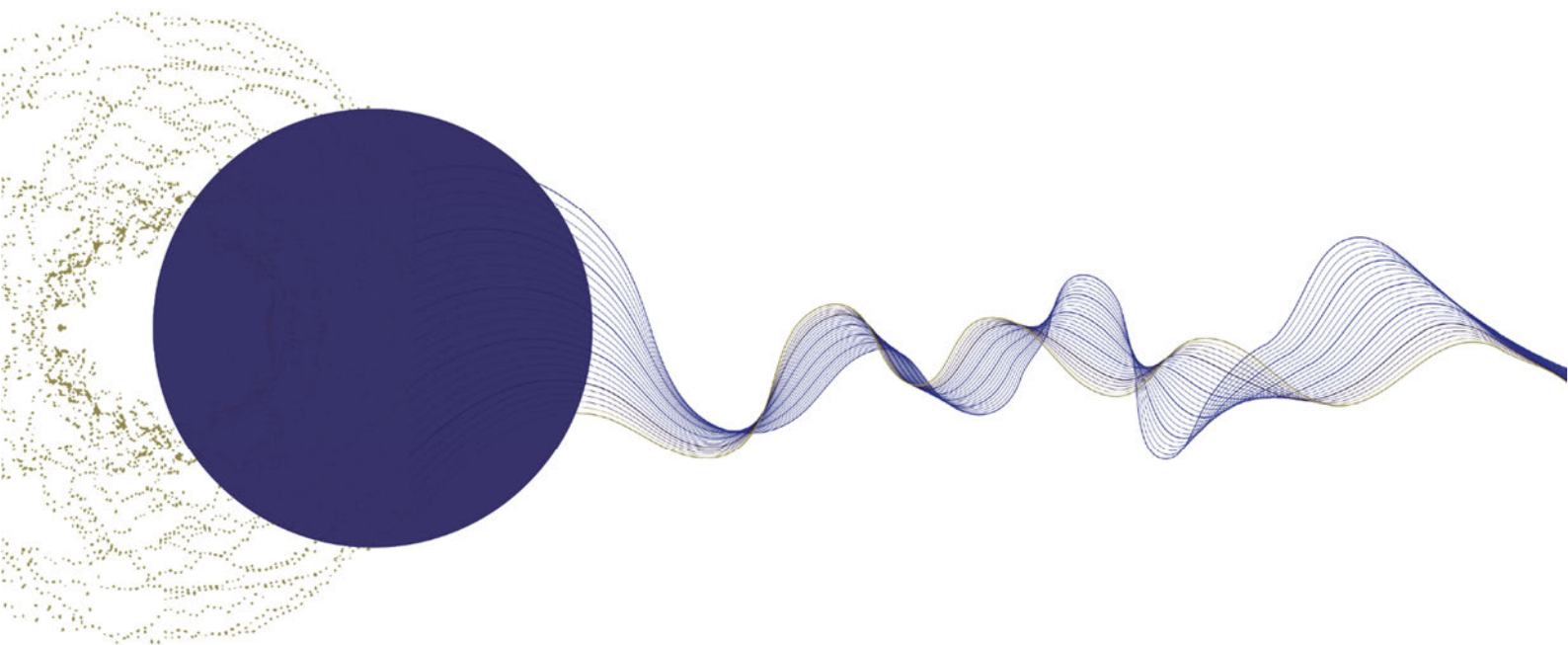




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą

WERSJA, 2,0
KRAKÓW, SIERPIEŃ 2026



HTA Consulting

ul. Starowińska 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 27.04.2026

W dniu 7 września 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem DOWM.4130.1.2026 dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w Aneks D.

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

Koordynowanie i nadzorowanie prac, definiowanie problemu zdrowotnego

[REDACTED]

Problem zdrowotny, epidemiologia, wytyczne praktyki klinicznej, rekomendacje finansowe, aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Abbvie

ul. Postępu 21 B

02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
1. Wstęp	9
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	9
1.2. Zakres analizy problemu decyzyjnego	9
1.3. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów	10
2. Problem zdrowotny	12
2.1. Definicja i klasyfikacja	12
2.2. Etiologia i patogenezę	13
2.3. Obraz kliniczny oraz przebieg naturalny choroby	14
2.4. Obciążenie kliniczne, społeczne i ekonomiczne migreny	17
2.5. Rozpoznanie i monitorowanie	22
2.6. Opcje terapeutyczne	25
2.6.1. Leczenie doraźne	25
2.6.2. Leczenie profilaktyczne	26
2.7. Dane epidemiologiczne	28
3. Wytyczne postępowania terapeutycznego	32
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	37
5. Rekomendacje finansowe	44
6. Aktualna praktyka kliniczna	49
7. Organizacja i model realizacji leczenia	54
7.1. Model finansowania i kategoria dostępności refundacyjnej	54
7.2. Organizacja prowadzenia terapii - AOS i POZ	58
8. Definiowanie problemu decyzyjnego	60
8.1. Populacja	60
8.2. Interwencja	60
8.3. Komparator	60
8.4. Punkty końcowe	63
8.5. Metodyka	64
9. Charakterystyka interwencji i komparatorów	65
9.1. Aquipta® (atogepant)	65
9.2. Ajovy® (fremanezumab)	68
9.3. Aimovig® (erenumab)	71
9.4. Vyepiti® (eptinezumab)	75
9.5. BOTOX® (toksyna botulinowa typu A)	79
9.6. Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. <i>Best Standard Care</i>)	84
Bibliografia	91
Spis tabel i rysunków	98
Aneks A. Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej	100

Aneks B.	Kwestionariusze do oceny jakości życia pacjentów z migreną.....	105
Aneks C. monoklonalne anty-CGRP	Dostępne dowody naukowe w leczeniu profilaktycznym CM – przeciwciała	107
Aneks D.	Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA	110

