



**Rekomendacja nr 155/2025
z dnia 28 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego
Aquipta we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych
z lekooporną migreną przewlekłą**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Aquipta we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z lekooporną migreną przewlekłą.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy Aquipta (atogepant), we wskazaniu leczenie pacjentów dorosłych z lekooporną migreną przewlekłą. Substancją czynną zawartą w produkcie Aquipta jest atogepant, który jest antagonistą receptora CGRP zarejestrowanym do leczenia profilaktycznego migreny u pacjentów, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Produkt leczniczy Aquipta jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jednak jest niedostępny w obrocie krajowym.

Wytyczne kliniczne zalecają przeciwciała monoklonalne anty-CGRP i gepanty (w tym atogepant) w leczeniu lekoopornej migreny przewlekłej.

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.133. „*Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)*” finansowane są: toksyna botulinowa typu A, erenumab, eptinezumab, framanezumab. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia w 2024 i 2025 r. żaden produkt leczniczy nie został sprowadzony z zagranicy w trybie importu docelowego oraz zrefundowany we wskazaniu migrena oporna na leczenie.

W wyniku wyszukiwania dowodów naukowych zidentyfikowano 1 badanie randomizowane podwójnie zaślepione oraz 2 opracowania wtórne i 3 badania RWE dotyczące skuteczności atogepantu w leczeniu migreny przewlekłej. Wyniki ww. badań wskazują na skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania atogepantu w lekoopornej migrenie przewlekłej w porównaniu z placebo. Należy jednak zaznaczyć, że brak jest badań bezpośrednio porównujących atogepant z innymi lekami stosowanymi w terapii migreny przewlekłej odpornej na leczenie.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne dotyczące finansowania ze środków publicznych produktu Aquipta w większości są pozytywne. W rekomendacji kanadyjskiej wskazano, że cena atogepantu powinna być negocjowana w taki sposób, aby nie przekraczała kosztu leczenia w ramach programu lekowego najtańszym inhibitorem CGRP refundowanym w leczeniu migreny przewlekłej. Natomiast rekomendacja australijska jest negatywna.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet płatnika wskazują, że szacunkowe roczne obciążenie z tytułu wydawania zgód na refundację produktów Aquipta sprowadzanego z zagranicy w trybie importu docelowego wyniosłoby od ok. 0,7 mln zł w wariantcie minimalnym w scenariuszu podstawowym do ok. 35,7 mln zł w wariantcie maksymalnym w scenariuszu dodatkowym. Należy podkreślić znaczną niepewność co do wielkości populacji pacjentów (potencjalne wysokie zapotrzebowanie na doustną postać anty-CGRP) oraz czasu stosowania produktu Aquipta.

Lek Aquipta nie był dotychczas oceniany w Agencji. Inne leki stosowane w migrenie przewlekłej były przedmiotem oceny Agencji w ramach wniosków refundacyjnych, co pozwalało na przeprowadzanie kompleksowej oceny w zakresie skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej.

Mając na uwadze powyższe, w szczególności brak danych pozwalających na porównanie atogepantu z innymi lekami stosowanymi w terapii migreny przewlekłej odpornej na leczenie oraz niepewny, potencjalnie duży wpływ na budżet płatnika publicznego, Prezes Agencji, uwzględniając stanowisko Rady Przejrzystości, rekomenduje jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Aquipta (atogepant), tabletki we wskazaniu: leczenie pacjentów dorosłych z lekooporną migreną przewlekłą, na podstawie art. 39 ust. 3 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.).

Problem zdrowotny

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

Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których 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 musi poprzedzić ≥ 5 napadów migreny bez aury lub z aurą.

Migrena globalnie dotyczy około 11,6% populacji, w tym 11,4% w Europie. Częściej chorują kobiety (13,8%) niż mężczyźni (6,9%). Wśród dorosłych migrena pojawia się zwykle w drugiej lub trzeciej dekadzie życia, a u 90% chorych pierwszy napad występuje przed 40. rokiem życia, najczęściej przed 35. rokiem życia. W Polsce migrenę ma około 10% populacji (ok. 4 mln osób), a migrena przewlekła dotyczy 0,9–2,2% społeczeństwa.

Migrena to przewlekła choroba, zwykle trwająca całe życie, choć mogą występować dłuższe okresy remisji, a czasami samoistnie ustępuje, zwłaszcza u kobiet w okresie menopauzy. Choroba ta nie zagraża życiu ani nie powoduje trwałego kalectwa, z wyjątkiem kobiet z migreną z aurą stosujących dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne, u których wzrasta ryzyko udaru mózgu. Migrena znacząco pogarsza jakość życia, ale odpowiednie leczenie pozwala na zmniejszenie częstości i nasilenia napadów, umożliwiając prowadzenie normalnego życia.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z wytycznymi oprócz gepantów (w tym agopent), w I linii leczenia zalecane są przeciwciała monoklonalne (m.in. erenumab, galcenezumab, fremanezumab, eptinezumab).

