesiącu</li> <li>Liczba dni absencji w pracy z powodu bólu głowy w miesiącu</li> </ul>	-
Minimalna różnica odczuwalna przez chorego		Każda różnica, która wpływa na poprawę jakości życia pacjenta, ale przyjęcie 30% w każdym punkcie może być optymalne	Każda redukcja parametrów z poprzedniej kolumny, która poprawia jakość życia chorego. Jednakże obiektywnie należy przyjąć, że jest to redukcja w/w parametrów o 30-50%.	Lek będzie stosowany w warunkach sali podań leków dożylnych, co prawda raz na kwartał, rzadko ale jednak mogą pojawić się reakcje uczuleniowe po wlewie dożylnym, zatem postać leku jest mniej zachęcająca dla pacjenta niż podanie podskórne fremenezumabu

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON
Czy efektywność kliniczną fremanezumabu, erenumabu oraz eptinezumabu można uznać za porównywalną?	Tak	Tak	Tak, nie ma badań wskazujących na przewagę jednego przeciwciała monoklonalnego anty-CGRP (m-Ab) ponad inne. Ostatnio opublikowane badanie nie wskazuje także na występowanie różnicy w skuteczności przy zamianie jednego leku na inny po nieskuteczności pierwszego mAb generalnie, choć są pojedynczy pacjenci wykazujący taką korzyść – przyczyna tego pozostaje niejasna.
Czy dożylny sposób podania eptinezumabu może stanowić wartość dodaną względem obecnie refundowanych leków?	Tak	Tak: <ul style="list-style-type: none"> <li>W przypadku pacjentów ze złą tolerancją podań podskórnych (reakcja w miejscu podania),</li> <li>W przypadku pacjentów, dla których problemem jest częstsze podawanie leków (co 4 tyg.)</li> </ul>	Nie sędzę, podanie dożylnie we wlewie jest mniej zachęcające dla pacjenta niż podanie podskórne
Zgodnie z kryteriami programu lekowego dawka eptinezumabu wynosi 100 mg co 12 tyg. Przy czym zgodnie z ChPL niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg. Jakiego odsetka pacjentów i jakiej sytuacji klinicznej dotyczy potencjalny wzrost dawkowania leku?	Pacjenci z nieskutecznością po innych lekach anty-CGRP i eptinezumabu w dawce 100 mg.	Odsetek jest trudny do oszacowania, ale można przyjąć, że byłoby to 50-100% chorych, u których dawka 100 mg co 12 tyg. okazałaby się nieskuteczna- prawdopodobnie w tym przypadku zwiększano by dawkę eptinezumabu do 300 mg lub zmieniano by lek na inne przeciwciało monoklonalne.	Uważam, że ponad 50% - 70% odniesie taką korzyść co wynika z badań rejestracyjnych i publikacji (mając na uwadze także niższą skuteczność erenumabu w niższej dawce oraz po wynikach z badań rejestracyjnych)
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cena</li> <li>Nieakceptowalność dużej liczby iniekcji w przypadku leczenia toksyną botulinową</li> <li>Objawy niepożądane po lekach doustnych tradycyjnych – zła tolerancja leczenia</li> <li>Skuteczność nieprzekraczająca 50% w przypadku leków tradycyjnych</li> </ul>	Wysoka cena nowoczesnych terapii anty CGRP i ograniczona ich refundacja. Zła tolerancja przez niektórych chorych (fobia igły) dużej liczby wkluc przy podawaniu toksyny botulinowej. Niska skuteczność i liczne przeciwwskazania do stosowania leków tradycyjnych, takich jak np. walproinian, topiram, amitryptylina.	Leczenie lekami „starymi” (amitryptylina, kwas walpoinowy, topiram) poza programem jest niemniej skuteczne w leczeniu migreny przewlekłej, większość chorych nie kontynuuje leczenia dłużej niż 2-3 m-cy z powodu istotnych działań ubocznych tych leków oraz niskiej <50% skuteczności w redukcji dni z bólem głowy. Leczenia mAb anty CGRP wykazuje o ok. 20% wyższość w skuteczności ponad leki stare, ale mimo to jest ono nieskuteczne u ok. 30% chorych.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dostęp dla lekarzy specjalistów neurologów w bólach głowy – system specjalistycznych Poradni i szkoleń dla lekarzy: specjalistka pomocnicza psychologia klinicznego i wyspecjalizowanego fizjoterapeutę</li> <li>Najlepszym rozwiązaniem zgodnie z propozycją PTN – stworzenie nadrzędnych Centrów Leczenia Bólów Głowy</li> </ul>	Szersza refundacja nowoczesnych technologii terapeutycznych, takich jak przeciwciała monoklonalne inhibitory CGRP i gepanty, w tym modyfikacja programu lekowego zał.B133. Utworzenie referencyjnych centrów leczenia bólów głowy zgodnie ze strategią opracowaną przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne	Uważam, że złagodzenie kryteriów włączenia do programu np. po nieskuteczności leczenia udokumentowanej w dokumentacji medycznej (niekoniecznie wspartej dzienniczkiem pacjenta) po dwóch lekach ocenianej po 6 tygodniach leczenia jednym lekiem, oraz skrócenie konieczności leczenia toksyną botulinową do dwóch podań (!!!), a nie trzech jak dotychczas i wówczas dokonanie oceny skuteczności leczenia.



Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uwzględnienie w rozliczeniu hospitalizacji pacjentów z migreną i polekowym bólem głowy (konieczność detoksykacji)</li> <li>• Modyfikacja zapisów programu B.133 z ułatwieniem dostępu do leczenia przeciwciałami</li> </ul>	Edukacja społeczeństwa i szkolenie lekarzy POZ nt. bólów głowy.	
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prawidłowa kwalifikacja chorych – przez wyspecjalizowane ośrodki – kontynuacja szkoleń dla potencjalnych ośrodków.</li> <li>• Podawanie dożylnie implikuje potrzebę zaplecza szpitalnego, czyli najlepszy model podawania leku to jednodniowa hospitalizacji (jak np. okrelizumab w programie B.29)</li> </ul>	<p>Problem może wystąpić u pacjentów z trudnym dostępem do żył.</p> <p>Dożylna droga podania leku – lek musi być podawany przez personel medyczny w ośrodku leczącym, może to też skutkować podawaniem leku w ramach hospitalizacji.</p>	<p>Tym lekiem będą zainteresowane głównie ośrodki o dużym doświadczeniu w leczeniu chorych na migrenę przewlekłą.</p> <p>Dłuższy czas podawania leku w ośrodku i ograniczone czasowe możliwości obsługi pacjenta (wydłużenie czasu wizyty chorego w ośrodku)</p>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	Błędna kwalifikacja chorych, ale w takim przypadku nie będzie efektu leczenia, więc chory wypadnie z programu	Nie widzę ryzyka nadużyć. Istnieje ryzyko niewłaściwego zastosowania w przypadku błędnego rozpoznania migreny przewlekłej u chorego, który cierpi na inny ból głowy	Niepokojący jest wysoki odsetek chorych nieprawidłowo kwalifikowanych do programu przez lekarzy kierujących do leczenia i oceny skuteczności wcześniej stosowanych leków – opartej głównie o dzienniczek pacjenta dostarczany lekarzowi (ocena subiektywna, możliwości nieprawidłowych danych – trudno jednak zaproponować inne rozwiązanie, w badaniach klinicznych dostępny jest dzienniczek elektroniczny bez możliwości wstecznego uzupełnienia danych)
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Wszyscy pacjenci z migreną skorzystają, ale w szczególności z migreną przewlekłą oporną na dotychczasowe leczenie, ale także z migreną epizodyczną z częstymi napadami	Pacjenci nie tolerujący podań podskórnych. Pacjenci, preferujący rzadsze podania leku (co 3 m-ce) ze względu na styl życia lub charakter pracy.	Nie ma takiej podgrupy pacjentów
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Tak – z innymi bólami głowy niż migrena, czyli przy błędnej kwalifikacji do programu B.133.	Pacjenci z trudnym dostępem do żył.	Dość duża liczba chorych na MP nie kwalifikuje się do programu z powodu braku udokumentowanego przebiegu migreny przewlekłej i ilości dni z bólem głowy – informacje uzyskiwane wstecznie od pacjentów są jedynie orientacyjne. Niewielu chorych prowadzi dzienniczki migrenowe w trybie ambulatoryjnym. Mała jest także świadomość w rozpoznawaniu MP wśród lekarzy POZ.

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON
Inne uwagi	<p>Efektywna terapia każdej postaci migreny, Terapia nieobciążona istotnymi objawami niepożądanymi</p> <p>Leczenie skutkuje powrotem do codziennych obowiązków zawodowych, rodzinnych i społecznych, a ponieważ choroby obejmuje młodych ludzi, w wieku produkcyjnym – koszty społeczno-ekonomiczne choroby są bardzo wysokie.</p>	Brak	brak

Tabela 9. Przegląd interwencji we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne
		Aktualnie	W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii	
Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Kwas walproinowy i jego pochodne – poziom zaleceń A	50%	0%	Rekomendacje AAN, AHS, IHS, EFNS-EAN, EHF, PTBG
	Topiramát – poziom zaleceń A	80%	0%	j.w.
	Botox – poziom zaleceń A/B	10%	10%	j.w.
	Propranol/metoprolol – klasa A zaleceń, ale TYLKO w migrenie epizodycznej NIE w przewlekłej	50%	0%	j.w.
	Amitryptylina – poziom zleceń B	100%	0%	j.w.
	Wenlafaksyna – klasa B zaleceń, ale TYLKO w migrenie epizodycznej	80%	10%	j.w.
	Flunarizina – niezalecana przez towarzystwa amerykańskie, ale przez europejskie tak, PTBG nie zaleca	30%	0%	j.w.
	Cefealy – nie określono poziomu zaleceń	20%	20%	j.w.
	Gepanty – atogepant (nieдоступny w Polsce na dzień dzisiejszy, ale rekomendowany w obu typach migreny), rimegepant zalecany w migrenie epizodycznej	5% - znaczne ograniczenie finansowe	bez zmian	j.w.
	Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP (fremanezumab, galkanezumab) oraz przeciwko receptorowi dla CGRP	50% (ale tylko fremanezumab komercyjnie ze względu na cenę)	bez zmian	j.w.
Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Leki tradycyjne, tj. walproiniany, topiramát, amitryptylina, propranolol	50%	50%	1,2,3,4
	Botox	10-15%	10-15%	j.w.
	Przeciwciała monoklonalne inhibitory CGRP	30-40%	30-40%	j.w.
	Rimegepant	5%	5%	j.w.
Prof. dr hab. n. med. Adam Sępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON	Amitryptylina	-	-	Dość wysoka skuteczność, relatywnie mniej działań niepożądanych niż po pozostałych lekach
	Topiramát	-	-	Dużo działań ubocznych, większość chorych przerywa leczenia, zakaz stosowania u kobiet w wieku rozrodczym (EMA)
	Kwas walproinowy	-	-	Dużo działań ubocznych, większość chorych przerywa leczenia, zakaz stosowania u kobiet w wieku rozrodczym (EMA)

<sup>1</sup> Stępien. A i wsp. Rozpoznawanie i leczenie migreny 2024 –aktualizacja rekomendacji – opracowanie Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. Ból 2024, Tom 25, Nr 1, s. 9–33, DOI: 10.5604/01.3001.0054.4389

<sup>2</sup> Eigenbrodt AK, Ashina H, Khan S, et. al. Diagnosis and management of migraine in ten steps. Nat Rev Neurol. 2021 Aug;17(8):501-514. doi: 10.1038/s41582-021-00509-5. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34145431; PMCID: PMC8321897

<sup>3</sup> Puledda F, Sacco S, Diener HC, et. al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia. 2024 Sep;44(9):3331024241269735. doi: 10.1177/03331024241269735. PMID: 39262214.

<sup>4</sup> Ailani J, Burch RC, Robbins MS; Board of Directors of the American Headache Society. The American Headache Society Consensus Statement: Update on integrating new migraine treatments into clinical practice. Headache. 2021 Jul;61(7):1021-1039. doi: 10.1111/head.14153. Epub 2021 Jun 23. PMID: 34160823.

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 137), 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 anty-CGRP – erenumab oraz framanezumab.

Należy zaznaczyć, że powyższy program obejmuje finansowanie 2. linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej. W pierwszej linii leczenia dostępna jest toksyna botulinowa A (Botox), natomiast w drugiej, terapia erenumabem lub framanezumabem.

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 10. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 18.12.2024 r.)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Erenumabum Aimovig, roztwór do wstrzykiwań 140 mg/ml	1 wstrzykiwacz 1 ml	07613421024604	1336,96	1417,19	1417,19	bezpłatny	0
Framanezumabum Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	05909991396497	1871,10	1983,37	1983,37	bezpłatny	0
Toxinum botulinicum typum A ad inietabile 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

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

**Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Erenumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>refundowany w ramach PL B.133</li> <li>rekomendowany przez wytyczne kliniczne (SIGN 2023, NICE 2023 GMHS-GSN 2020, GMHS-GSN 2019, EHF 2022, AHS 2019, PTBG 2020)</li> <li>ta sama linia leczenia</li> </ul>	Wybór komparatora uznano za zasadny
Framanezumab	<ul style="list-style-type: none"> <li>refundowany w ramach PL B.133</li> <li>rekomendowany przez wytyczne kliniczne (SIGN 2023, NICE 2023 GMHS-GSN 2020, GMHS-GSN 2019, EHF 2022, AHS 2019, PTBG 2020)</li> <li>ta sama linia leczenia</li> </ul>	Wybór komparatora uznano za zasadny

## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności (eksperymentalnej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa eptinezumabu (Vyepti) stosowanego w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów w kolejnej linii leczenia.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Populacja</b>	Pacjenci z migreną przewlekłą	Niespełnienie kryteriów włączenia	Zgodnie z ChPL Vyepti, eptinezumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu. Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego w populacji kwalifikowanej do leczenia ma występować co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu, muszą być udokumentowane co najmniej 2 próby leczenia innymi lekami (spośród: topiramatu, kwasu walproinowego i jego pochodne, amitoptrylina) lub przeciwwskazania lub brak tolerancji leczenia oraz brak skuteczności (lub przeciwwskazania lub nietolerancja) toksyny botulinowej typu A.
<b>Interwencja</b>	Eptinezumab w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL)	Niespełnienie kryteriów włączenia	-
<b>Komparatory</b>	Placebo, erenumab, fremanezumab	Inne komparatory	-
<b>Punkty końcowe</b>	Co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczy: <ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność leczenia: <ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (MMD) w stosunku do wartości wyjściowej;</li> <li>≥75% odpowiedzi na leczenie w MMD;</li> <li>≥50% odpowiedzi na leczenie w MMD;</li> <li>odsetek pacjentów z migreną następnego dnia po podaniu leku;</li> <li>zmiana dziennej częstości występowania migreny w porównaniu z wartością wyjściową;</li> <li>dni w miesiącu z użyciem leków na ostrą migrenę;</li> <li>wynik HIT-6</li> </ul> </li> <li>bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> <li>dowolne zdarzenie niepożądane, w tym zdarzenia niepożądane o szczególnym</li> </ul> </li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<p>znaczeniu klinicznym: zdarzenia związane z wynikiem w Skali do Oceny zachowań Samobójczych Columbia (C-SSRS), zdarzenia niepożądane ze strony układu krążenia, zdarzenia niepożądane dotyczące wątroby oraz zdarzenia niepożądane związane z podawaniem badanego leku, w tym zdarzenia nie-pożądane związane z nadwrażliwością i anafilaksją;</p> <p>– poważne zdarzenie niepożądane lub śmiertelność</p>		
Typ badań	<p>– prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych;</p> <p>– badania dotyczące skuteczności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów) dla &gt;20 pacjentów</p>	<p>– badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków);</p> <p>– badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia;</p> <p>– badania porównujące różne dawki lub różne schematy leczenia eptinezumabem;</p> <p>– badania oceniające stosowanie eptinezumabu w dawce i/lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p>	-
Inne kryteria	<p>– badania opublikowane w formie pełno tekstowej;</p> <p>– publikacje w języku angielskim i polskim</p>	<p>– brak publikacji pełno tekstowej,</p> <p>– poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;</p> <p>– listy do redakcji;</p> <p>– doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych;</p> <p>– publikacje w innych językach niż angielski i polski</p>	-

Ponadto wskazano, że do przeglądu badań wtórnych włączono przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo eptinezumabu w profilaktyce leczenia migreny przewlekłej.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase) oraz Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 11.01.2024 r., jednak w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, iż przeprowadzono aktualizację obejmującą lata 2024-2025.

Dodatkowo przeszukano następujące bazy danych: Center for Reviews and Dissemination oraz strony agencji HTA i organizacji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym NICE, IQWiG, CDA, HAS, PBAC. Ponadto wykorzystano referencje odnalezionych doniesień, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), wyszukiwarki internetowe.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono kwerendy odnoszące się bezpośrednio do populacji i interwencji, bez zastosowania dodatkowych filtrów) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie PubMed z zastosowaniem haseł dot. ocenianej interwencji i wskazania. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 11.02.2025 r.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Badania pierwotne

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono cztery badania pierwotne:

- 1 randomizowane badanie kliniczne II fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia eptinezumabem (EPTI) pacjentów z migreną przewlekłą: NCT02275117 (Dodick 2019);
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia EPTI pacjentów z migreną przewlekłą: PROMISE-2 (Lipton 2020);
- 1 randomizowane badanie kliniczne III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa leczenia EPTI pacjentów z migreną u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie zapobiegawcze okazało się nieskuteczne: DELIVER (Ashina 2022 - publikacja główna, Ashina 2023 - wyniki dla podgrup, m.in. z migreną przewlekłą, Ashina 2023a);
- 1 badanie open-label III fazy dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa leczenia EPTI pacjentów z migreną przewlekłą: PREVAIL (Kudrow 2021, Blumenfeld 2024).

Jednocześnie biorąc pod uwagę, iż uzgodniony program lekowy dotyczy profilaktycznego leczenia chorych na migrenę przewlekłą po niepowodzeniu minimum trzech terapii, we włączonych badaniach pierwotnych *wyszczególniono następujące informacje dotyczące odsetka pacjentów stosujących wcześniejsze leczenie profilaktyczne:*

- *DELIVER (Ashina 2022) - populacja zgodna z wnioskowaną, pacjenci po niepowodzeniu 2-4 terapii profilaktycznych (ok 98% pacjentów);*
- *NCT02275117 (Dodick 2019) - 38% pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg przyjmowało wcześniejsze leczenie profilaktyczne, oraz 50% pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 300 mg oraz placebo;*
- *PREVAIL (Kudrow 2021) - 12,5 % otrzymywało leczenie profilaktyczne;*
- *PROMISE-2 (Lipton 2020) - pacjenci nie otrzymywali wcześniejszego leczenia profilaktycznego.*

W związku powyższym, w ramach przedmiotowej analizy weryfikacyjnej zaprezentowano wyniki badania DELIVER, w którym analizowana populacja najbardziej odpowiada populacji wnioskowanej.

##### Badania skuteczności praktycznej

Odnaleziono 3 badania skuteczności praktycznej:

- Argoff 2024 amerykańskie badanie obserwacyjne w populacji pacjentów z migreną przewlekłą,
- Barbanti 2024 włoskie badanie prospektywne w populacji pacjentów z migreną epizodyczną o wysokiej częstotliwości i z migreną przewlekłą,
- Scheffler 2024 niemieckie badanie retrospektywne w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego przeciwciałami anty-CGRP,

w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania EPTI w rzeczywistej praktyce klinicznej.