Indeks skrótów

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AHS	Amerykańskie Towarzystwo Bólu Głowy (<i>American Headache Society</i>)
AIM	Kwestionariusz AIM (<i>The Activity Impairment in Migraine Diary</i>)
AMF	Amerykańska Fundacja ds. Migreny (<i>American Migraine Foundation</i>)
AMI	Amitryptylina
AMPP	Amerykańskie badanie dot. częstości występowania i zapobiegania migrenie (<i>American Migraine Prevalence and Prevention Study</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ASR	Współczynnik standaryzowany wiekiem (<i>Age-standardized rate</i>)
BTX	Toksyna botulinowa (<i>Botulin toxin</i>)
CDA	Kanadyjska Agencja HTA (<i>Canada's Drug Agency</i>)
CaMEO	Amerykańskie przekrojowe badanie dotyczące epidemiologii i skutków migreny przewlekłej <i>Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes</i>
CGRP	Peptyd związany z genem kalcytoniny (<i>Calcitonin gene-related peptide</i>)
CM	Migrena przewlekła (<i>Chronic migraine</i>)
CSD	Zjawisko Neuronalnej Depresji Korowej (<i>Cortical spreading depression</i>)
DALY	Lata życia skorygowane niepełnosprawnością (<i>Disability-adjusted life years</i>)
DGN	Niemieckie Towarzystwo Neurologiczne (<i>German Neurological Society</i>)

DMKG	Niemieckie Towarzystwo Migreny i Bólów Głowy (<i>German Migraine and Headache Society</i>)
EEG	Elektroencefalogram (<i>Electroencephalogram</i>)
EHF	Europejska Federacja Bólu Głowy (<i>European Headache Federation</i>)
EM	Migrena epizodyczna (<i>Episodic migraine</i>)
EMG	Elektromiografia
GABA	Kwas gamma-aminomasłowy (<i>Gamma-aminobutyric acid</i>)
G-BA	Federalny Komitet Wspólny (<i>The Federal Joint Committee</i>)
GBD	Globalne obciążenie chorobami (<i>Global Burden of Disease</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Francuska Agencja HTA (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HFEM	Migrena epizodyczna z wysoką częstością napadów (<i>High-frequency episodic migraine</i>)
HFI	Dziedziczna nietolerancja fruktozy (<i>Hereditary fructose intolerance</i>)
HIT-6	Kwestionariusz HIT-6 (<i>Headache Impact Test</i>)
HRQOL	Jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (<i>Health-related quality of life</i>)
ICHD	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (<i>International Classification of Headache Disorders</i>)
IHS	Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (<i>International Headache Society</i>)
IQWiG	Niemiecka Agencja HTA (<i>Institute for Quality and Efficiency in Health Care</i>)
MHD	Miesięczna liczba dni z bólem głowy (<i>Monthly Headache Days</i>)
MIDAS	Kwestionariusz MIDAS

(Migraine Disability Assessment)

MMD	Miesięczna liczba dni z migreną (Monthly migraine days)
MOH	Ból głowy związany z nadużywaniem leków (Medication Overuse Headache)
MSQ	Kwestionariusz MSQ (Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire)
MRI	Rezonans magnetyczny (<i>Magnetic resonance imaging</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OATP	Poliptydy transportujące aniony organiczne (Organic-anion-transporting polypeptides)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (<i>Organization for Economic Cooperation and Development</i>)
ONB	Blokada nerwu potylicznego (Occipital nerve block)
PAS	Programy dostępności dla pacjentów (<i>Patient Access Scheme</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
PTBG	Polskie Towarzystwo Bólów Głowy
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RSA	Instrument podziału ryzyka (Risk sharing agreement)
RTG	Rentgenogram (badanie rentgenowskie)
RWD	Rzeczywista praktyka kliniczna (<i>Real-world data</i>)
SAE	Poważne skutki uboczne (<i>Serious Adverse Event</i>)
SMC	Szkocka Agencja HTA (<i>Scottish Medicine Consortium</i>)
VAS	Wizualna skala analogowa

(Visual analogue scale)

TIA	Napad przemijającego niedokrwienia mózgu (Transient ischaemic attack)
TK	Tomografia komputerowa (Computed tomography)
TPM	Topiramát
WHO	Międzynarodowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
VPA	Kwas walproinowy i pochodne
YLD	Lata z niepełnosprawnością (Years lived with disability)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie zakresu i metodyki analiz oceny technologii medycznych, które będą stanowić część wniosku o objęcie refundacją atogepantu (Aquipta®, ATO) w leczeniu profilaktycznym dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą (CM, ang. *chronic migraine*), definiowaną jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*, ICHD).

Analiza dotyczy populacji pacjentów z CM po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego o odmiennym mechanizmie działania, definiowanych jako:

- zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o $\leq 50\%$ względem wartości początkowej lub
- wystąpienie przeciwwskazań lub brak tolerancji tych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych.

Do terapii tych należą:

- topiramát, stosowany przynajmniej przez ≥ 3 miesiące w dawce 100–200 mg/dobę,
- kwasu walproinowy lub jego pochodne – stosowane przynajmniej przez ≥ 3 miesiące w dawce 500–1500 mg/dobę,
- amitryptylina – stosowana przynajmniej przez ≥ 3 miesiące w dawce 50–150 mg/dobę.

Warunkiem kontynuacji leczenia, będzie uzyskanie i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, weryfikowanej przynajmniej raz na 12 tygodni (± 15 dni), definiowanej jako:

- zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby dni z bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia oraz
- poprawa jakości życia mierzona w punktach skali MIDAS w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

1.2. Zakres analizy problemu decyzyjnego

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu,

3. prezentację dostępnych opcji terapeutycznych oraz omówienie aktualnej praktyki klinicznej w Polsce wraz ze wskazaniem metod finansowania,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania atogepantu wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji, komparatorów, ocenianych punktów końcowych i metodyki badań (PICOS) na potrzeby HTA,
6. proponowany zakres oraz metodykę analiz na rzecz oceny technologii medycznej, ustawowo wymaganej do wnioskowania o finansowanie atogepantu ze środków publicznych.

1.3. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów

Migrena przewlekła (CM) pozostaje schorzeniem o wysokim obciążeniu klinicznym i społecznym, prowadzącym do istotnego pogorszenia jakości życia oraz ograniczenia funkcjonowania zawodowego i społecznego pacjentów. Pomimo dostępności nowoczesnych terapii profilaktycznych, znaczna część chorych nie uzyskuje trwałej i satysfakcjonującej odpowiedzi na leczenie.