Aktualnie w Polsce w ramach programu lekowego B.133. „*Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)*” finansowane są: toksyna botulinowa typu A, erenumab, eptinezumab, framanezumab.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Aquipta zawiera substancję czynną atogepant, która jest antagonistą receptora CGRP. Lek jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Produkt przeznaczony jest wyłącznie dla osób dorosłych.

Produkt leczniczy Aquipta jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej jednak jest niedostępny w obrocie krajowym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania odnaleziono 1 badanie randomizowane, podwójnie zaślepięone PROGRESS dotyczące skuteczności atogepantu (ATO) w leczeniu migreny przewlekłej w porównaniu z placebo. Dodatkowo uwzględniono 3 badania RWE (Russo 2025, Giant 2025, Vernieri 2025) oraz 2 przeglądy systematyczne z metaanalizą (Ladhwani 2025 oraz Hou 2024).

Skuteczność i bezpieczeństwo

RCT Progress

Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu PROGRESS była zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z migreną (MMD) w trakcie 12 tyg. okresu leczenia.

W populacji ogólnej badania, tj. u pacjentów z migreną przewlekłą raportowano istotną statystycznie (IS) i istotną klinicznie większą redukcję liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej w grupie leczonych ATO dawkowanym 30 mg dwa razy dziennie oraz ATO 60 mg raz dziennie w porównaniu z grupą placebo. Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej (obliczona metodą średniej najmniejszych kwadratów, SE) wyniosła -5,1 dnia w grupie placebo oraz -7,5 i -6,9 dnia odpowiednio w grupie ATO 30 mg x 2 dz. i ATO 60mg x 1 dz. Różnica w średnich najmniejszych kwadratów między grupami ATO 30 mg x 2 dz. vs PLC oraz ATO 60 mg x 1 dz. vs PLC wyniosła odpowiednio -2,4 dnia oraz -1,8 dnia.

Raportowano również istotne statystycznie wyniki dla porównania ATO 30 mg x 2 dz. i ATO 60 mg x 1 dz. vs PLC na korzyść ATO w zakresie wszystkich drugorzędowych punktów końcowych.

Podczas badania nie raportowano zgonów. Zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE, ang. treatment-emergent adverse event), definiowane jako zdarzenia, które wystąpiły lub nasiliły się do 30 dni po przyjęciu ostatniej dawki, zgłoszono u 145 (56% pacjentów z grupy ATO 30 mg x 2 dz.), 165 (63%) pacjentów z grupy ATO 60 mg x 1 dz. oraz 126 (49%) z grupy PLC. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w grupie interwencji zaliczano zaparcia oraz nudności. W grupie placebo zaparcia wystąpiły u 3% pacjentów, a nudności u 4% pacjentów. W trakcie badania poważne zdarzenia niepożądane (SAE, ang. serious adverse event) odnotowano u 4 (2%) pacjentów w grupie ATO 30 mg x 2 dz., 7 (3%) pacjentów w grupie ATO 60 mg x 1 dz. oraz 3 (1%) pacjentów w grupie PLC. Żadne z powyższych nie zostało uznane przez badacza jako związane z leczeniem.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej RWE

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (Russo 2025, Vernieri 2025, Giant 2025), do których włączono pacjentów po niepowodzeniu uprzednich terapii (w tym m.in. leków anty-CGRP) potwierdzają wyniki uzyskane w RCT PROGRESS. W badaniach wskazuje się na IS różnice na korzyść ATO 60 mg x 1 dz. względem PLC w zakresie m.in.: redukcji średniej liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości wyjściowej, poprawę w zakresie liczby dni z migrenowym bólem głowy, przyjmowania leków doraźnych, wyników HIT-6. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem ATO zaliczano zaparcia, zmniejszenie apetytu, nudności i zmęczenie.

Opracowania wtórne

W przeglądach systematycznych z metaanalizą Ladhwani 2025 oraz Hou 2024, w których uwzględniono badania RCT dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa atogepantu w leczeniu migreny przewlekłej i epizodycznej, raportowano IS wyższą redukcję liczby dni w migreną w miesiącu, redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy, co najmniej 50% redukcję liczby dni z migreną w miesiącu, redukcję liczby dni z użyciem leków doraźnych po 12 tyg. okresie leczenia ATO vs PLC. Dodatkowo wykazano, iż stosowanie ATO wiąże się z zwiększonym ryzykiem TEAE, najczęściej raportowano: zaparcia, nudności, infekcje dróg oddechowych.

Ograniczenia

Dostępne jest tylko jedno badanie RCT porównujące atogepant z placebo. Nie zidentyfikowano badań porównujących atogepant z innymi lekami stosowanymi w terapii migreny przewlekłej odpornej na leczenie. Należy podkreślić, że badanie RCT PROGRESS dotyczyło pacjentów z migreną przewlekłą.

Przy czym, wykluczono pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na powyżej 4 leki profilaktyczne. Odsetek pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na co najmniej dwa wcześniejsze leczenie profilaktyczne wyniósł 38%. Niemniej, nie odnaleziono publikacji raportującej wyniki dot. podgrupy pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 2 leków o innym mechanizmie stosowanych w profilaktyce.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją ze zlecenia, cena produktu leczniczego Aquipta wynosi 1230,01 zł. Jest to szacunkowa cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Zgodnie ze zleceniem MZ w latach 2024 oraz 2025 żaden produkt leczniczy nie został sprowadzony z zagranicy w trybie importu docelowego w leczeniu lekoopornej migreny przewlekłej.