##### Opracowania wtórne

Ponadto, w przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono 11 opracowań wtórnych:

- Sacco 2022 stanowiące opartą na dowodach aktualizację wytycznych dot. stosowania przeciwciał anty-CGRP w profilaktyce leczenia migreny;
- Haghdoost 2023 przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa oceniająca skuteczność przeciwciał anty-CGRP i gepantów w profilaktyce migreny;



- Messina 2023 metaanaliza sieciowa w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji przeciwciał anty-CGRP i gepatnów w profilaktyce migreny;
- Naghdi 2023 przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa skuteczności klinicznej leków stosowanych w profilaktyce przewlekłej migreny u dorosłych;
- Yang 2021 metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność i tolerancję stosowania przeciwciał anty-CGRP w profilaktyce migreny przewlekłej;
- Aleksovskaja 2023 przegląd systematyczny randomizowanych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał anty-CGRP służący formułowaniu wytycznych w profilaktyce migreny;
- Gottschalk 2022 przegląd literatury podkreślający znaczenie wczesnego wdrożenia leczenia profilaktycznego w migrenie;
- Masoud 2021 metaanaliza sieciowa w zakresie skuteczności przeciwciał anty-CGRP w zmniejszaniu liczby dni z migreną;
- Morgan 2021 przegląd literatury dotyczący stosowania eptinezumabu w profilaktyce migreny;
- Fawsitt 2023 metaanaliza sieciowa porównująca przeciwciała stosowane w profilaktyce migreny pod kątem sposobu podania;
- Haridas 2024 metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa różnych przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migreny przewlekłej.

Ponadto, w związku z aktualizacją przeglądu przeprowadzoną przez wnioskodawcę w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych do analizy dodano następujące publikacje przedstawiające wyniki analiz post-hoc: Gryglas 2024 (długoterminowe wyniki z badania DELIVER w zakresie redukcji dni z użyciem ostrych leków na migrenę), Pozo Rosich 2024 (dodatkowe dane z badania DELIVER o skuteczności eptinezumabu w zależności do wcześniej stosowanego leczenia), Tepper 2024 (wpływ eptinezumabu na długość okresu pomiędzy napadami bólu głowy/migreny na podstawie badania PROMISE-2). Przedstawiono również dane z posteru Mitsikostas 2024, prezentującego zestawienie wyników skuteczności EPTI, ERE oraz FRE w zakresie odsetka pacjentów z 50% redukcją MMD oraz NNT dla 50% odpowiedzi z badań RCT dot. dorosłych pacjentów z migreną po wcześniejszym niepowodzeniu 2–4 terapii profilaktycznych.

Wyniki powyższych doniesień przedstawiono w AKL wnioskodawcy w rozdz. 4.4.1.3, 4.4.1.4, 4.4.1.5 oraz 4.4.2.1.5.

### **Porównanie pośrednie**

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność oraz bezpieczeństwo eptinezumabu z dwoma przyjętymi komparatorami – erenumabem i fremanezumabem – w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono porównanie pośrednie przez wspólny komparator – placebo.

Do porównania pośredniego EPTI z ERE i EPTI z FRE w populacji z migreną przewlekłą wykorzystano wyniki opracowań wtórnych Naghdi 2023, Sacco 2022 oraz Haghdoost 2023, natomiast do porównania pośredniego w populacji z migreną po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia profilaktycznego dla interwencji wykorzystano wyniki badania DELIVER (Ashina 2023 – przytoczono wyniki dla subpopulacji z migreną przewlekłą, wyniki dla subpopulacji po niepowodzeniu leczenia >2 terapiami były zbliżone), a dla komparatorów przegląd Haradis 2024 (dla ERE włączono publikację Tepper 2017 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą; dla FRE włączono 5 publikacji z badań, do których włączano zarówno pacjentów z migreną przewlekłą, jak i epizodyczną) oraz dodatkowo dla dawki FRE 675 mg przytoczono wyniki badania FOCUS (Ferrari 2019), do którego włączano pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą, po niepowodzeniu 2 do 4 terapii profilaktycznych.

#### **4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy**

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania DELIVER oraz badań skuteczności praktycznej. Szczegółowe informacje o badaniach pierwotnych oraz ich wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2.1., 4.4.1 i 4.6.1. Opis badań praktyki klinicznej znajduje się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.5.

Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 4.1, 4.4.2 oraz 4.5.1.1 AKL wnioskodawcy.



Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Badanie dotyczące efektywności eksperymentalnej</b>			
<p><b>DELIVER</b> (Ashina 2022 - wyniki z dla całej populacji (12/24 tyg.), Ashina 2023 – wyniki w podgrupach (12-24 tyg.), Ashina 2023a – wyniki dla całej populacji (48 tyg.))</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> H Lundbeck</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy</li> <li>- wieloośrodkowe (96 ośrodków w USA i Europie, w tym w Polsce)</li> <li>- randomizacja: 1:1:1, za pośrednictwem scentralizowanego systemu randomizacji; stratyfikacja wg: liczby miesięcznych dni z migreną (<math>\leq 14</math> lub <math>&gt;14</math> dni) i kraju</li> <li>- zaślepienie: lek był przygotowywany przez niezależny personel; badacze i pacjenci byli zaślepieni</li> <li>- interwencja: EPTI 100 mg lub 300 mg dożylnie co 12 tyg.</li> <li>- komparator: PLC (0,9% roztwór soli) podawane dożylnie co 12 tyg.</li> <li>- czas obserwacji: 12/24/48 tyg.</li> <li>- hipoteza: superiority</li> <li>- w pierwszej fazie badania (1-24 tyg.) z kontrolą PLC pacjenci zostali zrandomizowani do 3 grup; w drugiej fazie badania (25-48 tyg.) pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali PLC zostali zrandomizowani do 2 grup EPTI, a pozostali kontynuowali wcześniej ustalone dawki</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• kobiety i mężczyźni w wieku 18-75 lat;</li> <li>• diagnoza migreny zgodnie z wytycznymi IHS ICHD-3, a przed wizytą przesiewową w wywiadzie występowały migreny przewlekłe lub zdiagnozowano epizodyczne migreny;</li> <li>• pierwsza migrena wystąpiła <math>&lt;50</math> r.ż.;</li> <li>• występowanie <math>\geq 4</math> dni z migreną w miesiącu w każdym miesiącu w ciągu ostatnich 3 miesięcy poprzedzających wizytę przesiewową;</li> <li>• prowadzony eDziennik Bólu Głowy przez co najmniej 24 z 28 dni następujących po wizycie przesiewowej;</li> <li>• pacjent spełnia następujące kryteria CM lub EM w prospektywnie zbieranych informacjach w eDzienniku;</li> <li>• dla pacjentów z CM: migrena występująca przez <math>\geq 8</math> dni i ból głowy występujący przez <math>&gt; 14</math> dni;</li> <li>• dla pacjentów z EM: migrena występująca przez <math>\geq 4</math> dni i ból głowy występujący przez <math>\leq 14</math> dni;</li> <li>• pacjent posiada dowody niepowodzenia leczenia w ciągu ostatnich 10 lat 2-4 różnymi lekami zapobiegającymi migreny: propranolol/metoprolol, topiramát, amitryptylina, flunarizyna, kandesartan, walproinian/diwalproeks, toksyna botulinowa typu A (w migrenie przewlekłej)**;</li> <li>• stosowanie tryptanu w leczeniu migreny</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprzednie leczenie ukierunkowane na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny zakończone niepowodzeniem;</li> <li>• niepowodzenie leczenia walproinianem/diwalproeksem lub toksyną botulinową typu A.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 892 Grupa EPTI100: 299 EPTI300: 293 Grupa PLC: 298</p> <p><u>Odsetek pacjentów z migreną przewlekłą:</u> 46%</p> <p><u>Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania:</u> 2,91%</p> <p>Grupa EPTI100: 11 (3,6%) EPTI300: 10 (3,4%) Grupa PLC: 5 (1,7)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z migreną (MMD) w tygodniach od 1 do 12</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby miesięcznych dni z migrenowym bólem głowy w tyg. 1-12;</li> <li>- zmiana w porównaniu z wartością wyjściową liczby miesięcznych dni z migrenowym bólem głowy w tyg. 13-24;</li> <li>- odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową;</li> <li>- odsetek pacjentów, u których w tygodniach 1-12 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (ang. migraine response rate, MRR);</li> <li>- zmiana w porównaniu z wartością wyjściową wyniku w teście wpływu bólu głowy (HIT-6);</li> <li>- bezpieczeństwo;</li> </ul> <p><u>Dodatkowo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- odsetek pacjentów, u których w tygodniach 13-24 wystąpiło co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (po drugiej infuzji);</li> <li>- odsetek pacjentów, u których w tygodniach 13-24 wystąpiło co najmniej 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w porównaniu z wartością wyjściową (po drugiej infuzji) (ang. migraine response rate, MRR).</li> </ul>
<b>Badania dotyczące efektywności praktycznej</b>			
<p><b>Argoff 2024 (REVIEW)</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> bd</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- badanie obserwacyjne + retrospektywna analiza dokumentacji medycznej</li> <li>- 4 ośrodki w USA</li> <li>- interwencja: EPTI</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dorośli pacjenci z migreną przewlekłą</li> <li>- po co najmniej 2 cyklach leczenia EPTI (<math>\geq 6</math> mies. leczenia)</li> <li>- niepowodzenie kilku wcześniejszych terapii</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 94</p>	<p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ankiety dla pacjentów i wywiady z lekarzami dot. codziennego funkcjonowania, dobrostanu, objawów migreny, doświadczeń zw. z infuzją leku</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Barbanti 2024 (EMBRACE)</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	- prospektywne badanie w rzeczywistych warunkach klinicznych, - wieloośrodkowe badanie we Włoszech, - interwencja: EPTI 100mg/300mg - okres obserwacji: 9-12 tyg.	<u>Kryteria włączenia:</u> - migrena przewlekła <u>Liczba pacjentów:</u> Analiza skuteczności: 26 Analiza bezpieczeństwa: 44	<u>Pierwszorzędowy:</u> - liczba dni z migreną (MHD) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - HIT-6
<b>Scheffler 2024</b> <u>Źródło finansowania:</u> bd	- analiza retrospektywna - 4 ośrodki w Niemczech - interwencja: EPTI 100 mg - okres obserwacji: 3 mies.	<u>Kryteria włączenia:</u> - migrena epizodyczna (EM) lub przewlekła (CM) - niepowodzenie leczenia innymi przeciwciałami anti-CGRP  <u>Liczba pacjentów:</u> 79 EM: 19 CM: 60	<u>Pierwszorzędowy:</u> - liczba dni z bólem głowy (MHD) - liczba dni z migreną (MMD) - liczba dni ze stosowaniem leków doraźnych (AMD) <u>Pozostałe (wybrane):</u> - korelacja odpowiedzi na leczenie z liczbą wcześniejszych niepowodzeń terapii przeciwciałami anti-CGRP

\*\*z wykluczeniem pacjentów, u których w ciągu całego życia występowała psychoza, mania lub demencja

#### Definicje punktów końcowych

- MMD (ang. Monthly migraine days) – dni w miesiącu z migreną
- MHD (ang. Monthly headache days) – dni w miesiącu z bólem głowy
- HIT-6 (ang. *Headache Impact Test*) – składa się z 6 pytań oceniających: nasilenie bólu, ograniczenia aktywności (w zakresie prac domowych, pracy, szkoły lub życia społecznego), chęć położenia się, uczucie zmęczenia (z perspektywy ostatnich 4 tygodni), rozdrażnienie/frustracja (z perspektywy ostatnich 4 tygodni) oraz zdolność koncentracji (z perspektywy ostatnich 4 tygodni). Całkowity wynik HIT-6 mieści się w zakresie od 36 do 78 punktów. Redukcja wyniku o 2,5 do 6 punktów lub więcej w obrębie jednej osoby jest uznawana za klinicznie istotną (ang. *minimal clinically important difference, MCID*) [Ashina 2024 - suplement, Houts 2020].

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził ocenę wiarygodności badań RCT włączonych do przeglądu zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

W przypadku badania DELIVER ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich ocenianych domenach.

Dla badań NCT02275117 oraz PROMISE-2 ryzyko błędu systematycznego oceniono jako niskie we wszystkich domenach, poza domenami dotyczącymi zaślepienia badaczy i pacjentów oraz oceny efektów – ocena tych domen nie była możliwa ze względu na brak informacji o metodach zaślepienia (nieodnaleziono protokołów badań).

Uwzględnione przez wnioskodawcę opracowania wtórne oceniono zgodnie ze skalą AMSTAR2. Wyniki oceny domen krytycznych zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Ocena jakości badań wtórnych według skali AMSTAR2**

Domeny krytyczne	Odpowiedzi dla poszczególnych badań wtórnych włączonych do analizy										
	Sacco 2022	Haghdoost 2023	Messina 2023	Naghdi 2023	Yang 2021	Aleksovska 2023	Gottschalk 2022	Masoud 2021	Morgan 2021	Fawsitt 2023	Haridas 2024
Pyt. 2	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pyt. 4	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
Pyt. 7	Nie	Nie	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak	Nie
Pyt. 9a	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Tak
Pyt. 9b	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT
Pyt. 11a	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT	Zaw. tylko RCT
Pyt. 11b	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak	Tak
Pyt. 13	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie
Pyt. 15	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie	Nie
<b>Podsumowanie</b>	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska	Krytycznie niska

**Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:**

- *Głównym ograniczeniem analizy jest brak dostępu do protokołów badań NCT02275117 oraz PROMISE-2, ekstrakcja danych niezbędnych do niniejszej analizy odbyła się wyłącznie z publikacji oraz dołączonych suplementów.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

-

**4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy****Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:**

- *Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych na populacji tożsamej z populacją wnioskowaną. Populacja wnioskowana to pacjenci z migreną przewlekłą, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego. Ocena skuteczności eptinezumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przeprowadzono na podstawie trzech badań randomizowanych – NCT02275117 (Dodick 2019), PROMISE-2 (Lipton 2020) oraz DELIVER (Ashina 2023). Pacjenci z badania opisywanego w publikacji Dodick 2019 w 38-50% poddani byli wcześniej leczeniu profilaktycznemu migreny przewlekłej zakończonej niepowodzeniem, Niemal wszyscy – 99,7% pacjenci z badania DELIVER mieli wcześniejsze niepowodzenie leczenia zapobiegawczego. Nie odnaleziono danych dotyczących wcześniejszego leczenia zapobiegawczego pacjentów z badania PROMISE-2.*
- *Kolejnym z istotnych ograniczeń w przeprowadzonej analizie klinicznej jest niedostatek danych umożliwiających bezpośrednie porównanie skuteczności oraz bezpieczeństwa eptinezumabu z dwoma przyjętymi komparatorami – erenumabem i fremanezumabem. W związku z tym konieczne było zastosowanie metody porównania pośredniego według Buchera.*

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących EPTI z uwzględnionymi komparatorami we wnioskowanej populacji. Wszystkie włączone do przeglądu badania dla interwencji i komparatorów dotyczyły porównania względem placebo.
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że zgodnie z uzgodnionym programem lekowym populację docelową stanowią pacjenci z migreną przewlekłą po niepowodzeniu leczenia minimum trzema rekomendowanymi lekami stosowanymi w profilaktyce migreny. Poproszono o wyszczególnienie wyników dla tak zawężonej populacji zarówno z badań klinicznych, opracowań wtórnych, jak i w zakresie porównania pośredniego.

W ramach odpowiedzi wnioskodawca przedstawił odsetki pacjentów, którzy otrzymywali leczenie profilaktyczne w badaniach pierwotnych, wskazując równocześnie, że uwzględniono wszystkie wyniki, *pomimo różnic w populacjach badanych, ponieważ dostarczają one istotnych danych, które pozwalają na pełniejsze zrozumienie skuteczności i bezpieczeństwa terapii w szerokim spektrum przypadków klinicznych.*

Wskazano ponadto, że *badania wtórne opisywane w dokumencie zawierają dane dotyczące populacji szerszej niż wnioskowana. W przypadku eptinezumabu badania wtórne w znacznej większości uwzględniają badania PROMISE-2 (Lipton 2020) oraz NCT02275117 (Dodick 2019). Badanie DELIVER nie zostało uwzględnione w żadnym z przeglądów wtórnych, ponieważ wyniki z niego dla migreny przewlekłej zostały opublikowane dopiero w 2023 roku. W badaniu NCT02275117 pacjenci po niepowodzeniu leczenia wcześniejszymi terapiami stanowią odpowiednio 38% pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 100 mg oraz 50% pacjentów otrzymujących eptinezumab w dawce 300 mg oraz placebo, natomiast w badaniu PROMISE-2 pacjenci nie otrzymywali wcześniejszego leczenia profilaktycznego.*

Komentarz analityków Agencji: Biorąc pod uwagę zakres populacji badań pierwotnych włączonych do opracowań wtórnych uwzględnionych przez wnioskodawcę (populacja z migreną epizodyczną i przewlekłą, bez względu na liczbę terapii profilaktycznych), nie odpowiadają one w pełni wnioskowanej populacji.

*W uzupełnieniu dokumentu AKL wykonano porównanie wtórne metodą Buchera dotyczące skuteczności po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego w zakresie głównego punktu końcowego badań, tj. liczby dni z migreną w miesiącu. Dla eptinezumabu dane zaczerpnięto z badania DELIVER, w którym populacja badana jest zgodna z populacją wskazaną. W przypadku erenumabu wykorzystano dane z analizy wtórnej Haridas 2024, bazującej na jednym badaniu klinicznym. W tym badaniu (NCT02066415 - Tepper 2017)*

*analizowano populację pacjentów z migreną przewlekłą, u których wystąpiło niepowodzenie leczenia profilaktycznego: co najmniej 66% pacjentów nie odpowiedziało na przynajmniej jedną terapię, a co najmniej 48% na przynajmniej dwie terapie (...)*

Komentarz analityków Agencji: z badania Tepper 2017 wykluczano pacjentów po niepowodzeniu >3 terapii profilaktycznych, a więc pacjentów najbardziej zbliżonych do wnioskowanej populacji.

*W porównaniu pośrednim eptinezumabu z fremanezumabem zastosowano tę samą metodologię. Porównano pacjentów z badania DELIVER oraz pacjentów opisanych w analizie wtórnej Haridas 2024. Ponieważ dane dla fremanezumabu pochodziły z metaanalizy obejmującej pięć publikacji, a nie wszystkie z nich odpowiadały populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia profilaktycznego, zdecydowano się na wykorzystanie badania najbardziej zbliżonego do tej populacji – badania FOCUS (publikacja Ferrari 2017). W badaniu tym pacjenci byli po niepowodzeniu 2-4 terapii profilaktycznych i 60% z nich miało diagnozę migreny przewlekłej.*

- W tabelach przedstawiających wyniki z badania DELIVER dla punktu końcowego zmniejszenie liczby dni z migreną  $\geq 50\%$  błędnie opisano przytoczone wyniki – różnica z porównaniu z placebo zamiast OR.
- Do porównania pośredniego w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego dla EPTI wykorzystano wyniki z badania Ashina 2023 dla subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu >2 terapii profilaktycznych. Jednocześnie wskazanie zgodne z wnioskiem dotyczy pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.
- W piśmie ws. niespełnienia wymagań minimalnych wskazano, że dane do porównania pośredniego wyekstrahowano z odnalezionych przeglądów wtórnych. Nie podano przy tym uzasadnienia dla braku wykorzystania wyników bezpośrednio z pierwotnych badań klinicznych.

*W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, iż uznano, że odnalezione badania wtórne są wystarczające, porównano MMD z badań wtórnych oraz z badania pierwotnego i w żadnym z nich różnice nie były istotne statystycznie. Do dokumentu AKL dodano Tabelę 28. z porównaniem charakterystyki badań eptinezumabu z komparatorami. Badania uwzględnione w analizie nie są bezpośrednio skierowane do populacji pacjentów z migreną, którzy są po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego. Niemniej jednak, przeprowadzono porównanie pośrednie dla tej wnioskowanej populacji w kontekście występowania miesięcznych dni migrenowych (MMD). Wyniki tego porównania nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami badanymi, więc uznano wyniki z publikacji wtórnych za wystarczające.*

Jednocześnie nie przedstawiono warunków dla przyjęcia wyników badań wtórnych jako akceptowalnego źródła danych do porównania pośredniego. Nie przedstawiono również oceny heterogeniczności badań pierwotnych, których wyniki wykorzystano do przygotowania porównania pośredniego.

W opinii analityków Agencji brak uwzględnienia wyników z badań pierwotnych, wybranych i ocenionych pod kątem zgodności populacji z populacją wnioskowaną, stanowi ograniczenie przedstawionego porównania pośredniego.