Aktualny model leczenia CM w Polsce opiera się na podejściu sekwencyjnym, w którym po niepowodzeniu co najmniej dwóch klasycznych terapii doustnych (np. topiramat, walproinian, amitryptylina) możliwe jest zastosowanie bardziej zaawansowanych opcji terapeutycznych, takich jak toksyna botulinowa typu A, zaś w przypadku kolejnego niepowodzenia przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP (np. erenumab, fremanezumab), dostępnych w ramach programu lekowego. Model ten, choć zapewnia dostęp do skutecznych terapii, wiąże się z istotnymi ograniczeniami organizacyjnymi i ograniczoną elastycznością terapeutyczną.

Populacja pacjentów z CM kwalifikujących się do leczenia po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii terapii profilaktycznej stanowi grupę szczególnie trudną w leczeniu. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej wskazują na wysoki odsetek nieskuteczności kolejnych interwencji – w szczególności z zastosowaniem leków klasycznych, a także na zjawisko utraty odpowiedzi w czasie [1–5]. W efekcie część pacjentów pozostaje z istotnym obciążeniem chorobą pomimo wykorzystania dostępnych opcji terapeutycznych.

Dodatkowym ograniczeniem pozostaje organizacja dostępu do leczenia w ramach programu lekowego, która wymusza określoną ścieżkę terapeutyczną oraz może opóźniać wdrożenie kolejnych opcji leczenia. W praktyce klinicznej przekłada się to na ograniczoną możliwość indywidualizacji terapii oraz mniejszą elastyczność w dostosowaniu leczenia do potrzeb pacjenta.

Istotnym aspektem są również preferencje pacjentów dotyczące drogi podania. Terapie dostępne w programie lekowym wymagają podania pozajelitowego, co może wpływać na akceptację leczenia

i jego długoterminową kontynuację. Dane wskazują, że większość pacjentów preferuje terapię doustną, a możliwość zmiany drogi podania stanowi jeden z kluczowych czynników wpływających na wybór leczenia [6].

W tym kontekście atogepant (ATO), jako doustny antagonist receptoru CGRP, wprowadzany do refundacji aptecznej w populacji pacjentów z CM po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii klasycznego leczenia, odpowiada na zidentyfikowaną lukę terapeutyczną. Należy podkreślić, że proponowane zastosowanie ATO nie wiąże się ze zmianą definicji populacji docelowej względem obecnego programu lekowego, lecz stanowi alternatywną opcję terapeutyczną w tej samej, precyzyjnie zdefiniowanej grupie pacjentów.

Choć ATO, podobnie jak przeciwciała monoklonalne, oddziałuje na szlak CGRP, jego odmienny profil farmakologiczny oraz doustna droga podania przekładają się na inne możliwości zastosowania w praktyce klinicznej. W szczególności terapia ta umożliwia:

- dostęp do leczenia ukierunkowanego na CGRP w mniej restrykcyjnym modelu refundacyjnym (aptecznym),
- zwiększenie elastyczności terapeutycznej i możliwość szybszego dostosowania leczenia,
- poprawę akceptacji terapii i potencjalnie lepszą adherencję.

Dostępne dane kliniczne wskazują, że ATO może przynosić korzyści również u pacjentów z wcześniejszymi niepowodzeniami terapii profilaktycznych, w tym w populacji o wysokim obciążeniu chorobą.

Podsumowując, mimo dostępności skutecznych terapii w ramach programu lekowego, nadal istnieje istotna potrzeba zapewnienia bardziej elastycznych i dostępnych opcji leczenia w tej samej populacji pacjentów. W tym kontekście ATO stanowi uzupełnienie obecnych strategii terapeutycznych, bez rozszerzania populacji docelowej, odpowiadając na ograniczenia związane z organizacją leczenia, drogą podania oraz zmienną odpowiedzią na dostępne terapie.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja i klasyfikacja

Migrena (ICD-10: G43) jest pierwotnym bólem głowy, charakteryzującym się nawracającymi napadami bólu o umiarkowanym lub dużym nasileniu, bez uchwytnej przyczyny organicznej, spełniającymi określone kryteria diagnostyczne (rozdział 2.5). Ból ma najczęściej charakter pulsujący, jest jednostronny oraz nasila się podczas rutynowej aktywności fizycznej lub prowadzi do jej ograniczenia. Ponadto, pacjenci doświadczają co najmniej jednego objawu spośród: nudności i/lub wymiotów, nadwrażliwości na światło (fotofobia) i/lub dźwięk (fonofobia) [7].

Obowiązująca klasyfikacja bólów głowy została opracowana w 2018 r. przez Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (IHS, ang. International Headache Society) w ramach trzeciej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3) [8]. Zgodnie z tą klasyfikacją, wyróżnia się 6 głównych typów migren (Tabela 1). Szczególnie uciążliwą postacią choroby jest migrena przewlekła (CM, ang. *chronic migraine*), którą rozpoznaje się na podstawie następujących kryteriów: ból głowy przez ≥ 15 dni w miesiącu przez ≥ 3 kolejne miesiące, jeśli przez ≥ 8 dni w każdym miesiącu ból głowy spełnia kryteria bólu migrenowego [7].

Tabela 1.
Klasyfikacja migreny wg ICHD-3 [8]

Klasyfikacja migren wg ICHD-3	
1.	Migrena
1.1.	Migrena bez aury
1.2.	Migrena z aurą
1.2.1.	Migrena z typową aurą
1.2.1.1.	Typowa aura z bólem głowy
1.2.1.2.	Typowa aura bez bólu głowy
1.2.2.	Migrena z aurą z pnia mózgu
1.2.3.	Migrena połowiczoporażna (rodzinna lub sporadyczna)
1.2.4.	Migrena siatkówkowa
1.3.	Migrena przewlekła
1.4.	Migrena powikłana
1.4.1.	Stan migrenowy
1.4.2.	Uporczywa aura bez zawału mózgu
1.4.3.	Migrenowy zawał mózgu
1.4.4.	Napady padaczkowe wyzwalane przez aurę migrenową
1.5.	Migrena prawdopodobna
1.5.1.	Migrena prawdopodobna z aurą
1.5.2.	Migrena prawdopodobna bez aury
1.6.	Zespoły epizodyczne
1.6.1.	Nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe
1.6.1.1.	Zespół wymiotów cyklicznych
1.6.1.2.	Migrena brzuszna
1.6.2.	Łagodne napadowe zawroty głowy
1.6.3.	Łagodny napadowy kręczy szyi

Aktualnie obowiązująca w Polsce klasyfikacja ICD-10 opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) nie wyodrębnia migreny przewlekłej (CM) jako odrębnej jednostki chorobowej (Tabela 2).