W celu oszacowania wpływu na budżet w ramach importu docelowego przeprowadzono uproszczoną analizę wpływu na budżet płatnika publicznego na jednego pacjenta. Zgodnie z ChPL Aquipta przyjęto, że standardowa dawka dobową wynosi 60 mg. Ponadto, przyjęto również, że roczne zapotrzebowanie terapii pokrywa 13 opakowań leku. W takim wariancie, całkowity koszt dla płatnika publicznego dla 1 pacjenta wynosi ok. 17854,16 zł.

Wykonano prognozę liczebności populacji, na podstawie danych dotyczących stosowania toksyny botulinowej i antyCGRP w programie B.133 oraz opinii eksperta, przyjmując:

- w wariancie podstawowym 100 pacjentów;
- w wariancie maksymalnym 2 000 pacjentów.

Przyjęto dwa scenariusze w zależności czasu trwania leczenia atogepantem:

- scenariusz podstawowy - uwzględniający weryfikację odpowiedzi na leczenie po 12. tygodniach leczenia atogepantem – przyjęto, że ok. 40% pacjentów osiągnęło odpowiedź na leczenie po 12. tyg. leczenia (zgodnie z wynikami badania PROGRESS w zakresie redukcji o 50% liczby dni z bólem głowy w miesiącu, w stosunku do wartości początkowej) i będzie kontynuować terapię przez 12 miesięcy;
- scenariusz dodatkowy - uwzględniający kontynuację leczenia atogepantem przez 12 miesięcy.

Przyjmując powyższe założenia, koszty refundacji w całej populacji pacjentów mogą wynieść:

- w wariancie minimalnym od 712 210 zł w scenariuszu podstawowym, do 1 780 524 zł w scenariuszu dodatkowym;
- w wariancie maksymalnym od 14 244 192 zł w scenariuszu podstawowym, do 35 693 679 zł w scenariuszu dodatkowym.

Ograniczenia

Do głównych ograniczeń należy niepewność co do wielkości populacji pacjentów (potencjalne wysokie zapotrzebowanie na doustną postać anty-CGRP) oraz czas stosowania produktu Aquipta.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano 5 dokumentów wytycznych klinicznych dotyczących leczenia migreny przewlekłej: PTN i PTBB 2024, CHS 2025, NICE 2024, AHS 2024, IHS 2024.

W polskich wytycznych PTN i PTBB 2024 wskazano na przeciwciała monoklonalne i gepanty (w tym atogepant) jako leczenie pierwszego wyboru w profilaktyce migreny przewlekłej.

Kanadyjskie wytyczne CHS 2025 wymieniają gepanty jako jedną z opcji pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej. Atogepant rekomendowany jest jako terapia ograniczająca wystąpienie zdarzeń niepożądanych, leczenia pacjentów z podwyższonym BMI oraz leczenia profilaktycznego migreny opornej na leczenie. Wytyczne rekomendują dawkowanie zgodne z zapisami ChPL Aquipta, tj. 60 mg przyjmowane raz na dobę.

W brytyjskich wytycznych NICE 2024 zaleca się zastosowanie atogepantu jako opcji zapobiegania migrenie u dorosłych, jeśli tylko występują u nich 4 lub więcej dni migrenowych w miesiącu oraz po niepowodzeniu co najmniej 3 terapii profilaktycznych.

Wytyczne amerykańskie AHS 2024 jako opcje leczenia migreny przewlekłej z aurą lub bez wymieniają m.in. gepanty, w tym atogepant oraz rimegepant.

W międzynarodowych wytycznych IHS 2024 w ramach optymalnej profilaktyki migreny przewlekłej jako opcje terapeutyczne wymienia się: atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab, toksynę botulinową i topiramát.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono pozytywne rekomendacje refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Aquipta, w których określono warunki refundacji (HAS 2023, CDA-AMC 2024, NICE 2024). W rekomendacji kanadyjskiej wskazano, że cena atogepantu powinna być negocjowana w taki sposób, aby nie przekraczała kosztu leczenia w ramach programu lekowego najtańszym inhibitorem CGRP refundowanym w leczeniu migreny przewlekłej. Rekomendacja australijska (PBAC 2023) jest negatywna.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 16.04.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1628.2025.2.AD), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Aquipta, atogepantum, we wskazaniu: migrena oporna na leczenie, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 147/2025 z dnia 20 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Aquipta, atogepantum, we wskazaniu: migrena oporna na leczenie.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 147/2025 z dnia 20 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację refundację produktu leczniczego Aquipta, atogepantum, we wskazaniu: migrena oporna na leczenie.
2. Raport nr: DRe.4211.1.2025 Aquipta (atogepant) we wskazaniu: leczenie osób dorosłych z lekooporną migreną przewlekłą. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 16 października 2025 r.