- W AKL wnioskodawcy przedstawiono listę badań wtórnych wykluczonych z przeglądu. Nie podano przyczyn ich wykluczenia.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Przedstawiono wyniki porównania pośredniego eptinezumabu (EPTI) z erenumabem (ERE) oraz EPTI z fremanezumabem (FRE) przez wspólny komparator (placebo, PLC) przeprowadzonego przez wnioskodawcę metodą Buchera (zaadoptowaną przez Songa).

Do porównania pośredniego EPTI z ERE i EPTI z FRE w populacji z migreną przewlekłą wykorzystano wyniki opracowań wtórnych Naghdi 2023, Sacco 2022 oraz Haghdoost 2023, natomiast do porównania pośredniego w populacji z migreną po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia profilaktycznego dla interwencji wykorzystano wyniki badania DELIVER (Ashina 2023 – przytoczono wyniki dla subpopulacji z migreną przewlekłą, wyniki dla subpopulacji po niepowodzeniu leczenia >2 terapiami były zbliżone), a dla komparatorów przegląd Haradis 2024 (dla ERE włączono publikację Tepper 2017 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą; dla FRE włączono 5 publikacji z badań, do których włączano zarówno pacjentów z migreną przewlekłą, jak i epizodyczną) oraz

dotatkowo dla dawki FRE 675 mg przytoczono wyniki badania FOCUS (Ferrari 2019), do którego włączano pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą, po niepowodzeniu 2 do 4 terapii profilaktycznych.

Wyniki przedstawione poniżej dotyczą dawek uwzględnionych w zapisach programu lekowego tj. EPTI 100 mg co 12 tyg.; ERE 140 mg co 4 tyg.; FRE 225 mg co miesiąc lub 675 mg raz na 3 miesiące. Wyniki dla pozostałych dawek znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.4.2 i 4.5.1.1.

W zakresie opracowań wtórnych w niniejszym opracowaniu prezentację wyników ograniczono do przeglądów raportujących porównawcze wyniki EPTI względem ERE i FRE.

Przedstawiono wyniki badania DELIVER dla subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą w okresach obserwacji do 12. i do 24 tygodnia oraz wyniki dla populacji ogólnej badania w 48-tygodniowym okresie obserwacji. Informacje dot. pozostałych badań pierwotnych oraz ich wyniki przedstawiono w AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.2.1., 4.4.1 i 4.6.1.

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### **Wyniki porównania pośredniego: EPTI vs ERE; EPTI vs FRE**

Porównanie pośrednie w populacji pacjentów z migreną przewlekłą wykazało brak istotnych statystycznie różnic między porównywanymi terapiami (EPTI100 vs ERE140, EPTI100 vs FRE225) dla okresów obserwacji 12-24 tyg. Jedynym porównaniem, dla którego wykazano IS różnicę było porównanie liczby dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę między EPTI100 a ERE140, wykazana różnica była IS na niekorzyść EPTI.

W populacji pacjentów z migreną po niepowodzeniu 2-4 terapii profilaktycznych dla okresu obserwacji 12 tyg. nie odnotowano IS różnic w liczbie dni z migreną między EPTI a komparatorami.

Wyniki porównania pośredniego wnioskodawcy dla wybranych punktów końcowych przedstawiono w poniższych tabelach.



**Tabela 15. Wyniki porównania pośredniego między EPTI a komparatorami w populacji z migreną przewlekłą bez względu na wcześniejsze leczenie profilaktyczne (AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4.2 i 4.5.1.1)**

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego MD (95% CI)			Wyniki porównania pośredniego MD (95% CI)	
	EPTI 100 vs PLC	ERE 140 vs PLC	FRE 225 vs PLC	EPTI 100 vs ERE 140	EPTI 100 vs FRE 225
Dni z migreną w miesiącu (MMD)	-2,09 (-3,01; -1,17)*	-2,27 (-3,31; -1,24)*	-2,77 (-3,36; -2,17)*	-0,33 (-1,78; 1,12)	0,68 (-0,42; 1,78)
Dni z bólem głowy	-1,80 (-2,65; -0,95)***	Bd	-1,76 (-2,43; -1,1)***	-	-0,04 (-1,12; 1,04)
Dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na migrenę	-1,20 (-1,70; -0,60)**	-2,60 (-3,30; -1,80)**	-1,94 (-2,61; -1,27)**	1,20 (0,30; 2,10)	0,74 (-0,13; 1,61)
Wyniki testu HIT-6	-1,57 (-2,5; -0,64)*	-2,51 (-3,94; -1,06)*	-1,98 (-2,77; -1,16)*	-0,72 (-2,54; 1,10)	0,41 (-0,82; 1,64)

\* Naghdi 2023

\*\* Sacco 2022

\*\*\* Haghdoost 2023

**Tabela 16. Wyniki porównania pośredniego między EPTI a komparatorami w populacji z migreną przewlekłą bez względu na wcześniejsze leczenie profilaktyczne (AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4.2 i 4.5.1.1)**

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego RD (95% CI)			Wyniki porównania pośredniego RD (95% CI)	
	EPTI 100 vs PLC	ERE 140 vs PLC	FRE 225 vs PLC	EPTI 100 vs ERE 140	EPTI 100 vs FRE 225
Zmniejszenie liczby dni z migreną $\geq 50\%$	0,17 (0,11; 0,24)**	0,18 (0,09; 0,26)**	0,20 (0,16; 0,25)**	0,03 (-0,07; 0,13)	-0,03 (-0,11; 0,05)

\*\*Sacco 2022

**Tabela 17. Wyniki porównania pośredniego między EPTI a komparatorami w populacji z migreną po niepowodzeniu 2-4 terapii profilaktycznych (AKL wnioskodawcy rozdz. 4.4.2 i 4.5.1.1)**

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego MD (95% CI)				Wyniki porównania pośredniego MD (95% CI)		
	EPTI 100 vs PLC	ERE 140 vs PLC	FRE 225 vs PLC	FRE 675 vs PLC	EPTI 100 vs ERE 140	EPTI 100 vs FRE 225	EPTI 100 vs FRE 675
Dni z migreną w miesiącu (MMD)	-3,3 (-4,5; -2,0)#	-2,4 (95%CrI: -5,0; 0,23)^	-1,9 (95%CrI: -3,1; -0,79)^	-1,6 (95%CrI: -3,0; -0,31)^	-0,90 (-3,80; 2,00)	-1,40 (-3,10; 0,30)	-1,70 (-3,54; 0,14)
			-3,5 (-4,2; -2,8)^^	-3,1 (-3,8; -2,4)^^		0,20 (-1,23; 1,63)	-0,20 (-1,63; 1,23)

# Ashina 2023 wynik dla subpopulacji z migreną przewlekłą

^ Haridas 2024 (ERE: Tepper 2017, FRE: Ferrari 2019, Cohen 2017, Bigal 2016, Winner 2019 oraz Silberstein 2017)

^^ Ferrari 2019

**Wyniki opracowań wtórnych - leczenie migreny przewlekłej (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego)**

W przeglądzie wnioskodawcy uwzględniono 11 opracowań wtórnych stosowania przeciwciał anti-CGRP w leczeniu migreny przewlekłej (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego). Wszystkie badane CGRP-mAb (eptinezumab, erenumab, galkanezumab i fremanezumab) wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa badanych leków.

W zakresie przeprowadzonych porównań pośrednich nie odnotowano IS różnic między EPTI vs inne przeciwciała anti-CGRP (w tym erenumab i fremanezumab) w zakresie redukcji liczby dni z migreną w miesiącu.

Poniżej przedstawiono podsumowanie 6 opracowań wtórnych uwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy raportujących porównawcze wyniki EPTI względem uwzględnionych komparatorów.

**Tabela 18. Opis i wyniki opracowań wtórnych włączonych do przeglądu wnioskodawcy [AKL wnioskodawcy, 4.1]**

Opracowanie wtórne	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów
Masoud 2021	<p>Cel: metaanaliza sieciowa w zakresie skuteczności przeciwciał anti-CGRP w zmniejszaniu liczby dni z migreną w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego)</p> <p>Interwencje: ERE, EPTI, FRE, GAL</p>	<p>Populacja z migreną przewlekłą</p> <p>Analiza sieci wszystkich pacjentów wykazała, że po dwunastu tygodniach leczenia najskuteczniejszym lekiem był erenumab w dawce 70 mg (SMD = - 0,40, 95% CI [- 0,51; - 0,28]) w porównaniu z placebo. Kolejność rankingowa innych leków od najwyższej do najniższej skuteczności była następująca: Erenumab 140 mg (SMD = - 0,40, 95% CI [- 0,51; - 0,28]), Eptinezumab 300 mg (SMD = - 0,39, 95% CI [- 0,56; - 0,22]), Eptinezumab 30 mg (SMD = - 0,35, 95% CI [- 0,52; - 0,18]), Eptinezumab 100 mg (SMD = - 0,32, 95% CI [- 0,49; - 0,15]), Eptinezumab 100 mg (SMD = - 0,32, 95% CI [- 0,49; - 0,15]), Fremanezumab 900 mg (SMD = - 0,31, 95% CI [- 0,54; - 0,09]), Galkanezumab 120 mg (SMD = - 0,27, 95% CI [- 0,35; - 0,18]), Fremanezumab 675 mg (SMD = - 0,23, 95% CI [- 0,37; - 0,1]), galkanezumab 240 mg (SMD = - 0,18, 95% CI [- 0,26; - 0,1]) i Eptinezumab 10 mg (SMD = - 0,17, 95% CI [- 0,34; 0,00]).</p>
Yang 2021	<p>Cel: metaanaliza sieciowa porównująca skuteczność i tolerancję stosowania przeciwciał anti-CGRP w profilaktyce migreny przewlekłej (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego)</p> <p>Interwencje: EPTI, FRE, GAL, ERE</p>	<p>W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzynaście badań RCT, które w sumie obejmowały 5634 uczestników. Przeprowadzona metaanaliza sieciowa (NMA) wykazała, że leczenie eptinezumabem w pojedynczej dawce 300 mg skutkowało największą poprawą w zakresie miesięcznej liczby dni z migreną spośród wszystkich interwencji [różnica średnich w porównaniu z placebo wynosiła -2,60 dnia, 95% CI = (-4,43; -0,77)]. Ponadto zastosowanie 675 mg fremanezumabu w pierwszym miesiącu, a następnie 225 mg w drugim i trzecim miesiącu wiązało się z najlepszym odsetkiem odpowiedzi spośród wszystkich interwencji (OR = 2,96, 95% CI = (2,20; 3,97) w porównaniu z placebo). Dla leczenia erenumabem w dawce 140 mg miesięcznie (MD = - 2,50 dnia, 95% CI = (-3,83; -1,17) w porównaniu z placebo) stwierdzono największą skuteczność w zakresie zmniejszenia liczby dni stosowania leków przeciw ostrej migrenie.</p> <p>Analiza bezpieczeństwa wykazała, że zastosowanie galkanezumabu w dawce nasycającej wynoszącej 240 mg i dawce miesięcznej wynoszącej 240 mg wiązało się z najniższym odsetkiem osób przerywających leczenie [OR = 0,43, 95% CI = (0,22; 0,84)]. Terapie fremanezumabem w dawce nasycającej 675 mg i dawce miesięcznej 675 mg (OR = 1,44, 95% CI = (1,10; 1,89)), galkanezumabem w dawce nasycającej 240 mg i dawce miesięcznej 120 mg (OR = 1,37, 95% CI = (1,02; 1,84)) i fremanezumabem w pojedynczej dawce 675 mg [(OR = 1,35, 95% CI = (1,00; 1,83))] wiązały się ze znacznie większą częstością występowania działań niepożądanych niż w grupie placebo/kontrolnej. Przeprowadzona NMA wskazała, że wszystkie cztery przeciwciała anti-CGRP charakteryzowały się bardzo dobrym profilem bezpieczeństwa i skuteczności w porównaniu z tradycyjną profilaktyką CM.</p>
Fawsitt 2023	<p>Cel: metaanaliza sieciowa porównująca przeciwciała stosowane w profilaktyce</p>	<p>Wyniki NMA faworyzowały eptinezumab 300 mg nad fremanezumabem (stosowanym miesięcznie lub kwartalnie) w przypadku przewlekłej migreny. W większości pozostałych przypadków nie zaobserwowano istotnych różnic między eptinezumabem a porównywanymi lekami.</p>



Opracowanie wtórne	Metodyka	Wyniki/Wnioski autorów
	migreny przewlekłej i epizodycznej pod kątem sposobu podania (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego) Interwencje: EPTI, FRE, ERE	W analizie NMR w przypadku przewlekłej migreny, eptinezumab 300 mg był bardziej korzystny niż wszystkie porównywane leczenia, eptinezumab w dawce 100 mg był nieznacznie korzystniejszy w porównaniu z fremanezumabem (kwartalnie). Porównania STC w przypadku przewlekłej migreny faworyzowały eptinezumab (100 mg lub 300 mg), z zakresem efektów między terapiami wahającym się od -2,01 dni z migreną (eptinezumab 100 mg, 95% CI [-3,04, -0,98], p = 0,00013) do -4,47 dni z migreną (eptinezumab 300 mg, 95% CI [-5,59, -3,35], p<0,0001).
Messina 2023	Cel: metaanaliza sieciowa w zakresie bezpieczeństwa i tolerancji przeciwciał anti-CGRP i gepatnów w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego) Interwencje: EPTI, ERE, FRE (i in.)	W zakresie bezpieczeństwa <ul style="list-style-type: none"> <li>• Atogepant i galcanezumab wykazały największe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w porównaniu z placebo, eptinezumabem i fremanezumabem.</li> <li>• Eptinezumab miał większe prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia.</li> <li>• Nie stwierdzono istotnych różnic w poważnych zdarzeniach niepożądanych między aktywnym leczeniem a placebo.</li> <li>• Eptinezumab wiązał się z najniższym prawdopodobieństwem wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem i poważnych zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, podczas gdy erenumab wiązał się z najniższym prawdopodobieństwem wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, a fremanezumab 675 mg z najniższym prawdopodobieństwem przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.</li> <li>• Metaanaliza sieciowa potwierdziła, że przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak CGRP i gepanty są bezpieczną i dobrze tolerowaną opcją w zapobieganiu migrenie, która rzadko prowadzi do przerwania leczenia.</li> </ul>
Naghdi 2023	Cel: przegląd systematyczny i metaanaliza sieciowa skuteczności klinicznej leków stosowanych w profilaktyce przewlekłej migreny u dorosłych Interwencje: EPTI, ERE, FRE, GAL	Wszystkie badane CGRP-mAb (eptinezumab, erenumab, fremanezumab i galkanezumab) wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa badanych leków. Jakość danych naukowych dotyczących dostępnych związków i różnych wyników wahały się od niskich do wysokich (jakość niska oraz umiarkowana dotyczyła wyłącznie badania skuteczności topiramatu, pozostałe badania charakteryzowały się wysoką jakością dowodów naukowych). Wyniki metaanalizy sieciowej nie wykazały IS różnic między analizowanymi przeciwciałami w zakresie MMD, MHD i HIT-6. W rankingu SUCRA w zakresie MMD EPTI300 zajął 2 miejsce, EPTI 100 zajął 7 miejsce; w zakresie MHD EPTI300 zajął 1 miejsce, EPTI100 zajął 3 miejsce; w zakresie HIT-6 EPTI 300 zajął 1 miejsce, natomiast EPTI100 przedostatnie (7) miejsce przed PLC.
Haridas 2024	Cel: metaanaliza sieciowa dotycząca skuteczności i bezpieczeństwa różnych przeciwciał monoklonalnych (anti-CGRP mAbs) w profilaktyce migreny przewlekłej Interwencje: GAL, EPTI, FRE i ERE	Największą skuteczność w redukcji liczby dni migrenowych wykazał galcanezumab w dawce 120 mg (średnia różnica -2,7 dni), a tuż za nim uplasował się eptinezumab w dawce 300 mg (średnia różnica -2,6 dni). Fremanezumab w schemacie miesięcznym również był skuteczny, choć w nieco mniejszym stopniu (średnia różnica -1,9 dni). W przypadku odpowiedzi na leczenie, mierzonej jako >50% redukcja liczby dni migrenowych, najlepiej wypadł fremanezumab podawany w schemacie kwartalnym i miesięcznym (obie opcje osiągnęły wskaźnik odpowiedzi OR 2,9). Pod względem bezpieczeństwa wyróżniał się eptinezumab, który wykazywał mniej działań niepożądanych w porównaniu z innymi przeciwciałami monoklonalnymi oraz placebo (OR 0,88). Szczególnie korzystny profil bezpieczeństwa i skuteczności zaobserwowano przy dawce 100 mg tego leku. Autorzy przeglądu opisują, iż w oparciu o analizę SUCRA (ang. Surface under the cumulative ranking curve), galcanezumab osiągnął najwyższą skuteczność w redukcji dni migrenowych, a fremanezumab był liderem pod względem odsetka odpowiedzi na leczenie. Eptinezumab, dzięki korzystnemu stosunkowi skuteczności do bezpieczeństwa, stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej, szczególnie w dawce 100 mg.

Skróty: ERE – erenumab, FRE – fremanezumab, EM – migrena epizodyczna (ang. episodic migraine), CM – migrena przewlekła (ang. chronic migraine), OR - iloraz szans (ang. odds ratio), GAL – galkanezumab, EPTI - eptinezumab

### Wyniki badania pierwotnego DELIVER: EPTI vs PLC – subpopulacja z migreną przewlekłą

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu DELIVER była zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej liczby dni z migreną w miesiącu w tygodniach 1-12. Do drugorzędowych punktów końcowych należała zmiana liczby dni z migreną w miesiącu w tygodniach 13-24.

W subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą oraz w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu >2 wcześniejszych terapii profilaktycznych zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu w grupach leczonych EPTI było IS większe niż w grupie stosującej PLC zarówno w tygodniach 1-12, jak i 13-24. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Zmiana w liczbie dni z migreną w miesiącu [AKL wnioskodawcy, Ashina 2023]**

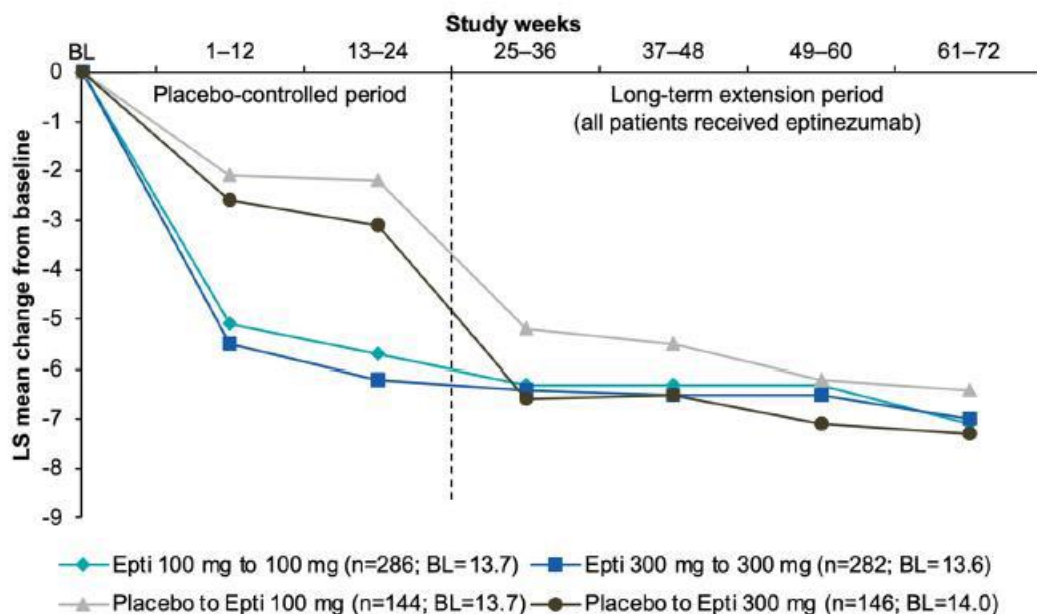
Punkt końcowy	Okres obserwacji	Średnia zmiana w liczbie dni [dni]			Różnica w porównaniu z PLC (95% CI) [dni], wartość p	
		EPTI100	EPTI300	PLC	EPTI100 vs PLC	EPTI300 vs PLC
<b>Subpopulacja z migreną przewlekłą</b>						
Zmiana w liczbie dni z migreną w miesiącu	1-12 tyg.	-6,5	-6,6	-3,3	-3,3 (-4,5; -2,0) p<0,001	-3,4 (-4,6; -2,1) p<0,0001
	13-24 tyg.	-7,1	-7,8	-3,5	-3,6 (-5,0; -2,2) p<0,0001	-4,4 (-5,7; -3,0) p<0,0001
<b>Subpopulacja z migreną po niepowodzeniu &gt;2 wcześniejszych terapii profilaktycznych</b>						
Zmiana w liczbie dni z migreną w miesiącu	1-12 tyg.	Bd	bd	bd	-3,1 (-4,2; -1,9) p<0,0001	-4,2 (-5,4; -3,1) p<0,0001
	13-24 tyg.	Bd	bd	bd	-3,2 (-4,5; -1,9) p<0,0001	-4,4 (-5,6; -3,1) p<0,0001

W subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą oraz w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu >2 wcześniejszych terapii profilaktycznych wykazano IS większy odsetek pacjentów z ≥50% oraz ≥75% redukcją dni z migreną w grupach stosujących EPTI w porównaniu do PLC. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu [AKL wnioskodawcy, Ashina 2023]**

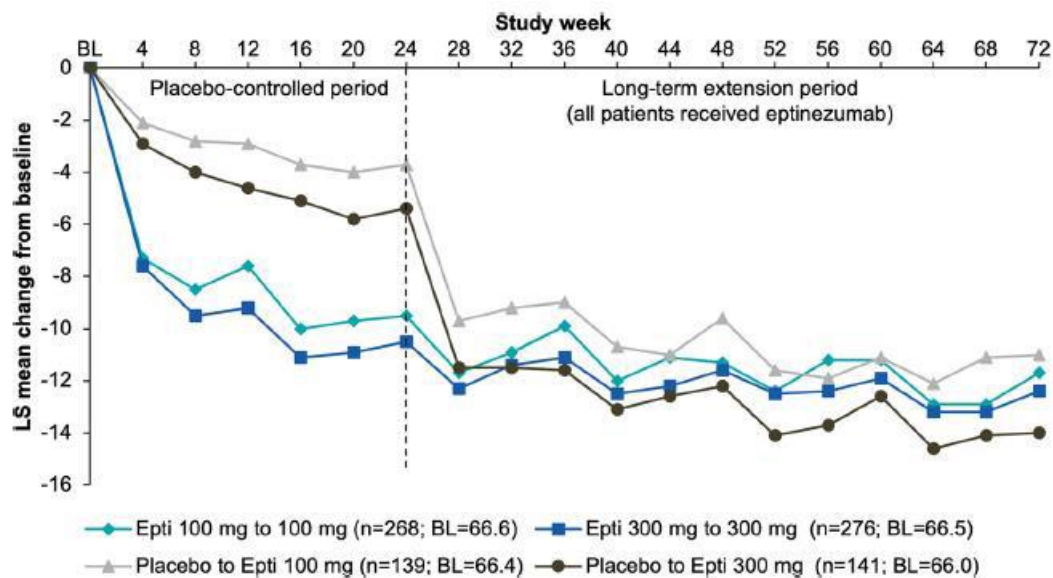
Punkt końcowy	Okres obserwacji	n/N (%)			OR (95% CI), wartość p	
		EPTI100	EPTI300	PLC	EPTI100 vs PLC	EPTI300 vs PLC
<b>Subpopulacja z migreną przewlekłą</b>						
≥50% odpowiedzi na leczenie w MMR	1-12 tyg.	52/137 (38%)	54/134 (40%)	21/134 (16%)	3,3 (1,9; 6,1) p<0,0001	3,6 (2,0; 6,6) p<0,0001
	13-24 tyg.	59/131 (45%)	70/129 (54%)	30/131 (23%)	2,7 (1,6; 4,7) p=0,0002	4 (2,3; 6,9) p<0,0001
≥75% odpowiedzi na leczenie w MMR	1-12 tyg.	16/137 (12%)	16/134 (12%)	2/134 (1%)	8,7 (2,4; 55,7) p=0,0004	8,8 (2,5; 56,7) p=0,0003
	13-24 tyg.	22/131 (17%)	27/129 (21%)	7/131 (5%)	3,5 (1,5; 9,2) p=0,0028	4,6 (2,0; 11,9) p=0,0002
<b>Subpopulacja z migreną po niepowodzeniu &gt;2 wcześniejszych terapii profilaktycznych</b>						
≥50% odpowiedzi na leczenie w MMR	1-12 tyg.	39/111 (35%)	55/109 (50%)	11/117 (9%)	5,3 (2,6; 11,5) p<0,0001	10,0 (5,0; 21,6) p<0,0001
	13-24 tyg.	52/109 (48%)	61/107 (57%)	24/117 (21%)	3,6 (2,0; 6,6) p<0,0001	5,3 (3,0; 9,7) p<0,0001
≥75% odpowiedzi na leczenie w MMR	1-12 tyg.	12/111 (11%)	20/109 (18%)	1/117 (1%)	14,3 (2,7; 263) P=0,0005	26,5 (5,4; 480,1) p<0,0001
	13-24 tyg.	17/109 (16%)	29/107 (27%)	6/117 (6%)	3,5 (1,4; 10,0) P=0,0078	7,0 (2,9; 19,5) p<0,0001

W długoterminowej ocenie skuteczności (48 tyg.) przeprowadzonej w populacji ogólnej badania wykazano utrzymywanie się efektów leczenia w grupach stosujących EPTI od początku badania oraz poprawę wyników w grupie, która w pierwszej fazie badania otrzymywała PLC.



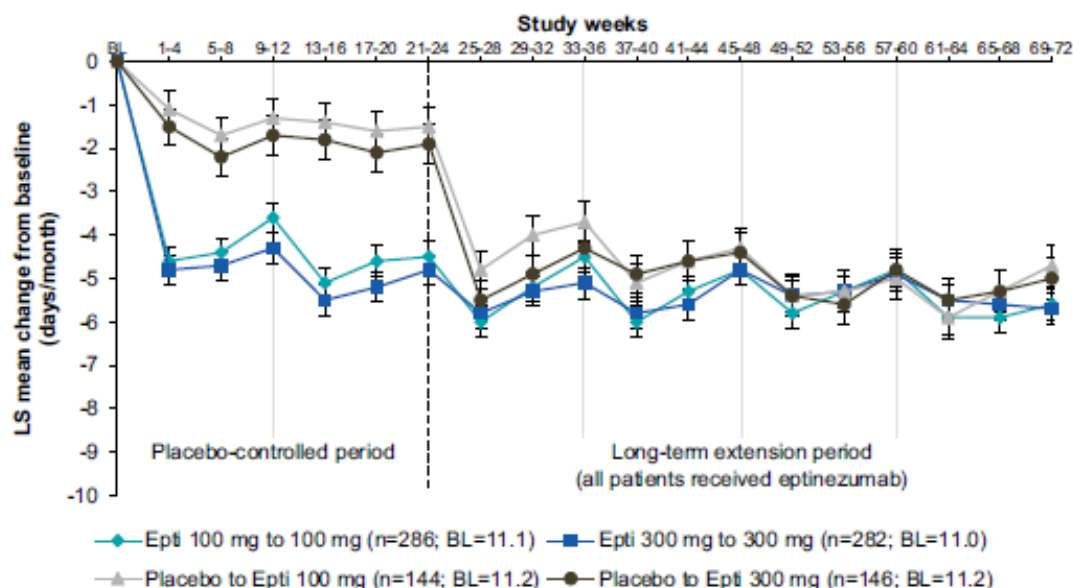
Skróty: BL – wartość wyjściowa; Epti – eptinezumab; LS – metoda najmniejszych kwadratów; MMRM – model mieszany dla powtarzanych pomiarów.

**Rysunek 1. Zmiana względem wartości wyjściowej w liczbie dni z migreną w miesiącu (MMRM zestaw do analizy skuteczności) [AKL wnioskodawcy, Ashina 2023a]**



Skróty: BL – wartość wyjściowa; Epti – eptinezumab; HIT-6 – 6-punktowy Test Wpływu Bólu Głowy; LS – metoda najmniejszych kwadratów; MMRM – model mieszany dla powtarzanych pomiarów.

**Rysunek 2. Zmiana względem wartości wyjściowej w teście HIT-6 (MMRM zestaw do analizy skuteczności) [AKL wnioskodawcy, Ashina 2023a]**



Skróty: BL – wartość wyjściowa; Epti – eptinezumab; LS – metoda najmniejszych kwadratów; MMRM – model mieszany dla powtarzanych pomiarów.

**Rysunek 3. Średnie zmiany w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni/miesiąc przyjmowania ostrych leków na migrenę (MMRM zestaw do analizy skuteczności) [AKL wnioskodawcy, Ashina 2023a]**

### Wyniki badań skuteczności praktycznej (na podst. AKL wnioskodawcy, rozdz. 4.5)

#### Argoff 2024

Populacja badana obejmowała pacjentów z przewlekłą migreną, którzy nadal doświadczali znaczącego obciążenia migreną pomimo wcześniejszego leczenia kilkoma terapiami profilaktycznymi. Co istotne, 89% uczestników było wcześniej leczonych podskórnymi przeciwciałami monoklonalnymi przeciw CGRP, a wielu z nich próbowało także innych zaawansowanych opcji profilaktyki migreny dostępnych w USA.

(...) Przed rozpoczęciem leczenia eptinezumabem pacjenci deklarowali średnio 8 „dobrych” dni w miesiącu; liczba ta wzrosła do 18 po rozpoczęciu leczenia. Większość pacjentów przed leczeniem stosowała  $\geq 10$  dni/miesiąc leków na receptę i/lub dostępnych bez recepty w celu łagodzenia napadów migreny (odpowiednio 81% [75/93] i 66% [61/93]); po rozpoczęciu leczenia eptinezumabem wartości te spadły do 26% (24/93) i 23% (21/93).

Przed infuzją eptinezumabu 62% (58/93) pacjentów wyrażało przynajmniej lekkie obawy związane z infuzją; po leczeniu odsetek ten zmniejszył się do 14% (13/93). Wyniki ankiety pacjentów były spójne z odpowiedziami lekarzy.

Pomimo historii leczenia pacjenci po rozpoczęciu terapii eptinezumabem zgłaszali średnio dwukrotny wzrost liczby dobrych dni w miesiącu oraz dwie trzecie mniej pacjentów wymagało  $\geq 10$  dni/miesiąc stosowania leków na ostre napady migreny. Większość pacjentów była zadowolona z efektów eptinezumabu, szczególnie w zakresie zmniejszenia nasilenia, częstotliwości i długości trwania objawów migreny.

#### Barbanti 2024

W prospektywnym badaniu Barbanti 2024 oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję eptinezumabu w dawkach 100 mg i 300 mg. Do badania włączono 44 pacjentów z migreną przewlekłą (n=37) i epizodyczną (n=7). 54,5% pacjentów stosowało 2-4 uprzednich terapii profilaktycznych. U 40,9% pacjentów raportowano  $>4$  niepowodzenia leczenia. Analiza bezpieczeństwa obejmowała 44 pacjentów, natomiast analiza skuteczności 26 osób.

(...) Eptinezumab był dobrze tolerowany. W tygodniach 9–12 eptinezumab istotnie zmniejszył liczbę dni z migreną (MHD) u pacjentów z migreną przewlekłą ( $-16,1 \pm 9,9$ ,  $p < 0,001$ ) w porównaniu z poziomem wyjściowym. Co było pierwszorzędowym punktem końcowym badania EMBRACE.

Odnotowano również istotnie statystyczne zmiany w miesięcznym spożyciu leków przeciw-bólowych ( $-28 \pm 44,9$ ;  $p = 0,014$ ), skali numerycznej oceny bólu ( $-3 \pm 1,9$ ;  $p < 0,001$ ), teście wpływu bólu głowy na codzienne funkcjonowanie (HIT-6) ( $-10,1 \pm 7,6$ ;  $p < 0,001$ ), skali oceny niepełnosprawności związanej z migreną (MIDAS) ( $-62,3 \pm 40,5$ ;  $p < 0,001$ ), skali obciążenia migreną pomiędzy napadami (MIBS-4) (różnica względem wartości wyjściowej  $-4,6 \pm 2,6$ ;  $p < 0,001$ ), które były drugorzędowymi punktami końcowymi badania.

*Raport podkreśla doskonały stosunek skuteczności do tolerancji eptinezumabu u pacjentów z wyjątkowo uciążliwą migreną, często cierpiących na nadmierne stosowanie leków, brak odpowiedzi na liczne leki profilaktyczne (w tym podskórne przeciwciała anty-CGRP) oraz liczne choroby współistniejące. Bardzo szybkie działanie eptinezumabu może być szczególnie korzystne dla pacjentów nadużywających leków przeciwbólowych, pomagając im w procesie odstawiania tych leków. Jest to istotne wyzwanie kliniczne dla niektórych pacjentów z migreną, a szybka skuteczność eptinezumabu może ułatwić łagodniejsze przejście, prowadząc do lepszych wyników i skuteczniejszego zarządzania powikłaniami związanymi z nadużywaniem leków.*

#### Scheffler 2024

W retrospektywnym badaniu Scheffler 2024 przeanalizowano dane z rutynowej praktyki klinicznej dotyczące 79 pacjentów (migrena epizodyczna – EM: n = 19; migrena przewlekła – CM: n = 60) po niepowodzeniu terapii przeciwciałami anty-CGRP. Wszyscy pacjenci byli leczeni eptinezumabem w dawce 100 mg.

*(...) Po trzech miesiącach leczenia zaobserwowano istotne zmniejszenie MHD, MMD i AMD. W przypadku migreny przewlekłej mediana redukcji MHD wyniosła 4 dni (IQR: -8,0 do 0,0;  $p < 0,001$ ), MMD zmniejszyła się o 3 dni (IQR: -6,0 do -1,0;  $p < 0,001$ ), a AMD o 1 dzień (IQR: -5,0 do 0,0;  $p < 0,001$ ). Wszyscy pacjenci byli oporni na konwencjonalne terapie zapobiegawcze, a większość z nich także na wcześniejsze leczenie przeciwciałami anty-CGRP.*

*Wyniki te sugerują, że eptinezumab może być skutecznym rozwiązaniem nawet dla pacjentów z migreną oporną na inne formy leczenia, zwłaszcza w przypadku migreny przewlekłej, co potwierdza wyniki uzyskane z badań klinicznych.*

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Wyniki porównania pośredniego: EPTI vs ERE; EPTI vs FRE

W porównaniu pośrednim przedstawiono wyniki porównania w populacji z migreną przewlekłą jedynie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (FRE225), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (FRE225) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ERE140, FRE225, FRE675) w okresie obserwacji wynoszącym 12-24 tyg.

Nie wykazano IS różnic między EPTI a FRE225 w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic między EPTI a ERE140 i FRE675, wykazano natomiast IS różnicę na korzyść EPTI dla porównania z FRE225.

Tabela 21. Wyniki porównania pośredniego między EPTI a komparatorami w populacji z migreną przewlekłą (AKL wnioskodawcy rozdz. 4.6.2)

Punkt końcowy	Wyniki porównania bezpośredniego OR (95% CI)				Wyniki porównania pośredniego OR (95% CI)		
	EPTI 100 vs PLC	ERE 140 vs PLC	FRE 225 vs PLC	FRE 675 vs PLC	EPTI 100 vs ERE 140	EPTI 100 vs FRE 225	EPTI 100 vs FRE 675
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia	0,88 (0,66; 1,18)*	-	1,20 (0,95; 1,52)*	-	-	0,73 (0,50; 1,07)	-
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia	1,55 (0,26; 9,31)*	-	0,49 (0,17; 1,46)*	-	-	3,16 (0,39; 25,51)	-
Występowanie zdarzeń niepożądanych	0,88 (0,61; 1,3)**	1,4 (0,89; 2,1)**	1,4 (1,1; 1,7)**	1,3 (1,0; 1,5)**	0,63 (0,35; 1,11)	<b>0,63 (0,41; 0,97)</b>	0,68 (0,44; 1,04)

\* Messina 2023

\*\* Haridas 2024



### Wyniki badania DELIVER: EPTI vs PLC – populacja z migreną epizodyczną i przewlekłą

Wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowano dla łącznej populacji z badania DELIVER (pacjenci z migreną epizodyczną i przewlekłą). Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia wystąpiły u około 40% pacjentów w każdej z grup. Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia: każdego stopnia, poważnych, prowadzących do przerwania infuzji oraz prowadzących do wycofania z badania. W badaniu nie wystąpiły zgony w żadnej z badanych grup.

Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u co najmniej 1,5% pacjentów (zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, biegunka, nudności, zakażenie dróg moczowych, ból w górnej części brzucha, bóle stawów, zawroty głowy, ból pleców).

Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne; zdarzenia potencjalne związane z wlewem badanego leku; zaburzenia sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe; napady padaczkowe; zdarzenia dotyczące wątroby; myśli i zachowania samobójcze).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa EPTI vs PLC z badania DELIVER [AKL wnioskodawcy]**

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)			RR (95% CI), wartość p	
	EPTI100	EPTI300	PLC	EPTI100 vs PLC	EPTI300 vs PLC
<b>Ogólne TEAE w badaniu</b>					
Pacjenci, u których wystąpiło TEAE	127/299 (42,5%)	120/294 (40,8%)	119/298 (39,9%)	1,06 (0,88; 1,29) p=0,528	1,02 (0,84; 1,24) p=0,827
Pacjenci z poważnymi TEAE	5/299 (1,7%)	7/294 (2,4%)	4/298 (1,3%)	1,25 (0,34; 4,59) p=0,741	1,77 (0,52; 6,00) p=0,356
Pacjenci, u których wystąpiło TEAE prowadzące do przerwania infuzji	1/299 (0,3%)	3/294 (1,0%)	0/298 (0,0%)	2,99 (0,12; 73,11) p=0,502	7,09 (0,37; 136,76) p=0,194
Pacjenci, u których wystąpiło TEAE prowadzące do wycofania	1/299 (0,3%)	6/294 (2,0%)	1/298 (0,3%)	1,00 (0,06; 15,86) p=0,998	6,08 (0,74; 50,21) p=0,094
Zgony	0/299 (0%)	0/294 (0%)	0/298 (0%)	-	-
<b>TEAE zgłoszone u co najmniej 1,5% pacjentów w którejkolwiek z grup leczenia w badaniu</b>					
Zapalenie nosogardzieli	5/299 (1,7%)	9/294 (3,1%)	3/298 (1,0%)	1,66 (0,40; 6,89) p=0,484	3,04 (0,83; 11,12) p=0,093
Zmęczenie	2/299 (0,7%)	6/294 (2,0%)	4/298 (1,3%)	0,50 (0,09; 2,70) p=0,419	1,52 (0,43; 5,33) p=0,513
Biegunka	0/299 (0%)	5/294 (1,7%)	5/298 (1,7%)	0,09 (0,01; 1,63) p=0,103	1,01 (0,30; 3,46) p=0,983
Nudności	4/299 (1,3%)	5/294 (1,7%)	4/298 (1,3%)	1,00 (0,25; 3,95) p=0,996	1,27 (0,34; 4,67) p=0,722
Zakażenie dróg moczowych	1/299 (0,3%)	5/294 (1,7%)	4/298 (1,3%)	0,25 (0,03; 2,22) p=0,213	1,27 (0,34; 4,67) p=0,722
Ból w górnej części brzucha	5/299 (1,7%)	4/294 (1,4%)	2/298 (0,7%)	2,49 (0,49; 12,74) p=0,273	2,03 (0,37; 10,98) p=0,412
Bóle stawów	5/299 (1,7%)	4/294 (1,4%)	0/298 (0%)	10,96 (0,61; 197,40) p=0,104	9,12 (0,49; 168,69) p=0,137
Zawroty głowy	2/299 (0,7%)	4/294 (1,4%)	5/298 (1,7%)	0,40 (0,08; 2,04) p=0,269	0,81 (0,22; 2,99) p=0,753
Ból pleców	5/299 (1,7%)	3/294 (1,0%)	4/298 (1,3%)	1,25 (0,34; 4,59) p=0,741	0,76 (0,17; 3,37) p=0,718
<b>Pacjenci z TEAE, będącymi przedmiotem szczególnego zainteresowania w badaniu</b>					
Nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne	6/299 (2,0%)	10/294 (3,4%)	6/298 (2,0%)	1,00 (0,33; 3,06) p=0,995	1,69 (0,62; 4,59) p=0,304

Zdarzenia niepożądane	n/N (%)			RR (95% CI), wartość p	
	EPTI100	EPTI300	PLC	EPTI100 vs PLC	EPTI300 vs PLC
Zdarzenia potencjalnie związane z wlewem badanego leku	5/299 (1,7%)	7/294 (2,4%)	2/298 (0,7%)	2,49 (0,49; 12,74) p=0,273	3,55 (0,74; 16,94) p=0,112
Zaburzenia sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe	9/299 (3,0%)	4/294 (1,4%)	8/298 (2,7%)	1,12 (0,44; 2,87) p=0,811	0,51 (0,15; 1,66) p=0,263
Napady padaczkowe	0/299 (0%)	1/294 (0,3%)	0/298 (0%)	-	3,04 (0,12; 74,34) p=0,495
Zdarzenia dotyczące wątroby	2/299 (0,7%)	2/294 (0,7%)	4/298 (1,3%)	0,50 (0,09; 2,70) p=0,419	0,51 (0,09; 2,75) p=0,431
Myśli i zachowania samobójcze	0/299 (0%)	0/294 (0%)	1/298 (0,3%)	0,33 (0,01; 8,12) p=0,499	0,34 (0,01; 8,26) p=0,506

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych badań.