W klasyfikacji ICD-11, będącej w trakcie wdrażania w Polsce, migrena przewlekła została ujęta jako odrębna jednostka pod kodem **8A80.2 – Migrena przewlekła**.

Tłumaczenie ICD-11 zostało opublikowane w wersji przedostatecznej (*pre-release*), natomiast pełne wdrożenie klasyfikacji w Polsce planowane jest do końca 2027 r. Zgodnie z harmonogramem realizowanym przez Ministerstwo Zdrowia oraz Centrum e-Zdrowia, proces ten obejmuje dostosowanie przepisów prawa, systemów informacyjnych oraz przygotowanie świadczeniodawców i NFZ do stosowania nowej klasyfikacji [9, 10].

Tabela 2.
Kody ICD-10 oraz ICD-11 dla różnych typów migren [9, 11, 12]

Kod	Nazwa
ICD-10	
G43.0	Migrena bez aury (migrena prosta)
G43.1	Migrena z aurą (migrena klasyczna)
G43.2	Stan migrenowy
G43.3	Migrena powikłana
G43.8	Inne migreny
G43.9	Migrena nieokreślona
ICD-11	
8A80.0	Migrena bez aury
8A80.1	Migrena z aurą
8A80.2	Przewlekła migrena
8A80.3	Powikłania związane z migreną
8A80.4	Zespół cyklicznych wymiotów
8A80.Y	Inne migreny
8A80.Z	Migrena nieokreślona

2.2. Etiologia i patogeneza

Patofizjologia migreny, pomimo licznych badań prowadzonych w tym zakresie, nadal nie została w pełni poznana. Niegdyś popularna teoria naczyniowa migreny, sugerująca, że ból migrenowy spowodowany jest rozszerzaniem naczyń krwionośnych, podczas gdy aura migrenowa wynika z kurczenia naczyń, nie jest już uznawana za wiarygodną. Zgodnie z aktualnym stanem wiedzy, uważa się, że związana jest ona z pierwotną dysfunkcją neuronów, a decydującą rolę odgrywa pobudzenie układu trójdzielnonaczyniowego z aktywacją jąder pnia mózgu, podwzgórza, wzgórze i kory mózgu [13, 14].

Istotną rolę w patomechanizmie migreny odgrywa zjawisko neuronalnej depresji korowej (CSD, ang. *cortical spreading depression*), w którym dochodzi do rozprzestrzeniania się fali depolaryzacji po strukturach kory mózgowej, co prowadzi do aktywacji nerwu trójdzielnego i pośrednio do zmian zapalnych we wrażliwych na ból oponach mózgowych. Zjawiskiem CSD tłumaczy się także mechanizm powstawania aury podczas epizodu migreny [13, 15].

Aktywacja nerwu trójdzielnego prowadzi do rozwoju stanu zapalnego i uwalniania licznych neuropeptydów, wśród których peptyd zależny od genu kalcytoniny (CGRP) i peptyd przysadkowy (PACAP) odgrywają istotną rolę. Wykazano, że podczas napadu migreny i kłosterowego bólu głowy dochodzi do wzrostu stężenia CGRP w żyłę szyjnej zewnętrznej równoległej z narastaniem bólu [13, 15]. W wyniku reakcji zapalnej dochodzi do rozszerzenia naczyń krwionośnych (CGRP wykazuje silne działanie wazodylatacyjne) oraz wynaczyniania białek osocza, a także do sensytyzacji neuronów – zjawiska narastania wrażliwości komórek nerwowych na stymulację. W zjawisku syntetyzacji upatruje się przyczyny wielu objawów charakterystycznych dla migreny: pulsujący ból głowy, pogorszenie bólu przy kaszlu, schylaniu się lub gwałtownych ruchach, hiperalgezji i allodynii [13].

Aktualnie podejrzewa się, że w większości przypadków zaburzenia leżące u podstaw migreny mają charakter dziedziczny. Podobnie jak w przypadku większości powszechnych chorób, genetyczne podłoże migreny jest prawdopodobnie złożone i może opierać się na addytywnym działaniu więcej niż jednego źródła genetycznego. Uważa się, że czynniki genetyczne nie warunkują w pełni migreny, ale powodują, że niektóre osoby są bardziej podatne na jej ostre napady w odpowiedzi na subtelne wahania równowagi w układzie nerwowym [13].

Napady migreny mogą być wywoływane przez bodźce środowiskowe i dietetyczne. Najczęściej wymienianym przez chorych czynnikiem towarzyszącym epizodom migreny jest stres. Ponadto napady migreny mogą być wywoływane w odpowiedzi na ekspozycję na bodźce sensoryczne, wzrokowe, słuchowe i węchowe. Do uznanych czynników prowokujących napad należą także alkohol, deprywacja snu lub zbyt długi sen i zmęczenie, a u kobiet także zmiany hormonalne zależne od cyklu menstruacyjnego [13, 16].

2.3. Obraz kliniczny oraz przebieg naturalny choroby

Migrena jest chorobą objawiającą się nawracającymi napadami, których częstotliwość oraz charakter i zakres objawów może różnić się pomiędzy chorymi [17].

Dorośli pacjenci z migreną typowo opisują napady jako:

- nawracające epizody bólu trwające 1–3 dni,
- nawracające z częstością od 1/rok do 1/tydzień,
- wypychające gałkę oczną oraz rozpierające i pulsujące w skroni,
- zwykle po jednej stronie (ale ze zmiennością stron),

- z towarzyszącymi nudnościami i/lub wymiotami (zawsze nudności poprzedzają wymioty),
- nasilające się podczas ruchu oraz wszelkiej aktywności fizycznej,
- z towarzyszącą nadwrażliwością na światło, hałas, zapachy [18].

Typowy epizod migreny przebiega w czterech fazach: zwiastunów, aury, bólu głowy oraz fazy ponapadowej i trwa od kilku do kilkudziesięciu godzin (Rysunek 1) [13].

Jeszcze przed pojawieniem się bólu, pacjenci mogą odczuwać różne objawy zapowiadające, np. senność, łaknienie, zaburzenia koncentracji, sztywność karku itp. Część pacjentów bezpośrednio przed fazą bólu zgłasza także doświadczanie tzw. aury, czyli ogniskowych objawów neurologicznych, najczęściej wzrokowych o charakterze mroczków, błysków lub jasnych kształtów w polu widzenia (tzw. aura wzrokowa) [13].

Okres bólu głowy jest trzecią fazą epizodu migreny. Typowemu napadowi towarzyszy ból o dużym nasileniu, zazwyczaj tętniący, pulsujący i zlokalizowany po jednej stronie, nierzadko uniemożliwiający wykonywanie aktywności. Częstymi objawami dodatkowymi są nudności i/lub wymioty, a także nadwrażliwość na bodźce, w tym przede wszystkim światło, intensywne zapachy oraz hałas. Ból utrzymuje się zazwyczaj przez kilka do kilkunastu godzin, choć u niektórych osób może trwać nawet do trzech dni. W okresie tym możliwość funkcjonowania i wykonywania nawet najprostszych czynności jest ograniczona, a każda aktywność fizyczna nasila odczuwanie bólu [13].

Faza bólu głowy ustępuje samoistnie przechodząc w tzw. stan ponapadowy, kiedy to pacjent odczuwa zmęczenie i wyczerpanie oraz towarzyszące im poczucie ulgi. Gwałtowne ruchy głową mogą w tym czasie wywoływać ból głowy, choć ma on z reguły krótkotrwały i przemijający charakter [13].

Rysunek 1.
Cechy charakterystyczne kolejnych faz napadu migreny [13]

Faza zwiastunów (prodromalna)	• występuje u większości pacjentów z migreną; • pojawia się na 24 do 48 godzin przed wystąpieniem bólu głowy; • najczęściej zgłaszane objawy obejmują: nadwrażliwość na światło i dźwięki, zwiększone ziewanie, euforię, depresję, drażliwość, apetyt na jedzenie, zmiany perystaltyki jelit i sztywność karku.
Faza aury	• występuje u ok. 25% pacjentów z migreną; • typowa aura obejmuje objawy wzrokowe (np. halucynacje wzrokowe, widzenie jasnych kształtów, zaburzenia wzroku); • aura może mieć także charakter słuchowy, somatosensoryczny (uczucie pieczenia, parestezje) lub ruchowy.
Faza bólu głowy	• zazwyczaj ból jednostronny, pulsujący, często z towarzyszącymi nudnościami lub wymiotami; • często występuje fotofobia oraz nadwrażliwość na inne bodźce (np. zapachowe, słuchowe).
Faza ponapadowa (postdromalna)	• występuje po ustąpieniu silnego bólu głowy; • uczucie zmęczenia i wyczerpania, gwałtowne ruchy głowy mogą powodować przejściowy ból głowy.

W zdecydowanej większości przypadków migrena ma charakter epizodyczny (EM, ang. *episodic migraine*), jednak z czasem jej trwania obserwuje się progresję kliniczną w kierunku postaci przewlekłej. Szacuje się, że transformacja EM w przewlekłą lub przewlekłe codzienne bóle głowy występują u ok. 10% chorych. Uznane czynniki, które predysponują do rozwoju CM przedstawiono w poniżej (Tabela 3) [14].

Tabela 3.
Czynniki, które predysponują do transformacji EM w CM [17]

Kategoria	Czynniki predysponujące do rozwoju CM
Czynniki niemodyfikowalne (lub mało modyfikowalne)	- wiek, - pleć żeńska, - rasa biała (kaukaska), - niski stopień wykształcenia i statusu socjoekonomicznego, - przebyte urazy głowy.
Czynniki modyfikowalne	- zwiększona częstotliwość napadów migreny, - otyłość, - nadużywanie leków i kofeiny, - chrapanie, - współistnienie z migreną innych zespołów bólowych, - tryb życia związany z nasilonym stresem.
Czynniki prawdopodobnie mające wpływ na chronifikację migreny	- czynniki genetyczne, - występowanie podczas napadu zjawiska allodynii, - współistniejące stany zapalne, - małżeństwo (u kobiet), - stany pozakrzepowe.

W większości przypadków migrena jest chorobą trwającą przez całe życie, z okresami zaostrzeń i remisji, a jej całkowite wyleczenie nie jest możliwe. Częstotliwość napadów może zmniejszyć się po 50. r.ż. Również w okresie ciąży kobiety nierzadko doświadczają remisji [7, 19, 20]. Transformacja migreny przewlekłej w postać epizodyczną następuje u 26–70% pacjentów [21]. U części chorych migrena może ulec samoistnemu złagodzeniu lub ustąpieniu, co częściej obserwuje się u kobiet w okresie menopauzy. Niezależnie od tego migrena stanowi istotny problem zdrowotny, wiążący się ze znacznym obniżeniem jakości życia oraz ryzykiem niepełnosprawności funkcjonalnej.

Ponadto kobiety z migreną z aurą, przyjmujące dwuskładnikowe doustne środki antykoncepcyjne lub preparaty estrogenowe, a także palące papierosy, są obciążone istotnie zwiększonym ryzykiem wystąpienia udaru niedokrwinnego mózgu, który może prowadzić do zgonu lub trwałego uszczerbku neurologicznego [7].

2.4. Obciążenie kliniczne, społeczne i ekonomiczne migreny

WPŁYW KLINICZNY MIGRENY NA FUNKCJONOWANIE PACJENTA

Migrena jest chorobą, która znacząco wpływa na codzienne funkcjonowanie i przyczynia się do pogorszenia jakości życia. Szczególnie obciążoną grupą są pacjenci dotknięci przewlekłą postacią migreny, u których ból głowy występuje przez co najmniej połowę dni w miesiącu [22].