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

###### URPL

Nie odnaleziono dodatkowych informacji o bezpieczeństwie eptinezumabu na stronie internetowej Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

###### Vigibase

Od 2020 roku do 9.02.2025 roku zgłoszono 6 334 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej - eptinezumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (33%), zaburzenia układu nerwowego (20%), zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (8%) i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (8%).

###### FDA

Od 2020 roku do 31.12.2024 roku zgłoszono 5 942 rekordy dotyczące wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu substancji czynnej - eptinezumabu. Najczęściej raportowano zdarzenia z grupy zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (3 307), zaburzenia układu nerwowego (2 106), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (755) i zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (734).

###### ChPL Vyepti

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 wynaczynienie, co stwierdzono u < 1% pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Vyepti i placebo.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności (eksperymentalnej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa eptinezumabu (Vyepti) stosowanego w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia profilaktycznego.

W ramach przeglądu wnioskodawca zidentyfikował 4 badania pierwotne dla eptinezumabu w porównaniu z placebo, 3 badania z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz 11 badań wtórnych.

Skuteczność eptinezumabu względem placebo po niepowodzeniu co najmniej 2. linii leczenia profilaktycznego w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną analizowano w badaniu DELIVER.

W badaniu DELIVER pierwszorzędnym punktem końcowym było zmniejszenie liczby miesięcznych dni migrenowych. Drugorzędnym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% i 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu oraz zmiana w wartości liczby dni z migreną i z bólem głowy.

W analizie skuteczności przeprowadzonej na podstawie ww. badania porównania eptinezumabu w dawce 100 mg z placebo w subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą z wcześniejszym leczeniem profilaktycznym zakończonym niepowodzeniem wykazano statystycznie istotną przewagę eptinezumabu w zakresie:

- zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu,
- większego odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50%,
- większego odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 75%.

w tygodniach 1-12, jak i 13-24 okresu obserwacji.

IS różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu >2 wcześniejszych terapii profilaktycznych w zakresie zmniejszenia liczby dni z migreną oraz odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50% i 75%.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. erenumabem i fremanezumabem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic dla eptinezumabu w dawce 100 mg względem komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych tj. dni z migreną w miesiącu, odpowiedzi na leczenie  $\geq 50\%$ , dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na ból głowy, dni w miesiącu z bólem głowy oraz wyniku testu HIT-6 w porównaniu z przyjętymi w analizie komparatorami.

IS mniejszą skuteczność EPTI vs ERE wykazano w zakresie redukcji liczby dni z użyciem ostrych leków na migrenę w miesiącu (MD=1,20; 95%CI: 0,30; 2,10).

W uwzględnionych przez wnioskodawcę opracowaniach wtórnych dot. stosowania przeciwciał anti-CGRP w leczeniu migreny przewlekłej (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego), wszystkie badane CGRP-mAb (eptinezumab, erenumab, galkanezumab i fremanezumab) wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa badanych leków.

W zakresie porównań pośrednich przeprowadzonych w przeglądach Masoud 2021, Yang 2021, Fawsitt 2023, Messina 2023, Naghdi 2023, Haridas 2024 nie odnotowano IS różnic między EPTI a pozostałymi przeciwciałami anti-CGRP (w tym erenumab i fremanezumab) w zakresie redukcji liczby dni z migreną w miesiącu.

W zakresie bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim przedstawiono wyniki porównania w populacji z migreną przewlekłą jedynie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (FRE225), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (FRE225) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ERE140, FRE225, FRE675) w okresie obserwacji wynoszącym 12-24 tyg.

Nie wykazano IS różnic między EPTI a FRE 225 w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic między EPTI a ERE140 i FRE675, wykazano natomiast IS różnicę na korzyść EPTI dla porównania z FRE225.

Wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowano dla łącznej populacji z badania DELIVER (pacjenci z migreną epizodyczną i przewlekłą). Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia wystąpiły u około 40% pacjentów w każdej z grup. Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia: każdego stopnia, poważnych, prowadzących do przerwania infuzji oraz prowadzących do wycofania z badania. W badaniu nie wystąpiły zgony w żadnej z badanych grup.

Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u co najmniej 1,5% pacjentów (zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, biegunka, nudności, zakażenie dróg moczowych, ból w górnej części brzucha, bóle stawów, zawroty głowy, ból pleców).

Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne; zdarzenia potencjalne związane z wlewem badanego leku; zaburzenia sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe; napady padaczkowe; zdarzenia dotyczące wątroby; myśli i zachowania samobójcze).

Do przeglądu włączono 3 badania dot. skuteczności praktycznej EPTI.

Amerykańskie badanie obserwacyjne Argoff 2024 przeprowadzono w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, którzy doświadczali znaczącego obciążenia migreną pomimo wcześniejszego leczenia kilkoma terapiami profilaktycznymi (89% uczestników było wcześniej leczonych podskórnymi anty CGRP). Po rozpoczęciu terapii eptinezumabem pacjenci zgłaszali średnio dwukrotny wzrost liczby dobrych dni w miesiącu oraz dwie trzecie mniej pacjentów wymagało  $\geq 10$  dni/miesiąc stosowania leków na ostre napady migreny.

W prospektywnym badaniu Barbanti 2024 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, w 9–12 tygodniach leczenia eptinezumab istotnie zmniejszył liczbę dni z migreną w porównaniu z poziomem wyjściowym. Eptinezumab był dobrze tolerowany. Co było pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Odnotowano również istotnie statystyczne zmiany w miesięcznym spożyciu leków przeciwbólowych, skali numerycznej oceny bólu, teście wpływu bólu głowy na codzienne funkcjonowanie (HIT-6), skali oceny niepełnosprawności związanej z migreną (MIDAS).

W retrospektywnym badaniu Scheffler 2024 w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego przeciwciałami anty-CGRP, po trzech miesiącach leczenia zaobserwowano istotne zmniejszenie MHD (miesięczna liczba dni z bólem głowy), MMD (miesięczna liczba dni z migreną) i AMD (stosowanie leków doraźnych).

Do podstawowych ograniczeń analizy należy zaliczyć brak badań bezpośrednio porównujących oceniane przeciwciała anty-CGRP w ocenianym wskazaniu. Ponadto, należy wskazać na heterogeniczność populacji w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego oraz fakt, iż populacja ta nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.

Ponadto wyniki przedstawionych porównań pośrednich dotyczą okresów obserwacji 12-24 tyg. co może nie przedstawiać pełnego obrazu skuteczności leków w perspektywie programu lekowego, w którym zgodnie z ustalonymi zapisami leczenie trwa rok.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie zasadności objęcia preparatu Vyepti (eptinezumab) finansowaniem w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)” w populacji osób dorosłych z migreną przewlekłą.*

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA).

##### Porównywane interwencje

W analizie ekonomicznej dla ocenianej technologii przyjęto inhibitory anty-CGRP: erenumab i fremanezumab, finansowane w ramach programu B.133.

##### Perspektywa

Analizę wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (NFZ), tożsamą, w przypadku braku odpłatności pacjenta za leki refundowane w ramach programu lekowego, z perspektywą wspólną (NFZ i pacjenta).

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono wykorzystując roczny horyzont czasowy.

##### Dyskontowanie

W analizie nie dyskontowano kosztów i efektów zdrowotnych ze względu na horyzont czasowy nie przekraczający jednego roku.

##### Model

Na potrzeby analizy ekonomicznej wnioskodawca przygotował uproszczony kalkulator (zaimplementowany w programie MS Excel), uwzględniający koszty leków jako parametr różniący oceniane terapie. Przyjęto, że terapia inhibitorami anty-CGRP będzie stosowana w ramach programu przez 12 miesięcy.

#### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Charakterystyka populacji

W analizie założono wprowadzenie finansowania eptinezumabu w grupie pacjentów odpowiadającej populacji objętej programem B.133. Zgodnie z zapisami tego programu będą to osoby, które ukończyły 18 r.ż. chore na migrenę przewlekłą, z co najmniej 15 dniami 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 Bolów Głowy (ICHD).

##### Skuteczność kliniczna/parametry kliniczne

Na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej, w AE wnioskodawcy przyjęto brak różnic klinicznych pomiędzy eptinezumabem a komparatorami. *W ramach uproszczenia oraz zakładając, że nie będzie to miało istotnego wpływu na wnioski, zdecydowano również nie brać pod uwagę śmiertelności pacjentów, również w ramach ocenianego rocznego horyzontu.*

##### Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy jako koszt różniący uwzględniono koszt leków. *Ze względu na jednakową skuteczność leków przyjęto, że koszty hospitalizacji, czy zdarzeń niepożądanych, będą kosztami*

*nieróżnicującymi*. Koszt monitorowania pominięto przyjmując, że każda z terapii dostępnych w ramach programu będzie monitorowana jednakowo co 12 tygodni.

Biorąc pod uwagę dożylną postać eptinezumabu założono, że jego podanie nastąpi podczas wizyty monitorującej (erenumab oraz fremanezumab będą przyjmowane w domu ze względu na podanie podskórne).

Opis kosztów uwzględnionych w AE wnioskodawcy przedstawiono poniżej.

#### Koszty leków

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Vypeti będzie refundowany w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca proponuje mechanizm podziału ryzyka [REDACTED]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 23. Koszty produktu leczniczego Vyepti (źródło AWB wnioskodawcy)**

Nazwa, postać i dawka leku	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WLF [zł]	PO [zł]	Koszt NFZ
Eptinezumab Vypeti, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji 100 mg	<b>Wariant bez RSS</b>						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	<b>Wariant z RSS*</b>						
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\* [REDACTED]  
**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności

Koszty komparatorów (erenumab, fremanezumab) w wariantach z RSS i bez określono na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. na 1 stycznia 2025 r.

**Tabela 24. Koszty komparatorów przyjęty w AE wnioskodawcy (źródło: Obwieszczenie MZ)**

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	CZN [zł]	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO [zł]
Erenumabum Aimovig, roztwór do wstrzykiwań 140 mg/ml	1 wstrzykiwacz 1 ml	0761342102460 4	1237,9 3	1336,9 6	1417,1 9	1417,1 9	bezpłatny
Fremanezumabum Ajovy, roztwór do wstrzykiwań, 225 mg	1 amp.-strzyk. 1,5 ml	0590999139649 7	1732,5 0	1871,1 0	1983,3 7	1983,3 7	bezpłatny

**CZN** – cena zbytu netto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **CHB** – cena hurtowa brutto; **CD** – cena detaliczna; **WLF** – wysokość limitu finansowania; **PO** – poziom odpłatności;

- Dawkowanie

Zgodnie z zapisami proponowanego PL, w analizie podstawowej wnioskodawcy założono, że wszyscy pacjenci stosują eptinezumab w dawce 100 mg co 12 tyg.

Zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL Vypeti, zalecana dawka eptinezumabu wynosi 100 mg co 12 tygodni, przy czym niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyści ze stosowania eptinezumabu w dawce 300 mg, podawanego co 12 tygodni, zaczynając od 12 tygodnia. W związku z powyższym, w ramach analizy wrażliwości uwzględniono wariant, w którym przyjęto, że część pacjentów będzie potrzebowało eskalacji dawki do 300 mg (odsetek pacjentów z eskalacją dawki wśród wszystkich pacjentów, którzy kontynuują leczenie po 12. tygodniu oszacowano na poziomie [REDACTED] na podstawie danych z badania PROMISE 2 dostarczonych przez wnioskodawcę).

W odniesieniu do dawkowania komparatorów, zgodnie z zapisami PL przyjęto podskórne podanie erenumabu w dawce 140 mg co 4 tygodnie oraz fremanezumabu w dawce 225 mg lub 675 mg odpowiednio co 4 lub 12 tygodnie.

- Koszt podania

W analizie podstawowej przyjęto, że podanie eptinezumabu, podobnie jak erenumabu oraz fremanezumabu będzie się odbywało podczas regularnych wizyt w ramach monitorowania pacjentów (nie doliczono dodatkowych kosztów podania leku).



Niemniej, ze względu na dożylną drogę podania eptinezumabu, w analizie wrażliwości uwzględniono możliwość jego podania w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*. Koszt procedury oszacowano na podstawie zarządzenia NFZ nr 109/2024/DGL.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 25. Koszt podania leku Vyepti uwzględniony w analizie wrażliwości (źródło: AE wnioskodawcy)**

Kod i nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Współczynnik korygujący [zł]	Źródło	Koszt jednostkowy [zł]
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu lekowego (5.08.07.000001)	486,71	1,77	109/2024/DGL, Informator o umowach	861,49

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Eptinezumab vs erenumab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Vypeti w ramach programu lekowego B.133 wiąże się z wyższymi kosztami niż stosowanie terapii erenumabem. Różnica w kosztach pomiędzy eptinezumabem a erenumabem, w przypadku wariantu bez RSS wyniosła 5 981,44 PLN, a w przypadku wariantu z RSS wyniosła [redacted].

**Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów eptinezumabu vs erenumabu – analiza podstawowa**

Parametr	Bez RSS		Z RSS	
	eptinezumab	erenumab	eptinezumab	erenumab
Koszt całkowity/osoba [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	5 981,44		[redacted]	

#### Eptinezumab vs fremanezumab

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie leku Vypeti w ramach programu lekowego B.133 wiąże się z niższymi kosztami niż stosowanie terapii fremanezumabem. Różnica w kosztach pomiędzy eptinezumabem a fremanezumabem, w przypadku wariantu bez RSS wyniosła -812,84 PLN, a w przypadku wariantu z RSS wyniosła [redacted].

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 27. Wyniki analizy minimalizacji kosztów eptinezumabu vs fremanezumab – analiza podstawowa**

Parametr	Bez RSS		Z RSS	
	eptinezumab	fremanezumab	eptinezumab	fremanezumab
Koszt całkowity/osoba [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny	-812,84		[redacted]	

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

W związku z brakiem odnalezienia badań randomizowanych porównujących wnioskowaną technologię oraz komparatory zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dołączona do wniosku refundacyjnego przeprowadzona została w postaci analizy minimalizacji kosztów, cenę progową szacowano w taki sposób, aby różnica między kosztem stosowania ocenianej interwencji a kosztem stosowania technologii opcjonalnych była równa zero.

Zgodnie z oszacowaniem wnioskodawcy wartość ceny zbytu netto produktu leczniczego Vyepti, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej wynosi [REDACTED] zł (wariant bez/z RSS) dla porównania z FREN oraz [REDACTED] / [REDACTED] zł (wariant bez/z RSS) dla porównania z ERE<sup>12</sup>.

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano jeden scenariusz, w którym przyjęto koszt podania eptinezumabu (EPT) jako różniący oraz eskalację dawki EPT do 300 mg u części pacjentów (odsetek pacjentów z eskalacją dawki wśród wszystkich pacjentów, którzy kontynuują leczenie po 12. tygodniu na poziomie [REDACTED]).

[REDACTED] w przypadku porównania z [REDACTED] tj. zastosowanie leku Vypeti w ramach programu lekowego B.133 wiąże się z [REDACTED] FREN zarówno w wariantcie uwzględniającym RSS oraz bez RSS. Różnica w kosztach, w przypadku wariantu bez RSS wyniosła [REDACTED], a w przypadku wariantu z RSS [REDACTED].

W przypadku porównania eptinezumab vs erenumab, [REDACTED]. Przy czym w ramach testowanego scenariusza obserwowano ok. [REDACTED] (różnica w kosztach pomiędzy eptinezumabem a erenumabem, w przypadku wariantu bez RSS wyniosła [REDACTED] a w przypadku wariantu z RSS [REDACTED]).

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy interwencją a komparatorami, wnioskodawca przyjął, że wyniki zdrowotne nie będą czynnikiem różniącym.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca przyjął roczny horyzont czasowy ze względu na zapisy programu B.133., które jako czas trwania terapii lekami anty-CGRP wskazują 12 miesięcy.

<sup>12</sup> [REDACTED]

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	Nd	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Nd	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Nd	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	W analizie wrażliwości testowano jeden scenariusz, w którym przyjęto koszt podania eptinezumabu jako różniący oraz możliwość otrzymania przez pacjenta wyższej dawki - 300 mg.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- wnioskodawca jako technikę analityczną wybrał minimalizację kosztów, zakładając wykazany w ramach analizy klinicznej brak różnic w efektywności klinicznej między technologią wnioskowaną a rozpatrywanymi komparatorami we wnioskowanej populacji. W ramach przyjętej techniki oceniano wyłącznie koszty związane ze stosowaniem porównywanych technologii medycznych. W związku z powyższym, ograniczenia porównania pośredniego zidentyfikowane w ramach AKL przekładają się na niepewność w zakresie zasadności wykonania analizy minimalizacji kosztów.
- w analizie podstawowej przyjęto, że podanie eptinezumabu będzie się odbywało podczas regularnej wizyty w ramach monitorowania pacjentów. Nie doliczono zatem dodatkowych kosztów podania leku. Ze względu na dożylną drogę podania eptinezumabu, istnieje możliwość jego podania w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*.
- W analizie wrażliwości testowano jeden scenariusz, w którym jednocześnie przyjęto koszt podania eptinezumabu jako różniący oraz możliwość otrzymania przez pacjenta wyższej dawki eptinezumabu tj. 300 mg. Nie przedstawiono jednokierunkowej analizy wrażliwości pozwalającej na ocenę wpływu zmian poszczególnych parametrów na uzyskane wyniki.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdział 4 AE):

- Jednym z ważniejszych ograniczeń poniższej analizy jest brak kosztów efektywnych dla komparatorów. Koszty te aktualnie nie są publikowane przez NFZ. W niniejszej analizie wykorzystano koszty podane w Obwieszczeniu oraz poczyniono kalkulacje uwzględniając RSS zaproponowany przez producenta. W przedstawionej analizie wersja bez RSS będzie generowała wynik inkrementalny bardziej odpowiadający rzeczywistym wartościom.*
- Kolejnym ograniczeniem może być długość leczenia przyjęta w analizie. Wartość tę arbitralnie ustalono na równą czasowi podawania leków w programie lekowym (1 rok). Na tej podstawie również określono horyzont analizy, jako że po zakończeniu terapii koszty różnicujące nie występowały. Zdecydowano nie szacować średniego czasu terapii pacjenta w programie. Jednocześnie należy zaznaczyć, że średni czas terapii nie zmieniłby wniosków płynących z analizy. Wynik mógłby być jedynie proporcjonalnie wyższy lub niższy.*

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu, podstawiając zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii).

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

### Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawcy nie odnaleziono innych modeli dotyczących badanego zjawiska, z tego powodu odstąpiono od walidacji konwergencji.

W przeglądzie analiz ekonomicznych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną Mistry 2023, w której przeprowadzono analizę kosztów-efektywności dla obecnie stosowanych leków w prewencji migreny chronicznej: toksyny botulinowej A, eptinezumab (100 mg i 300 mg), framenezumabu, galakenezumabu oraz topiramatu. Przeprowadzono kalkulacje wykorzystując model Markowa. Przyjęto długość cyklu równą 12 tygodni.

*W porównaniu z fremanezumabem eptinezumab został zdominowany, natomiast w porównaniu z toksyną botulinową A koszt inkrementalny stosowania leku wyniósł 10 995 020,34 PLN.*

### Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca odstąpił od wykonania walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres przeprowadzonej przez wnioskodawcę walidacji można uznać za wystarczający.

## 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

W AE wnioskodawcy do oszacowań kosztów erenumabu oraz fremanezumabu w wariantach z RSS i bez RSS wykorzystano ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2025 r.

**Tabela 29. Wyniki analizy minimalizacji kosztów eptinezumabu względem erenumabu oraz fremanezumabu – oszacowania analityków Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy**

Substancja czynna	Perspektywa NFZ, wariant z RSS	
	Koszt całkowity/osoba [zł]	Koszt inkrementalny [zł]
eptinezumab		-
erenumab		
fremanezumab		

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy było *określenie zasadności objęcia preparatu Vyepti (eptinezumab) finansowaniem w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”*.

Wnioskowaną interwencję stanowi stosowanie leku Vyepti (eptinezumab), który w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Jako komparatory przyjęto erenumab (produkt Aimovig) i fremanezumab (produkt Ajovy).

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę, w której wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy eptinezumabem a komparatorami, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt stosowania eptinezumabu jest wyższy w porównaniu do kosztu erenumabu. Koszt inkrementalny stosowania eptinezumabu w miejsce erenumabu z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 5 981,44 zł w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] zł w wariancie z RSS.

Natomiast wyniki analizy inkrementalnej wskazują na niższe koszty stosowania eptinezumabu w porównaniu z framenezumabem. Koszt inkrementalny stosowania leku Vyepiti w miejsce framanezumabu z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie -812,84 w wariancie bez RSS oraz [REDACTED] w wariancie z RSS.

Uzyskane przez wnioskodawcę ceny progowe są [REDACTED] od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii w wariancie z i bez RSS dla porównania z ERE. Dla porównania z erenumabem uzyskane ceny progowe są [REDACTED] od ceny proponowanej.

Niemniej należy zauważyć, że ważnym ograniczeniem powyższej analizy jest brak uwzględnienia kosztów efektywnych dla komparatorów.

[REDACTED]

Należy również wskazać na niepewność związaną z naliczaniem kosztów podania eptinezumabu. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że podanie leku będzie się odbywało podczas regularnej wizyty w ramach monitorowania pacjentów. Nie doliczono zatem dodatkowych kosztów podania leku. Niemniej ze względu na dożylną drogę podania eptinezumabu, istnieje możliwość jego podania w ramach hospitalizacji jednodniowej.

## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy było *oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Vyepti (substancja czynna eptinezumab) finansowaniem w ramach istniejącego programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą”, na wydatki płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz wydatki wspólne — płatnika publicznego i pacjentów w Polsce.*

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjent). Z uwagi na wnioskowaną kategorię refundacyjną tj. program lekowy i wynikający z niej brak dopłat świadczeniobiorców, wyniki z perspektywy NFZ można traktować jako zbieżne z wynikami z perspektywy wspólnej.

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego.

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji produktu leczniczego Vyepti we wnioskowanej populacji. Wszyscy pacjenci stanowiący populację docelową analizy w scenariuszu istniejącym otrzymają terapię fremanezumabem<sup>13</sup>.

Scenariusz nowy zakłada, że wprowadzenie refundacji eptinezumabu nie zmieni liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia II linii w ramach programu lekowego.

##### Warianty analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z wariantu podstawowego, wariantów skrajnych (minimalnego i maksymalnego), różniących się [redacted].

Obliczenia przeprowadzono uwzględniając dwa warianty cenowe: nieuwzględniający oraz uwzględniający mechanizm dzielenia ryzyka.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w ramach niniejszej analizy stanowią pacjenci określani poprzez zapisy programu B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą”, tj. pacjenci z migreną przewlekłą, u których występuje co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące. Dodatkowym kryterium włączenia do leczenia są udokumentowane próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, takimi jak np. topiramatem, kwas walproinowy bądź amitryptylina oraz toksyna botulinowa.

<sup>13</sup>Obecnie w ramach programu lekowego B.133 we wskazaniu tożsamym do wskazania wnioskowanego dla eptinezumabu, dostępne są dwa leki — erenumab i fremanezumab. Biorąc pod uwagę, odpowiedzi ekspertów pozyskane przez wnioskodawcę [redacted]



[Redacted text block]

Dokładne oszacowania wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 30. Liczba pacjentów włączanych do II linii w programie lekowym (źródło: AWB wnioskodawcy)**

Rok	Półrocze	Liczba włączonych pacjentów		Źródło
		Na półrocze	Na rok	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]

\* [Redacted text]

**Udziały w rynku**

Obecnie w ramach programu lekowego B.133 we wskazaniu tożsamym do wskazania wnioskowanego dla eptinezumabu, dostępne są dwa leki — erenumab i fremanezumab.

[Redacted text block]

Wartości przyjęte przez wnioskodawcę w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 31. Odsetek pacjentów otrzymujących poszczególne terapie w II linii leczenia w ramach programu lekowego B.133 (źródło: AWB wnioskodawcy)**

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]			[REDAKTOWANE]
	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

\* [REDAKTOWANE]  
^ [REDAKTOWANE]

### Koszty

W AWB wnioskodawcy, analogicznie do AE (rozdz. 5.1.2) jako koszty różniące w analizie podstawowej uwzględniono koszty leków (szczegóły: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.4.).

Dodatkowo, w analizie wrażliwości uwzględniono możliwość podania eptinezumabu w ramach świadczenia *Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu*.

### Czas leczenia/przeływ pacjentów w programie

Zgodnie z zapisami programu lekowego B.133 okres podawania erenumabu albo fremanezumabu w programie wynosi 12 miesięcy. Odpowiedź na leczenie jest definiowana po 12 tygodniach. Brak odpowiedzi na leczenie powoduje wyłączenie pacjenta z programu.

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Ponadto, zapisy programu lekowego wskazują, że „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. W przypadku nawrotu migreny przewlekłej do 12 miesięcy lekarz prowadzący może zdecydować o ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia lekiem anty-CGRP.”

[REDAKTOWANE]

Szczegółowy opis założeń modelu przedstawiono w rozdz. 2 AWB wnioskodawcy oraz wartości oszacowania populacji docelowej przedstawiono w rozdz. 6 AWB wnioskodawcy.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana przez wnioskodawcę łączna liczba chorych włączonych do leczenia preparatem Vyepti w I roku analizy wynosi [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE].

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

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

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vyepti (eptinezumab), spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 125 tys. zł i o 217 tys. zł odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz odpowiadnio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0		
Koszty pozostałe (koszt fremanezumabu)	3 660 011	6 376 038		
Koszty sumaryczne	3 660 011	6 376 038		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	3 535 011	6 158 277		
Koszty pozostałe (koszt fremanezumabu)	0	0		
Koszty sumaryczne	3 535 011	6 158 277		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	3 535 011	6 158 277		
Koszty pozostałe (koszt fremanezumabu)	3 660 011	6 376 038		
Koszty sumaryczne	-125 000	-217 760		

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK/?	Oszacowanie wielkości populacji docelowej zostało określone [redacted] [redacted] [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	–
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Założenia zostały oparte na [redacted]. Należy zaznaczyć, że wnioskodawca przetestował alternatywne scenariusze przejmowania udziałów w rynku w ramach analizy wrażliwości.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	Przedstawiona przez Wnioskodawcę liczba chorych leczonych poszczególnymi substancjami czynnymi była spójna z pozyskanymi danymi NFZ.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	[redacted]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty przez wnioskodawcę poziom odpłatności: bezpłatny spełnia kryteria, o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2.3.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Wykonano analizę wrażliwości uwzględniającą wariant minimalny i maksymalny. Jednocześnie powyższe warianty przeprowadzono uwzględniając jednocześnie alternatywne dane dla kilku parametrów analizy. Nie przedstawiono jednokierunkowej analizy wrażliwości obrazującej wpływ zmian poszczególnych parametrów na raportowane wyniki.

#### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenie ABW według wnioskodawcy (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy):

[redacted]

[REDACTED]

- [REDACTED]

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

[REDACTED]

[REDACTED]

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analiza wrażliwości przeprowadzona przez wnioskodawcę obejmowała wariant minimalny i maksymalny (szczegóły: rozdz. 2.5. AWB wnioskodawcy).

W wariantcie minimalnym wielkość populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] w I roku analizy i [REDACTED] w II roku analizy przyjmując, że:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy w wariantcie minimalnym, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vyepti (eptinezumab), spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 73 tys. zł i o 150 tys. zł odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS [REDACTED].

Szczegółowo wyniki analizy w wariantcie minimalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant minimalny**

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	■	■

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty pozostałe	2 147 791	4 409 289		
Koszty sumaryczne	2 147 791	4 409 289		
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	2 074 437	4 258 698		
Koszty pozostałe	0	0		
Koszty sumaryczne	2 074 437	4 258 698		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	2 074 437	4 258 698		
Koszty pozostałe	2 147 791	4 409 289		
Koszty sumaryczne	-73 353	-150 590		

W wariantcie maksymalnym wielkość populacji docelowej oszacowano na [redacted] w I roku analizy i [redacted] w II roku analizy przyjmując, że:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Ponadto, w ramach wariantu maksymalnego uwzględniono następujące założenia:

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z wynikami analizy w wariantcie maksymalnym dochodzi do zmiany wnioskowania względem scenariusza podstawowego. Wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vyepti (eptinezumab), spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 651 tys. zł i o 1,8 mln zł odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie bez RSS oraz [redacted] odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantcie z RSS ([redacted]).

Szczegółowo wyniki analizy w wariantcie maksymalnym przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – wariant maksymalny

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>				
Koszty wnioskowanego leku	0	0		
Koszty pozostałe	5 711 655	10 406 116		
Koszty sumaryczne	5 711 655	10 406 116		



Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [PLN]		Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
<b>Scenariusz nowy</b>				
Koszty wnioskowanego leku	6 362 777	12 220 688		
Koszty pozostałe	0	0		
Koszty sumaryczne	6 362 777	12 220 688		
<b>Koszty inkrementalne</b>				
Koszty wnioskowanego leku	6 362 777	12 220 688		
Koszty pozostałe	5 711 655	10 406 116		
Koszty sumaryczne	651 122	1 814 571		

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

W AWB wnioskodawcy do oszacowań kosztów erenumabu oraz fremenezumabu w wariantach z RSS i bez RSS wykorzystano ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia na 1 stycznia 2025 r.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji z wykorzystaniem modelu wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (z RSS) [PLN]	
	I rok	II rok
<b>Koszty inkrementalne</b>		
Koszty wnioskowanego leku		
Koszty pozostałe (koszt fremanezumabu)		
Koszty sumaryczne		

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Vyepti (eptinezumab) finansowaniem w ramach istniejącego programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą”, na wydatki płatnika publicznego (NFZ) oraz wydatki wspólne – płatnika publicznego i pacjentów w Polsce.

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym.

W AWB jako koszt różniący uwzględniono jedynie koszty leków. Ze względu na możliwość podawania eptinezumabu podczas hospitalizacji w trybie jednodniowym związanej z wykonaniem programu, zdecydowano się uwzględnić koszt tego świadczenia w analizie wrażliwości.

W scenariuszu podstawowym wnioskodawca założył, że eptinezumab

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vyepti (eptinezumab), spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 125 tys. zł i o 217 tys. zł odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariantach bez RSS oraz [REDACTED]

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w AWB wnioskodawcy do oszacowań kosztów erenumabu oraz fremenezumabu w wariantach z RSS i bez RSS wykorzystano ceny z Obwieszczenia MZ. [REDACTED]

Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej. Oszacowanie wielkości populacji oparto [REDACTED]

Ponadto, istnieje niepewność w zakresie parametrów przyjętych w zakresie czasu trwania leczenia w programie, długotrwałej skuteczności leczenia oraz kosztów podania produktu Vyepti.

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

### Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz, Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji wskazała na zasadność zniesienia lub przynajmniej skrócenia terapii tradycyjnymi lekami doustnymi. Zaleca również zniesie liniowania leczenia ze względu na fakt, że przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i CGRO-R są rekomendowane przez wszystkie Towarzystwa jako leczenie pierwszoliniowe. Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji również wskazuje na zasadność skrócenia czasu leczenia lekami doustnymi. W zakresie kryteriów oceny skuteczności leczenia eksperci wskazują m.in. na skrócenie leczenia toksyną botulinową do 2. cykli podań (prof. Adam Stępień i prof. Izabela Domitrz) oraz na uwzględnienie nie tylko liczby dni bólowych/migrenowych, ale także liczby dni z przyjmowaniem leków doraźnych czy nasilenie bólu głowy w skali VAS (prof. Izabela Domitrz).

Odpowiedzi otrzymane od ankietowanych ekspertów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 38. Uwagi ekspertów do zapisów programu lekowego

Część programu	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON	Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
Kryteria kwalifikacji	Należałoby złagodzić kryteria kwalifikacji do leczenia lekami anty-CGRP, np. poprzez zniesienie liniowości w stosunku do toksyny botulinowej.	Skrócenie czasu leczenia lekami starymi do 2 leków stosowanych przez 6 tyg. jako kryterium kwalifikujące – nie ma żadnych danych wskazujących, że po tym czasie skuteczność danego leku ujawnia się lub staje się wyższa. Najczęściej chorzy sami przerywają leczenie tymi uznając je za nieskuteczne, a pojawiają się działania oboczne leków. Z tego powodu wielu chorych nie spełnia kryteriów kwalifikacyjnych do programu.	Zniesieni warunku stosowania wcześniejszej terapii tradycyjnymi lekami doustnymi a przynajmniej skrócenie czasu leczenia tymi lekami do 8 tyg. zgodnie z zaleceniami międzynarodowymi;  Zniesienie liniowania leczenia – przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i CGRO-R są rekomendowane przez wszystkie Towarzystwa jako leczenie pierwszoliniowe
Kryteria ponownej kwalifikacji do programu	Bez uwag	Bez zmian.	Nie mam uwag.
Określenie czasu leczenia w programie	Czas leczenia toksyną botulinową przeciwciałami powinien być ujednoczony i wynosić 1,5 roku	Co najmniej 9-mcy jednak nie dłużej niż 12 miesięcy.	Wyłączenie leczenia każdym lekiem w programie B.133 do 1,5 roku (18 mies. leczenia), co zrównuje czas leczenia toksyną botulinową i przeciwciałami
Kryteria oceny skuteczności leczenia	Miernikiem skuteczności leczenia powinna być redukcja dni z bólem głowy w miesiącu o 30% (a nie 50% jak to jest obecnie w programie zał .B133) w stosunku do wartości początkowej.  Stwierdzenie nieskuteczności leczenia toksyną botulinową powinno mieć miejsce po 2 podaniach leku w dniu 3. podania.	Dłuższy czas leczenia toksyną po wykazaniu jej nieskuteczności po 6 mies. w praktyce nigdzie na świecie nie jest stosowany (m.in. dane uzyskane z rozmów z uznanymi autorytetami światowymi – pogląd ten wyraził także Jes Olesen na zjeździe PTN przed kilkoma laty w Polsce.	Należałoby uwzględnić nie tylko liczbę dni bólowych/migrenowych, ale także liczbę dni z przyjmowaniem leków doraźnych czy uwzględnić nasilenie bólu głowy w skali VAS (0-10) – kryterium powinien być jeden z tych parametrów z zapisem lun/lub/lub...  Skrócenie oceny leczenia toksyną botulinową do 2 cykli podań, czyli 2x3 mies.  Zniesienie wymogu MIDAS przy każdej wizycie – jedynie przy kwalifikacji oraz zakończeniu leczenia (poprawa zapisów w SMPT)
Kryteria wyłączenia z programu	j.w. kryterium skuteczności leczenia powinna być redukcja dni z bólem głowy o 30%	Jak dotychczas	Nie osiągnięcie 30% w jednym z w/w punktach oceny skuteczności

Część programu	Prof. dr hab. n. med. Alina Kułakowska Prezes Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego	Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON	Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego
Schemat dawkowania leków w programie	<i>Bez uwag</i>	<i>Jak dotychczas</i>	<i>Nie mam uwag.</i>
Badania przy kwalifikacji	<i>Bez uwag</i>	<i>Badania laboratoryjne nie są wymagane, ważna jest krytyczna kwalifikacji neurologa w ośrodku leczącym.</i>	<i>Nie mam uwag.</i>
Monitorowanie leczenia	<i>Ocena w skali MIDAS tylko na początku i na końcu leczenia (nie na każdej wizycie).</i>	<i>Skala MIDAS jest bardzo niemiarodajna – choć trudno wskazać inną bardziej przydatną – w świecie na temat przydatności tej skali dużo negatywnych opinii.</i>	<i>j.w..</i>
Monitorowanie programu	<i>Bez uwag</i>	<i>Elektroniczna forma dzienniczka pacjenta (powinna być dostępna na telefonie) i dość prosta</i>	<i>Nie mam uwag, choć pacjent powinien pozostawać pod opieką ośrodka, najlepiej leczącego nawet po zakończeniu uczestniczenia w programie</i>

#### Uwagi analityków Agencji

- ponowna kwalifikacja do programu

Zgodnie zapisami dotyczącymi ponownej kwalifikacji, pacjent do programu lekowego może być ponownie zakwalifikowany tylko jeden raz.

W odniesieniu do terapii lekiem anti-CGRP wskazano, iż „po zakończeniu leczenia lekiem anti-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.

Jeśli migrena przewlekła nawraca (...) lekarz może zdecydować o ponownym podawaniu leku anti-CGRP”.

W części dot. czasu trwania leczenia wskazano również, że „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. W przypadku nawrotu migreny przewlekłej do 12 miesięcy lekarz prowadzący może zdecydować o ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia”.

Powyższe zapisy wskazują na możliwość zastosowania dwóch leków z grupy anti-CGRP w ramach programu B.133. Jednocześnie, wprowadzenie zapisu umożliwiającego stosowanie trzech preparatów z grupy anti-CGRP wiązać się może ze wzrostem liczby pacjentów objętych programem (pacjenci po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem 2. leków anti-CGRP).

- dawkowanie EPTI

Zgodnie z ChPL, zalecana dawka wynosi 100 mg podawana w postaci infuzji dożylnych co 12 tygodni, przy czym wskazuje się, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg podawanej w infuzji dożylnych co 12 tygodni. Zapisy proponowanego programu uwzględniają podanie EPTI wyłącznie w dawce 100 mg eptinezumabu co 12 tygodni.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania eptinezumabu we wskazaniu profilaktyka migreny przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 17.12.2024 r. przy zastosowaniu słów kluczowych eptinezumab i Vyepti. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 9 rekomendacji refundacyjnych dla eptinezumabu (Vyepti) w II i kolejnych liniach leczenia profilaktycznego pacjentów z migreną.

Pozytywną rekomendację wydało 7 agencji (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 wykonanie 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.

Produkt Vyepti uzyskał pozytywną rekomendację NICE 2023 pod warunkiem stosowania u dorosłych pacjentów z migreną, tylko jeśli pacjent ma 4 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu, co najmniej 3 profilaktyczne terapie farmakologiczne zawiodły oraz w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej.

Podobnie jak rekomendacji NICE, zgodnie z SMC 2023, rekomendowane wskazanie dla eptinezumabu stanowi profilaktyka migreny u dorosłych, którzy doświadczają co najmniej 4 dni z bólem w miesiącu (migrena epizodyczna i przewlekła), u których nieskuteczne było wcześniejsze leczenie co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi. Eptinezumab stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie leków anty-CGRP.

Zgodnie z informacją pozyskaną z decyzji szwedzkiego TLV, lek Vyepti dostępny jest wyłącznie dla pacjentów z przewlekłą migreną (migrena występuje co najmniej cztery dni w miesiącu), u których co najmniej dwie wcześniejsze próby leczenia profilaktycznego zakończyły się niepowodzeniem lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia.