Migrena nie ogranicza się wyłącznie do fazy bólowej, lecz obejmuje również objawy występujące przed i po napadzie. U części pacjentów obserwuje się objawy prodromalne, pojawiające się nawet do 48 godzin przed napadem, takie jak zmęczenie, drażliwość, zaburzenia koncentracji czy nadwrażliwość na bodźce (np. światło, dźwięk). U niektórych chorych występuje także aura, obejmująca przemijające objawy neurologiczne, najczęściej zaburzenia widzenia, rzadziej słuchu lub funkcji ruchowych. Po ustąpieniu bólu może występować faza ponapadowa, charakteryzująca się uczuciem wyczerpania, osłabienia oraz trudnościami w koncentracji, co dodatkowo wydłuża okres ograniczonej sprawności pacjenta (Rysunek 1) [13].

PSYCHOSPOŁECZNE KONSEKWENCJE MIGRENY

Migrena wpływa nie tylko na stan kliniczny pacjenta, ale również na jego funkcjonowanie społeczne i psychiczne.

Powtarzające się napady silnego bólu głowy mogą w istotny sposób ograniczać pełnienie funkcji rodzinnych, społecznych i zawodowych, a towarzyszący pacjentom lęk przed kolejnym napadem obniża jakość życia, nawet gdy dolegliwości bólowe nie są odczuwane. Dodatkowo, pacjenci dotknięci migreną często zmuszeni są wprowadzać zmiany w stylu życia, tak aby zminimalizować ekspozycję na bodźce wywołujące epizody, co może prowadzić do narastania frustracji i poczucia ograniczenia [22].

Pacjenci często mierzą się z niezrozumieniem i poczuciem wstydu, spotykając się z niedowierzaniem lub oskarżeniami o wyolbrzymianie oraz poczuciem stygmatyzacji, na przykład w miejscu pracy, gdy nie mogą w pełni realizować swoich obowiązków lub wymagają zastępstwa w czasie nieobecności spowodowanej napadem, bądź w rodzinie, gdy nie są w stanie realizować w pełni funkcji, na przykład związanych z rodzicielstwem. Napady migrenowe oraz strach przed nimi powodują izolowanie się chorego oraz pogorszenie się jego zdrowia psychicznego [22, 23]. Oprócz poczucia stygmatyzacji, migrena wiąże się również z wysokim poziomem niepełnosprawności, który istotnie obniża jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQOL, ang. *health-related quality of life*) [23].

WPŁYW NA AKTYWNOŚĆ ZAWODOWĄ I SYTUACJĘ EKONOMICZNĄ PACJENTÓW

Migrena ma istotne konsekwencje ekonomiczne, wynikające zarówno z ograniczenia aktywności zawodowej, jak i kosztów związanych z leczeniem.

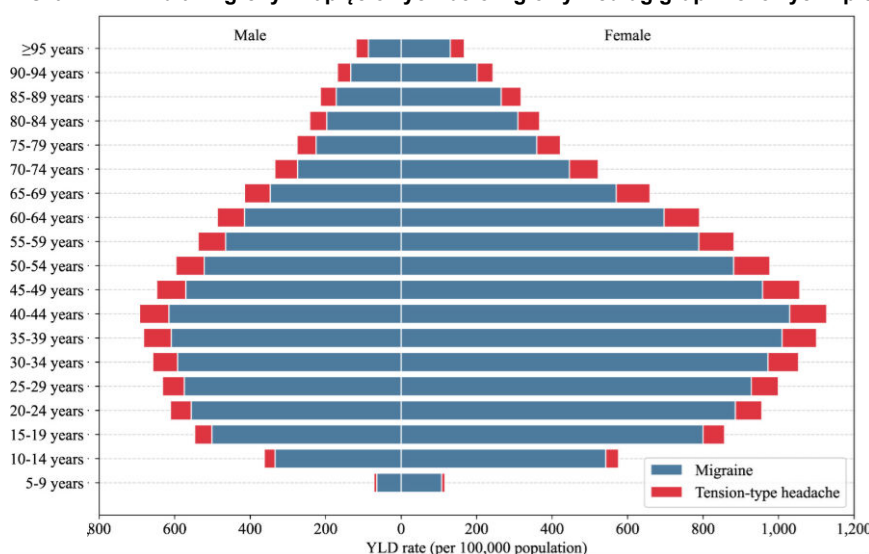
Zarówno same napady migreny, które bardzo często uniemożliwiają normalne funkcjonowanie, jak i konieczne wizyty lekarskie, przekładają się na obniżoną produktywność i/lub generowanie kosztów związanych z nieobecnością w pracy. Dodatkowo, pacjenci ponoszą koszty objawowego i prewencyjnego leczenia, które tylko w ograniczonym zakresie finansowane jest ze środków publicznych (patrz Rozdz. 4). Ze względu na te aspekty pacjenci obawiają się o bezpieczeństwo finansowe rodziny, mając na uwadze ograniczenie własnej aktywności zawodowej lub nawet perspektywę utraty pracy. Jest to bardzo istotne biorąc pod uwagę, że większość chorujących na migrenę pacjentów jest w wieku produkcyjnym [22].

GLOBALNE OBCIĄŻENIE MIGRENĄ (DANE GBD)

Znaczenie migreny jako problemu zdrowotnego znajduje odzwierciedlenie w analizach epidemiologicznych prowadzonych w ramach programu Global Burden of Disease (GBD). Migrena należy do najczęstszych przyczyn niepełnosprawności na świecie, zajmując 8. miejsce pod względem liczby lat przeżytych z niepełnosprawnością (YLD, ang. *years lived with disability*) [24, 25]. W 2023 r. odpowiadała za 40,9 mln YLD, co stanowiło 4,1% całkowitego obciążenia niepełnosprawnością. Pomimo niższej częstości występowania niż napięciowe bóle głowy, odpowiada za około 90% obciążenia związanego z pierwotnymi bólami głowy, co wynika z większego nasilenia objawów oraz ich dłuższego czasu trwania [24, 26].

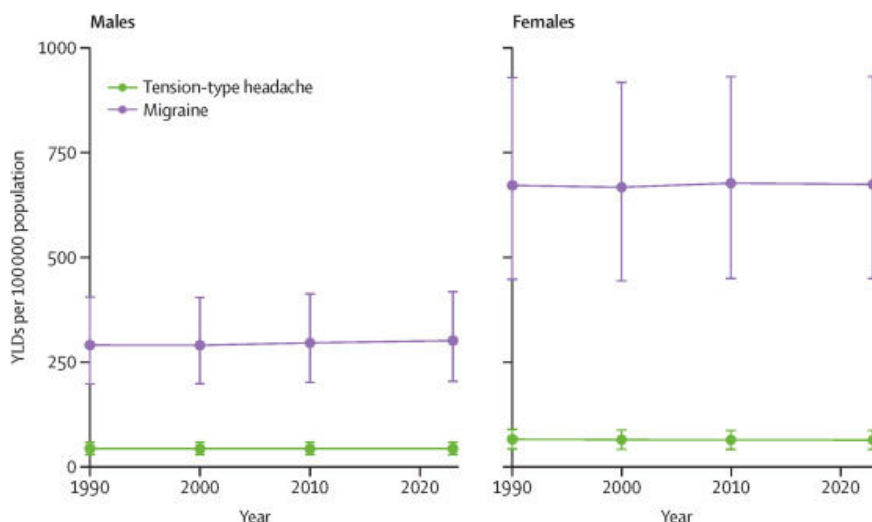
Obciążenie chorobą jest istotnie wyższe u kobiet – wartości YLD w tej populacji przekraczają ponad dwukrotnie poziomy obserwowane u mężczyzn. Wynika to zarówno z większej częstości występowania migreny, jak i z dłuższego czasu życia z objawami oraz ich większego nasilenia. We wszystkich grupach wiekowych kobiety spędzają więcej czasu z objawami bólu głowy niż mężczyźni [24, 25]. Szczyt obciążenia przypada na okres aktywności zawodowej, co wskazuje na istotny wpływ choroby na populację w wieku produkcyjnym (Rysunek 2) [26].

Rysunek 2.
Wskaźnik YLD dla migreny i napięciowych bólów głowy według grup wiekowych i płci – GBD 2021 [26]



Jednocześnie dane GBD wskazują, że w ostatnich trzech dekadach nie odnotowano istotnej redukcji częstości występowania ani obciążenia migreną na poziomie populacyjnym (Rysunek 3) [24]. Utrzymujące się wysokie i stabilne w czasie obciążenie chorobą, przy jednoczesnym znacznym wpływie na populację w wieku produkcyjnym, wskazuje na niezaspokojoną potrzebę skuteczniejszych i bardziej dostępnych strategii terapeutycznych, w szczególności w grupie pacjentów z cięższymi postaciami choroby, takimi jak migrena przewlekła.

Rysunek 3.
Wskaźnik YLD dla migreny i napięciowych bólów głowy w latach 1990-2023 [24]



Uwzględniając łączny wpływ chorób na utratę lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, ang. *disability-adjusted life years*), obejmujący zarówno lata przeżyte z niepełnosprawnością (YLD), jak i lata utracone z powodu przedwczesnej śmierci (YLL), migrena w 2023 r. była chorobą neurologiczną o największym globalnym obciążeniu. W regionie Europy Centralnej zajmowała drugie miejsce pod względem wartości DALY wśród chorób neurologicznych [24, 25].

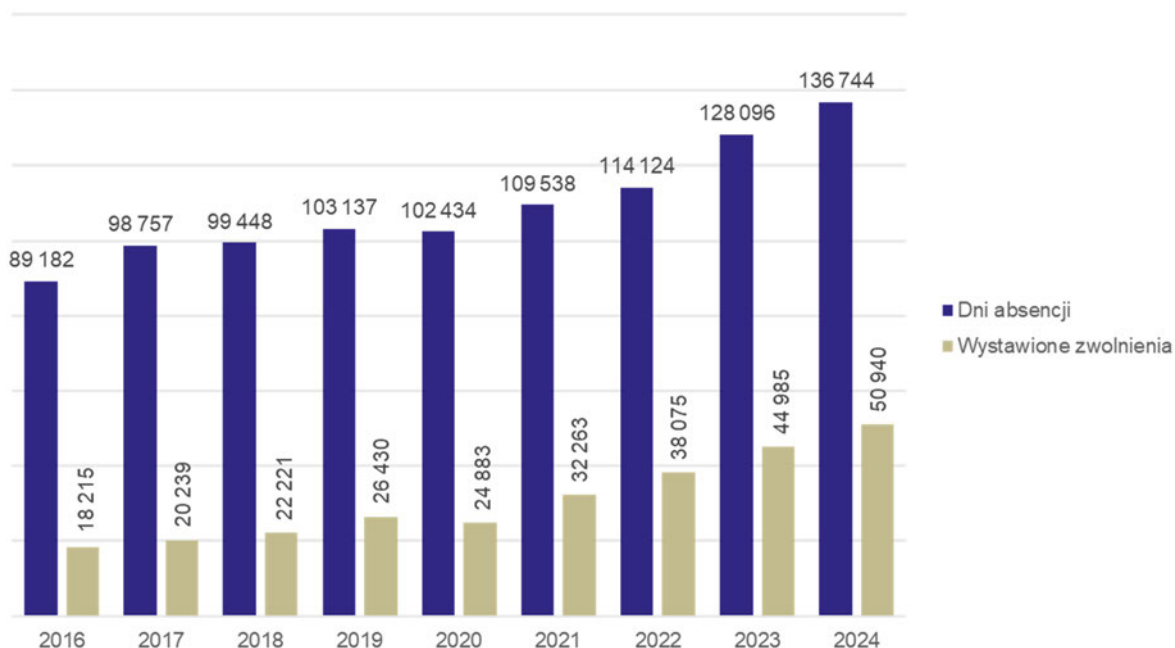
Niezależnie od regionu geograficznego i grupy wiekowej, migrena pozostaje istotnym źródłem obciążenia zdrowotnego populacji [27].