Natomiast Agencja HAS zatwierdza refundację produktu Vyepti 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 dwie terapie profilaktyczne i są wolni od zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją PBAC 2022, skuteczność leku Vypeti w leczeniu przewlekłej migreny u pacjentów, u których co najmniej trzy leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane jest zbliżona w porównaniu z komparatorami a efektywność kosztowa leczenia EPT jest akceptowalna w przypadku obniżenia kosztów do najtańszej terapii alternatywnej obejmującej galkanezumab i fremenezumab.

W rekomendacji G-BA, w populacji dorosłych z migreną występującą co najmniej 4 razy w miesiącu, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprololem, propranololem, flunarazyną, topiramatem, amitryptyliną, kwasem walproinowym lub toksyną botulinową typu A – w porównaniu z fremanezumabem – wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej eptinezumabu oraz brak różnic między terapiami.

Kanadyjska CADTH zaleca, aby lek Vyepti był refundowany wyłącznie w przypadku pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą, którzy wypróbowali co najmniej 2 inne rodzaje doustnych leków w celu zapobiegania migrenie. Celem kontynuacji leczenia (powyżej 6 mies.) lekarz musi udokumentować uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Stwierdza również, iż brak jest wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższą cenę produktu Vyepti w porównaniu do komparatorów z grupy anty-CGRP.

W ramach pozytywnej warunkowej rekomendacji norweska rekomendacja NYE Metoder określa wymagania dotyczące poprzedniego leczenia, tj. należy podjąć leczenie profilaktyczne z użyciem co najmniej trzech klas leków (leki doustne, toksyna botulinowa) oraz próbę leczenia co najmniej dwoma podskórnymi inhibitorami CGRP: erenumabem, fremanezumabem lub galkanezumabem.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 39. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Vyepti (eptinezunab)**

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>NICE 2020 (Wielka Brytania)</b>	Profilaktyka migreny	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Eptinezumab jest zalecany jako opcja zapobiegania migrenie u dorosłych, tylko jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ pacjent ma 4 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu</li> <li>▪ co najmniej 3 profilaktyczne terapie farmakologiczne zawiodły</li> <li>▪ podmiot odpowiedzialny zapewni dostarczenie leku zgodnie z umową handlową.</li> </ul> <p>Należy przerwać stosowanie eptinezumabem jeśli po 12 tygodniach leczenia jeśli w migrenie epizodycznej częstotliwość nie zmniejsza się o co najmniej 50% lub w przypadku migreny przewlekłej częstość występowania nie zmniejsza się o co najmniej 30%.</p> <p>W rekomendacji wskazano również, iż w przypadku gdy eptinezumab stanowi jedną z odpowiednich, możliwych do zastosowania opcji terapeutycznych (tak jak erenumab, fremanezumab i galkanezumab) należy omówić zalety i wady dostępnych metod leczenia. Jeśli nadal więcej niż jedna terapia pozostaje odpowiednia, należy wybrać tę, która jest najmniej kosztowna (uwzględniając koszty administracji, dawkowanie, cenę za dawkę oraz umowy handlowe)</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Brak jest badań klinicznych bezpośrednio porównujących eptinezumab z fremanezumabem, erenumabem lub galkanezumabem. Wyniki porównania pośredniego wskazują na ich podobną skuteczność.</p> <p>Porównanie kosztów sugeruje podobne koszty i ogólne korzyści zdrowotne eptinezumabu względem erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu. W związku z tym, eptinezumab zapobieganiu migrenie jest rekomendowany, jeśli jest stosowany w tej samej populacji, co powyższe terapie.</p>
<b>AWMSG 2022 (Walia)</b>	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej cztery dni migreny w miesiącu	Prace nad rekomendacją nie zostały przeprowadzone ze względu na ocenę produktu leczniczego przez NICE.
<b>PBAC 2022 (Australia)</b>	Leczenie migreny przewlekłej u pacjentów z brakiem odpowiedzi, nietolerancją lub przeciwwskazaniami do leczenia profilaktycznego co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Agencja PBAC zaleciła refundację eptinezumabu w leczeniu przewlekłej migreny u pacjentów, u których co najmniej trzy leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane.</p> <p>Decyzja opierała się m.in. na ocenie, że eptinezumab jest opłacalny, jeśli jego koszt zostanie zminimalizowany w stosunku do najtańszej alternatywy.</p> <p>PBAC uznał za właściwe włączenie eptinezumabu do istniejącego systemu podziału ryzyka dla tej klasy leków, bez zwiększania limitów wydatków.</p> <p>W odniesieniu do efektywności klinicznej wskazuje na wystarczające uzasadnienie twierdzenia, że eptinezumab jest nie gorszy od galkanezumabu i fremanezumabu.</p>
<b>CADTH 2023 (Kanada)</b>	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 razy w miesiącu.	<p>Rekomendacja <b>pozytywna warunkowa</b></p> <p>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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- eptinezumab powinien być refundowany wyłącznie w przypadku pacjentów, którzy wypróbowali co najmniej 2 inne rodzaje doustnych leków w celu zapobiegania migrenie.</li> <li>- eptinezumab powinien być przepisywany wyłącznie przez lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu migreny</li> </ul> <p>Celem kontynuacji leczenia lekarz musi udokumentować uzyskanie odpowiedzi na leczenie, definiowane jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej o więcej niż 50% oraz utrzymywanie się efektu terapeutycznego. Początkowy okres refundacji wynosi 6 miesięcy pod warunkiem, że całkowity koszt leczenia Vyepti nie przekroczy całkowitego kosztu najtańszego refundowanego preparatu any-CGRP.</p> <p>Rekomendacja została wydana w oparciu o wyniki 3 badań klinicznych (badania DELIVER, PROMISE-1, PROMISE-2), w których wykazano skuteczność eptinezumabu w zakresie redukcji liczby dni migrenowych w miesiącu, odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja</p>



Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>dni migrenowych o 50% lub 75% oraz łagodzenia objawów migreny. Dane dotyczące profilu bezpieczeństwa wskazują na dobrą tolerancję leczenia.</p> <p>Na podstawie oceny dowodów ekonomicznych CADTH stwierdza, że brak jest wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższą cenę Vyepti w porównaniu do odpowiednich komparatorów z grupy anti-CGRP.</p>
<p><b>G-BA 2023</b> (Niemcy)</p>	<p>Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 razy w miesiącu.</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>G-BA zaleca stosowanie eptinezumabu w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 razy w miesiącu</p> <p>Jako właściwy komparator we wskazaniu uznano erenumab, fremanezumab oraz galkanezumab.</p> <p>W populacji dorosłych z migreną występującą co najmniej 4 razy w miesiącu, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprololem, propranololem, flunarazyną, topiramatem, amitrypyliną, kwasem walproinowym lub toksyną botulinową typu A – w porównaniu fremanezumabem– wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej oraz brak i różnic między terapiami.</p>
<p><b>HAS 2022</b> (Francja)</p>	<p>Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występuje co najmniej 8 dni migreny o ciężkim nasileniu</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>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.</p> <p>W ocenie dodatkowych korzyści klinicznych uwzględniono m.in.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wykazanie wyższości eptinezumabu w porównaniu do placebo szczególnie w badaniu z udziałem pacjentów po niepowodzeniu leczenia 2-4 terapiami profilaktycznymi;</li> <li>• wykazanie wyższości eptinezumabu w porównaniu do placebo w ocenie jakości życia z udziałem pacjentów po niepowodzeniu leczenia 2-4 terapiami profilaktycznymi;</li> <li>• dostępność danych dotyczących bezpieczeństwa z krótkiego okresu obserwacji (maksymalny okres obserwacji 96 tygodni), w których raportowano informacje o reakcjach anafilaktycznych oraz niepewności dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego, szczególnie w odniesieniu do ryzyka sercowo-naczyniowego;</li> <li>• fakt, iż wyniki porównawcze z aktywnym komparatorem dotyczą większości w populacji po niepowodzeniu 2 terapii profilaktycznych (62%), dane dotyczące populacji po niepowodzeniu 3-4 terapii są ograniczone.</li> </ul>
<p><b>INESSS 2023</b> (Kanada)</p>	<p>Profilaktyka migreny u osób dorosłych</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>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.</p>
<p><b>SMC 2023</b> (Szkocja)</p>	<p>Profilaktyka migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z bólem w miesiącu</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b></p> <p>Eptinezumab jest zalecany w profilaktyce migreny u dorosłych, którzy doświadczają co najmniej 4 dni z bólem w miesiącu (migrena epizodyczna i przewlekła) i u których nieskuteczne było wcześniejsze leczenie co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi.</p> <p>Eptinezumab stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie leków anti-CGRP.</p> <p>Niniejsza rekomendacja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zatwierdzonego programu dostępu pacjentów (ang. Patient Access Scheme, PAS), zapewniającego wyniki w zakresie efektywności kosztowej, na których opierała się decyzja, lub PAS/cenę katalogową, która jest równoważna lub niższa.</p>
<p><b>NYE Metoder 2023</b> (Norwegia)</p>	<p>Profilaktyka migreny u dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.</p>	<p>Rekomendacja <b>pozytywna</b> warunkowa</p> <p>Eptinezumab (Vyepti) zostaje wprowadzony do leczenia dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną z następującymi schorzeniami:</p> <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> <p><b>Wymagania dotyczące poprzedniego leczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Należy podjąć leczenie profilaktyczne z użyciem co najmniej trzech klas leków (leki doustne oraz toksyna botulinowa),</li> </ul>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Należy podjąć wcześniej próbę leczenia co najmniej dwoma podskórnymi inhibitorami CGRP: erenumab (Aimovig), fremanezumab (Ajovy) lub galkanezumab (Emgality)</li> </ul>
<b>TLV 2022 (Szwecja)</b>	Profilaktyka migreny przewlekłej u dorosłych	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>TLV wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowanie eptinezumabu u dorosłych pacjentów, u których migrena występuje co najmniej cztery dni w miesiącu. Lek dostępny jest wyłącznie dla pacjentów z przewlekłą migreną, u których co najmniej dwie wcześniejsze próby leczenia profilaktycznego zakończyły się niepowodzeniem, lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia.</p> <p>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 przeszłości.</p>
<b>NCPE 2022 (Irlandia)</b>	W profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrena występuje co najmniej cztery razy w miesiącu	<p>Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA, aby ocenić skuteczność kliniczną i opłacalność eptinezumabu w porównaniu z obecnym standardem opieki.</p>

Skróty: **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; **NCPE** – National Centre for Pharmacoeconomics

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 40. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Belgia	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Bułgaria	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Chorwacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Cypr	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Czechy	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Dania	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Estonia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Finlandia	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Francja	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Grecja	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Hiszpania	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Holandia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Irlandia	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Islandia	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Liechtenstein	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Litwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Luksemburg	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Łotwa	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Malta	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Niemcy	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Norwegia	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Portugalia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Rumunia	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowacja	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Słowenia	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Szwajcaria	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Szwecja	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	
Węgry	Nierefundowany	Nie dotyczy	
Włochy	Refundowany, 100%	Profilaktyka migreny u osób dorosłych	

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Vyepti jest finansowany w 16 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.11.2024 r. znak PLR.4500.3290.2024.15.JWI (data wpływu do AOTMiT 08.11.2024 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie w przedmiocie o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto:

- Vyepti (eptinezumabum), koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 1 ml, GTIN: 05702150155733,

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 17.12.2024 r., znak OT.423.1.74.2024.4.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.01.2025 r.

### Problem zdrowotny

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego. Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą. W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

### Alternatywne technologie medyczne

Jako technologię opcjonalną dla eptinezumabu przyjęto erenumab (produkt leczniczy Aimovig) oraz fremanezumab (produkt leczniczy Ajovy). Eptinezumab, erenumab oraz fremanezumab są przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP. Erenumab oraz fremanezumab podlegają obecnie refundacji w ramach II linii profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej w ramach programu B.133 w wskazaniu tożsamym z wnioskowanym.

Wybór komparatora uznano za zasadny.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Skuteczność eptinezumabu względem placebo po niepowodzeniu co najmniej 2. linii leczenia profilaktycznego w populacji pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną analizowano w badaniu DELIVER.

W badaniu DELIVER pierwszym punktem końcowym było zmniejszenie liczby miesięcznych dni migrenowych. Drugim punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których wystąpiło co najmniej 50% i 75% zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu oraz zmiana w wartości liczby dni z migreną i z bólem głowy.

W analizie skuteczności przeprowadzonej na podstawie ww. badania porównania eptinezumabu w dawce 100 mg z placebo w subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą z wcześniejszym leczeniem profilaktycznym zakończonym niepowodzeniem wykazano statystycznie istotną przewagę eptinezumabu w zakresie:

- zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu,
- większego odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50%,
- większego odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 75%.

w tygodniach 1-12, jak i 13-24 okresu obserwacji.

IS różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w subpopulacji pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu >2 wcześniejszych terapii profilaktycznych w zakresie zmniejszenia liczby dni z migreną oraz odsetka pacjentów, u których migrena zmniejszyła się o co najmniej 50% i 75%.

Ze względu na brak danych dotyczących bezpośredniego porównania skuteczności i bezpieczeństwa eptinezumabu z przyjętymi w analizie komparatorami tj. erenumabem i fremanezumabem wykonano porównanie pośrednie metodą Buchera.

Wyniki porównania pośredniego wykazały brak istotnych statystycznie różnic dla eptinezumabu w dawce 100 mg względem komparatorów w zakresie ocenianych punktów końcowych tj. dni z migreną w miesiącu, odpowiedzi na leczenie  $\geq 50\%$ , dni w miesiącu z użyciem ostrych leków na ból głowy, dni w miesiącu z bólem głowy oraz wyniku testu HIT-6 w porównaniu z przyjętymi w analizie komparatorami.

IS mniejszą skuteczność EPTI vs ERE wykazano w zakresie redukcji liczby dni z użyciem ostrych leków na migrenę w miesiącu (MD=1,20; 95%CI: 0,30; 2,10).

W uwzględnionych przez wnioskodawcę opracowaniach wtórnych dot. stosowania przeciwciał anti-CGRP w leczeniu migreny przewlekłej (niezależnie od liczby niepowodzeń leczenia profilaktycznego), wszystkie badane CGRP-mAb (eptinezumab, erenumab, galkanezumab i fremanezumab) wiązały się z istotnymi korzyściami w zakresie każdego ze wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. Badania potwierdziły dobry profil bezpieczeństwa badanych leków.

W zakresie porównań pośrednich przeprowadzonych w przeglądach Masoud 2021, Yang 2021, Fawsitt 2023, Messina 2023, Naghdi 2023, Haridas 2024 nie odnotowano IS różnic między EPTI a pozostałymi przeciwciałami anti-CGRP (w tym erenumab i fremanezumab) w zakresie redukcji liczby dni z migreną w miesiącu.

Do przeglądu włączono 3 badania dot. skuteczności praktycznej EPTI.

Amerykańskie badanie obserwacyjne Argoff 2024 przeprowadzono w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, którzy doświadczali znaczącego obciążenia migreną pomimo wcześniejszego leczenia kilkoma terapiami profilaktycznymi (89% uczestników było wcześniej leczonych podskórnymi anti CGRP). Po rozpoczęciu terapii eptinezumabem pacjenci zgłaszali średnio dwukrotny wzrost liczby dobrych dni w miesiącu oraz dwie trzecie mniej pacjentów wymagało  $\geq 10$  dni/miesiąc stosowania leków na ostre napady migreny.

W prospektywnym badaniu Barbanti 2024 w populacji pacjentów z migreną przewlekłą, w 9–12 tygodniach leczenia eptinezumab istotnie zmniejszył liczbę dni z migreną w porównaniu z poziomem wyjściowym. Eptinezumab był dobrze tolerowany. Co było pierwszorzędnym punktem końcowym badania. Odnotowano również istotnie statystyczne zmiany w miesięcznym spożyciu leków przeciwbólowych, skali numerycznej oceny bólu, teście wpływu bólu głowy na codzienne funkcjonowanie (HIT-6), skali oceny niepełnosprawności związanej z migreną (MIDAS).

W retrospektywnym badaniu Scheffler 2024 w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego przeciwciałami anti-CGRP, po trzech miesiącach leczenia zaobserwowano istotne zmniejszenie MHD (miesięczna liczba dni z bólem głowy), MMD (miesięczna liczba dni z migreną) i AMD (stosowanie leków doraźnych).

Do podstawowych ograniczeń analizy należy zaliczyć brak badań bezpośrednio porównujących oceniane przeciwciała anti-CGRP w ocenianym wskazaniu. Ponadto, należy wskazać na heterogeniczność populacji w badaniach uwzględnionych w ramach porównania pośredniego oraz fakt, iż populacja ta nie odpowiada w pełni populacji wnioskowanej.

Ponadto wyniki przedstawionych porównań pośrednich dotyczą okresów obserwacji 12-24 tyg. co może nie przedstawiać pełnego obrazu skuteczności leków w perspektywie programu lekowego, w którym zgodnie z ustalonymi zapisami leczenie trwa rok.

### **Analiza bezpieczeństwa**

W zakresie bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim przedstawiono wyniki porównania w populacji z migreną przewlekłą jedynie w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia (FRE225), zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia (FRE225) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych (ERE140, FRE225, FRE675) w okresie obserwacji wynoszącym 12-24 tyg.

Nie wykazano IS różnic między EPTI a FRE 225 w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia i zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia. W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic między EPTI a ERE140 i FRE675, wykazano natomiast IS różnicę na korzyść EPTI dla porównania z FRE225.

Wyniki analizy bezpieczeństwa zaprezentowano dla łącznej populacji z badania DELIVER (pacjenci z migreną epizodyczną i przewlekłą). Zdarzenia niepożądane w trakcie leczenia wystąpiły u około 40% pacjentów w każdej z grup. Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie leczenia: każdego stopnia, poważnych, prowadzących do przerwania infuzji oraz prowadzących do wycofania z badania. W badaniu nie wystąpiły zgony w żadnej z badanych grup.

Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych zgłoszonych u co najmniej 1,5% pacjentów (zapalenie nosogardzieli, zmęczenie, biegunka, nudności, zakażenie dróg moczowych, ból w górnej części brzucha, bóle stawów, zawroty głowy, ból pleców).

Nie odnotowano IS różnic między EPTI a PLC w zakresie zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (nadwrażliwość i reakcje anafilaktyczne; zdarzenia potencjalne związane z wlewem badanego leku; zaburzenia sercowo-naczyniowe lub mózgowo-naczyniowe; napady padaczkowe; zdarzenia dotyczące wątroby; myśli i zachowania samobójcze).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Analizę przeprowadzono przy założeniu, że eptinezumab będzie refundowany w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Przyjęto, że komparatorami będą inne inhibitory anti-CGRP refundowane w ramach programu B.133: erenumab (produkt Aimovig) oraz fremanezumab (produkt Ajovy).

Z uwagi na wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej przez wnioskodawcę, w której wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy eptinezumabem a komparatorami, w ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy roczny koszt stosowania eptinezumabu jest wyższy w porównaniu do kosztu erenumabu. Koszt inkrementalny stosowania eptinezumabu w miejsce erenumabu z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie 5 981,44 zł w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] zł w wariancie z RSS.

Natomiast wyniki analizy inkrementalnej wskazują na niższe koszty stosowania eptinezumabu w porównaniu z fremanezumabem. Koszt inkrementalny stosowania leku Vypepti w miejsce fremanezumabu z perspektywy NFZ oszacowano na poziomie -812,84 w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE] w wariancie z RSS.

Uzyskane przez wnioskodawcę ceny progowe są [REDAKTOWANE] od proponowanej ceny zbytu netto ocenianej technologii w wariancie z i bez RSS dla porównania z ERE. Dla porównania z erenumabem uzyskane ceny progowe są [REDAKTOWANE] od ceny proponowanej.

Niemniej należy zauważyć, że ważnym ograniczeniem powyższej analizy jest brak uwzględnienia kosztów efektywnych dla komparatorów.

Należy również wskazać na niepewność związaną z naliczaniem kosztów podania eptinezumabu. W scenariuszu podstawowym przyjęto, że podanie leku będzie się odbywało podczas regularnej wizyty w ramach monitorowania pacjentów. Nie doliczono zatem dodatkowych kosztów podania leku. Niemniej ze względu na dożylną drogę podania eptinezumabu, istnieje możliwość jego podania w ramach hospitalizacji jednodniowej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wpływu wydania pozytywnej decyzji o objęciu leku Vyepti (eptinezumab) finansowaniem w ramach istniejącego programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą”.

W scenariuszu podstawowym wnioskodawca założył, że eptinezumab [REDAKTOWANE]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej wnioskodawcy, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Vyepti (eptinezumab), spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 125 tys. zł i o 217 tys. zł odpowiednio w I. i II. roku refundacji w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE]

Jednocześnie należy zaznaczyć, że w AWB wnioskodawcy do oszacowań kosztów erenumabu oraz fremanezumabu w wariantach z RSS i bez RSS wykorzystano ceny z Obwieszczenia MZ. [REDAKTOWANE]



Podstawowym ograniczeniem AWB jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej.

### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

#### Uwagi ekspertów klinicznych

Prof. dr hab. n. med. Izabela Domitrz, Członek Zarządu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji wskazała na zasadność zniesienia lub przynajmniej skrócenia terapii tradycyjnymi lekami doustnymi. Zaleca również zniesienie liniowania leczenia ze względu na fakt, że przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP i CGRO-R są rekomendowane przez wszystkie Towarzystwa jako leczenie pierwszoliniowe. Prof. dr hab. n. med. Adam Stępień Kierownik Kliniki Neurologicznej WIM CSK MON w odniesieniu do kryteriów kwalifikacji również wskazuje na zasadność skrócenia czasu leczenia lekami doustnymi. W zakresie kryteriów oceny skuteczności leczenia eksperci wskazują m.in. na skrócenie leczenia toksyną botulinową do 2. cykli podań (prof. Adam Stępień i prof. Izabela Domitrz) oraz na uwzględnienie nie tylko liczby dni bólowych/migrenowych, ale także liczby dni z przyjmowaniem leków doraźnych czy nasilenie bólu głowy w skali VAS (prof. Izabela Domitrz).

#### Uwagi analityków Agencji

- ponowna kwalifikacja do programu

Zgodnie zapisami dotyczącymi ponownej kwalifikacji, pacjent do programu lekowego może być ponownie zakwalifikowany tylko jeden raz. W odniesieniu do terapii lekiem anty-CGRP wskazano, iż „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. Jeśli migrena przewlekła nawraca (...) lekarz może zdecydować o ponownym podawaniu leku anty-CGRP”.

Powyższe zapisy wskazują na możliwość zastosowania dwóch leków z grupy anty-CGRP w ramach programu B.133. Jednocześnie, wprowadzenie zapisu umożliwiającego stosowanie trzech preparatów z grupy anty-CGRP wiązać się może ze wzrostem liczby pacjentów objętych programem (pacjenci po niepowodzeniu terapii z wykorzystaniem 2. leków anty-CGRP).

- dawkowanie EPTI

Zgodnie z ChPL, zalecana dawka wynosi 100 mg podawana w postaci infuzji dożylnych co 12 tygodni, przy czym wskazuje się, że niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z dawki 300 mg podawanej w infuzji dożylnych co 12 tygodni. Zapisy proponowanego programu uwzględniają podanie EPTI wyłącznie w dawce 100 mg eptinezumabu co 12 tygodni

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Pozytywną rekomendację wydało 7 agencji (CADTH, G-BA, HAS, NICE, SMC, TLV, NYE Metoder, PBAC).

Produkt Vyepti uzyskał pozytywną rekomendację NICE 2023 pod warunkiem stosowania u dorosłych pacjentów z migreną, tylko jeśli pacjent ma 4 lub więcej dni z bólem głowy w miesiącu, co najmniej 3 profilaktyczne terapie farmakologiczne zawiodły oraz w przypadku spełnienia warunków określonych w umowie handlowej.

Podobnie jak rekomendacji NICE, zgodnie z SMC 2023, rekomendowane wskazanie dla eptinezumabu stanowi profilaktyka migreny u dorosłych, którzy doświadczają co najmniej 4 dni z bólem w miesiącu (migrena epizodyczna i przewlekła), u których nieskuteczne było wcześniejsze leczenie co najmniej 3 terapiami profilaktycznymi. Eptinezumab stanowi dodatkową opcję leczenia w klasie leków anty-CGRP.

Zgodnie z informacją pozyskaną z decyzji szwedzkiego TLV, lek Vyepti dostępny jest wyłącznie dla pacjentów z przewlekłą migreną (migrena występuje co najmniej cztery dni w miesiącu), u których co najmniej dwie wcześniejsze próby leczenia profilaktycznego zakończyły się niepowodzeniem lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia.

Natomiast Agencja HAS zatwierdza refundację produktu Vyepti 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 dwie terapie profilaktyczne i są wolni od zaburzeń sercowo-naczyniowych.

Zgodnie z pozytywną rekomendacją PBAC 2022, skuteczność leku Vypeti w leczeniu przewlekłej migreny u pacjentów, u których co najmniej trzy leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane jest zbliżona w porównaniu z komparatorami a efektywność kosztowa leczenia EPT jest akceptowalna w przypadku obniżenia kosztów do najtańszej terapii alternatywnej obejmującej galkanezumab i fremenezumab.

W rekomendacji G-BA, w populacji dorosłych z migreną występującą co najmniej 4 razy w miesiącu, u których nie można zastosować leczenia lub nietolerujących leczenia dostępnymi lekami, tj. metoprololem, propranololem, flunarazyną, topiramatem, amitryptyliną, kwasem walproinowym lub toksyną botulinową typu A – w porównaniu z fremanezumabem – wskazano na brak udowodnionej dodatkowej korzyści klinicznej eptinezumabu oraz brak różnic między terapiami.

Kanadyjska CADTH zaleca, aby lek Vyepti był refundowany wyłącznie w przypadku pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą, którzy wypróbowali co najmniej 2 inne rodzaje doustnych leków w celu zapobiegania migrenie. Celem kontynuacji leczenia (powyżej 6 mies.) lekarz musi udokumentować uzyskanie odpowiedzi na leczenie. Stwierdza również, iż brak jest wystarczających dowodów, aby uzasadnić wyższą cenę produktu Vyepti w porównaniu do komparatorów z grupy anty-CGRP.

W ramach pozytywnej warunkowej rekomendacji norweska rekomendacja NYE Metoder określa wymagania dotyczące poprzedniego leczenia, tj. należy podjąć leczenie profilaktyczne z użyciem co najmniej trzech klas leków (leki doustne, toksyna botulinowa) oraz próbę leczenia co najmniej dwoma podskórnymi inhibitorami CGRP: erenumabem, fremanezumabem lub galkanezumabem.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 41. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>II. W ramach analizy klinicznej</p> <p>2. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§ 4. ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Zgodnie z uwzględnionymi kryteriami PICO do przeglądu włączano badania obejmujące dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą. Jednocześnie uzgodniony program lekowy dotyczy profilaktycznego leczenia chorych na migrenę przewlekłą, po niepowodzeniu leczenia minimum trzema rekomendowanymi lekami stosowanymi w leczeniu profilaktycznym migreny.</p> <p>W związku z powyższym proszę o zaktualizowanie załączonych analiz tak, aby wyszczególniały informacje dot. wnioskowanego wskazania, w tym badania kliniczne i opracowania wtórne. Uzupełnienia wymaga również ocena wiarygodności zewnętrznej.</p> <p>Wyniki dot. populacji po niepowodzeniu leczenia minimum trzema rekomendowanymi lekami powinny zostać również uwzględnione w ramach porównania pośredniego.</p>	NIE	Nie przedstawiono odrębnych wyników dot. porównywanych interwencji w populacji pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu leczenia minimum trzema lekami rekomendowanymi (zgodnie z zapisami PL) w leczeniu profilaktycznym migreny.
<p>3. Opis metodyki badania, zawarty w tabelarycznej charakterystyce każdego z badań włączonych do przeglądu nie uwzględnia wykazu wszystkich parametrów podlegających ocenie w badaniu (§ 4 ust. 3 pkt 5 lit. f Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: Nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki punktów końcowych włączonych badań uwzględniających wartości MCID i kierunki zmian. Brak jest również opisu parametrów statystycznych wykorzystanych w ich ocenie.</p> <p>Ponadto uzupełnienia wymagają dane w tabelach 25, 26 – dla niektórych danych nie opisano jaki rodzaj informacji przedstawiono w tabelach oraz w Tabeli 44 nie przedstawiono wyjaśnienia do odniesienia znajdującego się w wierszu 1, kolumna 1.</p>	TAK/NIE	Przedstawiono jedynie informację dot. MCID dla testu HIT-6, pominięto informacje dot. najczęściej ocenianego punktu końcowego – MMD.
<p>4. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera zestawienia wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami włączenia do przeglądu dla punktów końcowych, w postaci tabelarycznej (§ 4 ust. 3 pkt 6 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: w analizie porównanie pośrednie wykonano w oparciu o metodę Buchera. Dane do porównania pośredniego wyekstrahowano z odnalezionych przeglądów wtórnych. Nie podano uzasadnienia dla braku wykorzystania wyników bezpośrednio z badań klinicznych.</p> <p>Brak jest oceny heterogeniczności badań, których wyniki wykorzystano do porównania pośredniego (w tym m.in.: w zakresie grupy kontrolnej, populacji, metodyki czy ocenianych punktów końcowych) oraz oceny możliwości/zasadności jego przeprowadzenia. Przy tym należy podkreślić, iż uwzględnione wyniki powinny obejmować populację zgodną z wnioskowanym wskazaniem, tj. po niepowodzeniu uprzednich terapii.</p> <p>Nie przedstawiono również uzasadnienia dot. wyboru punktów uwzględnionych w porównaniu, zarówno w zakresie analizy skuteczności, jak i bezpieczeństwa.</p>	NIE	Przedstawione wyjaśnienia uznano za niewystarczające, komentarz przedstawiono w rozdz. 4.1.4. niniejszej Analizy.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Brak jest również oceny różnic klinicznych wynikających z innego sposobu podania produktu Vyepti (podanie dożylnie) względem komparatorów (podanie podskórne).</p> <p>Co więcej, w analizie bezpieczeństwa przedstawiono wyniki porównania pośredniego eptinezumabu jedynie z fremanezumabem, nie wskazując przyczyn braku porównania z erenumabem.</p> <p>Ponadto należy wskazać zakres wyników (wartość MCID) dla uwzględnionych punktów końcowych, w przypadku którego można wnioskować o równorzędności ocenianych technologii.</p> <p>Powyższe uzupełnienia są niezbędne celem wykazania braku różnic między eptinezumabem, fremanezumabem i erenumabem.</p>		
<p>IV. W ramach analizy ekonomicznej (AE)</p> <p>6. Brak wykazania różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną w przypadku, którego dopuszczalne jest przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej, zamiast wartości ICUR/ICER (§ 5 ust. 3 Rozporządzenia).</p> <p>Wyjaśnienie: ze względu na braki metodologiczne przeprowadzonego porównania pośredniego wskazane w punkcie 4. niniejszego pisma, istnieje niepewność w zakresie równorzędności klinicznej ocenianych leków, co wpływa na ocenę zasadności wykonania analizy minimalizacji kosztów.</p> <p>W przypadku braku wiarygodnych wyników wskazujących na brak różnic między ocenianymi lekami należy przedstawić wyniki CUA lub analizy kosztów konsekwencji, w zależności od uzyskanych wyników AKL.</p>	?	<p>Przedstawiono następujące wyjaśnienia:</p> <p><i>Po uwzględnieniu uwag, w Analizie Klinicznej wciąż nie wykazano istotnych różnic pomiędzy ocenianymi technologiami. W konsekwencji zdecydowano o zachowaniu uprzedniego podejścia w analizie ekonomicznej.</i></p>

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

Argoff 2024	Argoff C, Herzog SP, Smith RM et al. Real-world effectiveness and satisfaction with intravenous eptinezumab treatment in patients with chronic migraine: REVIEW, an observational, multi-site, US-based study, <i>The Journal of Headache and Pain</i> 2024
Ashina 2022	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, <i>Lancet Neurol</i> 2022
Ashina 2023	Ashina M, Lanteri-Minet M, Ettrup A, et al. Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: sub-group analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study
Ashina 2023a	Ashina, M., Tepper, S.J., Gendolla, A. et al. Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial. <i>J Headache Pain</i> 24, 155 (2023). <a href="https://doi.org/10.1186/s10194-023-01688-w">https://doi.org/10.1186/s10194-023-01688-w</a>
Barbanti 2024	Barbanti P, Orlando B, Egeo G, d'Onofrio F, Doretti A, Messina S, Autunno M, Messina R, Filippi M, Fiorentini G, Rotondi C, Bonassi S, Aurilia C. Evaluating the Effectiveness, Tolerability, and Safety of Eptinezumab in High-Frequency and Chronic Migraine in Real World: EMBRACE-The First Italian Multicenter, Prospective, Real-Life Study. <i>Brain Sci.</i> 2024 Jun 30;14(7):672.
Fawsitt 2023	Fawsitt CG, Thom H, Regnier SA, et al. Comparison of indirect treatment methods in migraine prevention to address differences in mode of administration, <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , 2023
Ferrari 2019	Ferrari MD, Diener HC, Ning X, et al. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet.</i> 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31946-4. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: <i>Lancet.</i> 2024 Aug 31;404(10455):e3. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32643-1. PMID: 31427046.
Haghdoost 2023	Haghdoost F, Puledda F, Garcia Azorin D, et al. Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network metaanalysis of phase 3 randomised controlled trials, <i>Cephalgia</i> 2023
Haridas 2024	Haridas MP, Tripathy A, Maiti R, et al. Efficacy and Safety of Anti CGRP Monoclonal Antibodies in Prevention of Chronic Migraine: A Bayesian Network Meta analysis, <i>Clinical Psychopharmacology and Neuroscience</i> 2024
Masoud 2021	Masoud AT, Hasan MT, Sayed A, et al. Efficacy of calcitonin gene related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta analysis of randomized controlled trials, <i>Journal of Neurological Sciences</i> , 2021
Messina 2023	Messina R, Huessler EM, Puledda F, et al. Safety and tolerability of monoclonal antibodies targeting the CGRP pathway and gepants in migraine prevention: A systematic review and network meta analysis, <i>Cephalgia</i> 2023
Naghdi 2023	Naghdi S, Underwood M, Madan J, et al. Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta - analysis, <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2023
Sacco 2022	Sacco S, Amin FM, 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
Scheffler 2024	Scheffler A, Wenzel P, Bendig M, Gendolla A, Basten J, Kleinschnitz C, Nsaka M, Lindner D, Naegel S, Burow P, Fleischmann R, Holle D. Effectiveness and tolerability of eptinezumab in treating patients with migraine resistant to conventional preventive medications and CGRP (receptor) antibodies: a multicentre retrospective real-world analysis from Germany. <i>J Headache Pain.</i> 2024 May 16;25(1):79.
Yang 2021	Yang CP, Zeng BY, Chang CM, et al. Comparative Effectiveness and Tolerability of the Pharmacology of Monoclonal Antibodies Targeting the Calcitonin Gene - Related Peptide and Its Receptor for the Prevention of Chronic Migraine: a Network Meta - analysis of Randomized Controlled Trials, <i>Neurotherapeutics</i> 2021

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2024	Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A. Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. <i>Headache.</i> 2024;64:333-341. doi:10.1111/head.14692
AHS 2024	<a href="https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.14692">https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.14692</a> [dostęp 17.12.2024]
AWMSG 2022	<a href="https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/eptinezumab-vyepti/">https://awttc.nhs.wales/accessing-medicines/medicine-recommendations/eptinezumab-vyepti/</a> [dostęp 21.12.2023]
CADTH 2023	CADTH Reimbursement Recommendation Eptinezumab (Vyepti), <i>Canadian Journal of Health Technologies</i> 2023 <a href="https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/SR0743r/SR0743r">https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/SR0743r/SR0743r</a>
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, <i>The Journal of headache and Pain</i> , 2022

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 <a href="https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/872/#english">https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/872/#english</a>
IHS 2024	Puledda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia. 2024 Sep;44(9):3331024241269735.
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Eptinezumab for preventing migraine Technology appraisal guidance, 2023. <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta871">https://www.nice.org.uk/guidance/ta871</a> (Dostęp 31.01.2025 r.)
NICE 2023	National Institute for Health and Care Excellence, Eptinezumab for preventing migraine Technology appraisal guidance, 2023 <a href="https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349">https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349</a>
NIH 2023	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560787/</a> [dostęp 17.12.2024]
NYE Metoder 2023	<a href="https://www.nyemetoder.no/metoder/eptinezumab-vyepti/">https://www.nyemetoder.no/metoder/eptinezumab-vyepti/</a> [dostęp 17.12.2024]
PTBG 2020	Standardy leczenia migreny. Polskie Towarzystwo Bólów Głowy (2020). <a href="http://www.ptbg.pl/ptbg.php?opc=LC">www.ptbg.pl/ptbg.php?opc=LC</a> (Dostęp na 31.01.2025 r.)
PTN i PTBB 2024	Stępień A, Kozubski W, Roźniecki J, Domitrz I. Rozpoznanie i leczenie migreny 2024 – aktualizacja rekomendacji – opracowanie Grupy Ekspertów Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Badania Bólu. Ból 2024, Tom 25, Nr 1, s. 9-33, DOI: 10.5604/01.3001.0054.4389
SIGN 2023	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. Edinburgh: SIGN; 2023. (SIGN publication no. 155). [March 2023]. Available from URL: <a href="http://www.sign.ac.uk">http://www.sign.ac.uk</a>
SMC 2023	Healthcare Improvement Scotland, Eptinezumab 100mg concentrate for solution for infusion (Vyepti) 2023
TLV 2022	<a href="https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-11-18-vyepti-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=eptinezumab">https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2022-11-18-vyepti-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html?query=eptinezumab</a> [dostęp 17.12.2024]

#### Pozostałe publikacje

ChPL Vyepti	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vyepti (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 16.10.2024 r.)
Ashina 2022	Ashina M, Tepper SJ, Brandes JL, et al. Long-term efficacy and safety of erenumab in patients with chronic migraine in whom prior preventive treatments had failed: A subgroup analysis. Headache. 2022;62(5):624-633.
Ashina 2023	Ashina M, Tepper SJ, Gendolla A, et al. Long-term effectiveness of eptinezumab in patients with migraine and prior preventive treatment failures: extension of a randomized controlled trial. J Headache Pain. 2023;24(1):155.
Dodick 2019	Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. Cephalalgia, 2019
Goadsby 2020	Goadsby PJ, Silberstein SD, Yeung PP, et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of fremanezumab in migraine: A randomized study. Neurology. 2020;95(18):e2487-e2499.
ICHD-3	Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018;38(1):1-211. doi:10.1177/0333102417738202
NFZ 24/2023/IV	Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
NFZ 24/2023/IV	Uchwała Nr 24/2023/IV z dnia 4 października 2023 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2023 r.
NFZ 29/2024/IV	Uchwała Nr 29/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za II kwartał 2024 r.
NFZ 5/2024/IV	Uchwała Nr 5/2024/IV w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r.
NIZP-PZH 2019	Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia, opracowanie: zakład analiz ekonomicznych i systemowych Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny, 2019
Różniecki 2020	Roźniecki, J. J. Migrena. Interna Szczeklika 2019, Kraków, Medycyna Praktyczna; 2019, pp. 2245–2251.
Stępień 2019	Stępień A. Nowoczesne leczenie migreny, Klinika Neurologiczna, Ból, 2019
Szczeklika 2018	Gajewski P., Szczeklika A., Interna Szczeklika 2018, Kraków: Medycyna praktyczna, 2018 str. 2213-19
Vernieri 2021	Vernieri F, Brunelli N, Messina R, et al. Discontinuing monoclonal antibodies targeting CGRP pathway after one-year treatment: an observational longitudinal cohort study. J Headache Pain. 2021;22(1):154.
Woldeamundel 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



## 13. Załączniki

- Zał. 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Zał. 2. Analiza kliniczna dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Zał. 3. Analiza ekonomiczna dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Zał. 4. Analiza wpływu na budżet dla leku Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych, [REDACTED], Warszawa, 2025
- Zał. 5. Vyepti (eptinezumab) w profilaktyce migreny przewlekłej u osób dorosłych. Odpowiedź na pismo nr OT.423.1.74.2024.4.KO, [REDACTED]