OBCIĄŻENIE MIGRENĄ W POLSCE I DANE RZECZYWISTE

Skalę problemu potwierdzają również dane krajowe oraz wyniki badań obserwacyjnych. Dane z Map Potrzeb Zdrowotnych wskazują, że w 2024 roku w Polsce migrena (ICD-10: G43) była przyczyną ponad 136 tys. dni absencji oraz ponad 50 tys. zwolnień lekarskich (Rysunek 4). Statystyki potwierdzają także dysproporcje w obciążeniu migreną w zależności od płci – aż 86% wszystkich dni absencji dotyczy kobiet (Rysunek 5) [28].

Rysunek 4.

Liczba dni absencji chorobowych oraz wystawionych zwolnień z powodu migreny (ICD-10: G43) w latach 2016-2024 w Polsce [28]

**Rysunek 5.**

Rozkład dni absencji chorobowej z powodu migreny (ICD-10 G43) w zależności od płci w latach 2016-2024 [28]

Obciążenie związane z migreną w warunkach polskich oceniono także w ramach badania przekrojowego „*Migraine in Poland*”, prowadzonego w latach 2021-2022 [29]. Jak raportują autorzy, napad bólu wymusza odpoczynek w łóżku aż u 75% pacjentów spełniających kryteria rozpoznania migreny. Wśród ankietowanych, 18% stwierdziło poważne ograniczenie zdolności do pracy i wykonywania codziennych aktywności spowodowane bólem, podczas gdy jedynie 0,4% osób w czasie trwania napadu jest w stanie w pełni normalnie funkcjonować. Pacjenci potrzebowali średnio 17 h, aby wrócić do pełnej sprawności po napadzie (mediana 12 h). Średni czas trwania niepełnosprawności spowodowanej migreną wynosił 18,6 h (mediana 12 h) [29]. W związku z tym pacjenci z CM, u których występuje ≥ 8 napadów migreny w miesiącu, mogą doświadczać co najmniej 150 h niesprawności miesięcznie (co odpowiada obciążeniu zbliżonemu do miesięcznego wymiaru czasu pracy).

Ponad połowa (55%) pacjentów raportowała, że w okresie 2 tyg. poprzedzających badanie zmuszona była wypełniać obowiązki zawodowe pomimo złego samopoczucia, w tym przede wszystkim bólu głowy, co przekładało się na opóźnienie realizacji zadań (u prawie 80% pacjentów) oraz popełnianie błędów (u jednej czwartej pacjentów korekta zajmowała przynajmniej połowę czasu pracy). Znacząca część grupy (ok. 25% pacjentów z migreną) korzystała także ze zwolnień lekarskich w tym okresie [29].

Pacjenci z migreną uwzględnieni w badaniu ankietowym wydawali średnio 292 zł miesięcznie na leczenie, w tym 187 zł na leki przeciwbólowe [29].

MIGRENA PRZEWLEKŁA I KONSEKWENCJE KLINICZNE

Obciążenie chorobą jest szczególnie widoczne u pacjentów z migreną przewlekłą, co znajduje odzwierciedlenie w wynikach badań obserwacyjnych oraz analiz porównujących różne postacie choroby.

Należy jednak podkreślić, że raportowane powyżej dane odnoszą się do pacjentów z migreną bez aury, identyfikowaną na podstawie kryteriów ICHD-3, przy czym część tych pacjentów mogła jednocześnie spełniać kryteria CM [29]. Istnieją natomiast dowody, że transformacja EM w formę przewlekłą skutkuje jeszcze większym pogłębieniem niepełnosprawności i pogorszeniem jakości życia oraz wzrostem absenteizmu i prezenteizmu (utrata wydajności) [18]. W przeglądzie systematycznym obejmującym kraje OECD jako główne źródła kosztów związanych z CM zidentyfikowano wydatki bezpośrednie (hospitalizacje, leczenie), podkreślono jednak, że koszty pośrednie – wynikające z utraty produktywności – są często niedoszacowane, podobnie jak konsekwencje emocjonalne i społeczne. Oznacza to, że całkowite obciążenie ekonomiczne CM może być znacznie większe, niż dotychczas przypuszczano [30].

W amerykańskim przekrojowym badaniu CaMEO (ang. *Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes*), które uwzględniło odpowiedzi niemal 17 tys. pacjentów spełniających kryteria rozpoznania migreny, wykazano między innymi, że pacjenci z CM mają znacznie wyższe wskaźniki niepełnosprawności związanej z migreną w porównaniu z grupą doświadczającą jedynie epizodycznych napadów. Średnia ocena w skali MIDAS (patrz Rozdz. 2.5) dla grupy z CM wyniosła 60,5 w porównaniu do 13,1 w grupie z EM ($p < 0,001$). U pacjentów z CM częściej raportowano także depresję (56,6% vs 30,0%; OR [95%CI] = 3,05 [2,74; 3,40], $p < 0,001$) oraz stany lękowe (48,4% vs 28,1%; OR [95%CI] = 2,40 [2,16; 2,67], $p < 0,001$) [31].

Znaczna część pacjentów w Polsce nie pozostaje pod stałą opieką specjalistyczną, co może negatywnie wpływać na jakość i skuteczność leczenia migreny. Konsekwencją niewłaściwego prowadzenia terapii bywa nadmierne stosowanie leków doraźnych, co zwiększa ryzyko rozwoju polekowego bólu głowy (MOH, ang. *medication overuse headache*).

Polekowy ból głowy definiuje się jako występowanie bólu głowy przez ≥ 15 dni w miesiącu u pacjenta regularnie przyjmującego leki przeciwbólowe przez okres > 3 miesięcy, w tym:

- NLPZ przez ≥ 15 dni w miesiącu oraz/lub
- tryptany, opioidy lub pochodne sporyszu przez ≥ 10 dni w miesiącu [17, 19].

Ból głowy w przebiegu MOH ma najczęściej charakter codzienny lub prawie codzienny i może istotnie pogarszać funkcjonowanie pacjentów. Schorzenie to wiąże się z wysokim poziomem niesprawności oraz znacznym obciążeniem dla systemu ochrony zdrowia. Szacuje się, że MOH dotyczy ok. 1–2% populacji ogólnej, częściej kobiet, natomiast w ośrodkach specjalistycznych jego częstość może sięgać nawet około 50% [32].

Migrena stanowi najczęstszą pierwotną przyczynę MOH, odpowiadając za ok. 65% przypadków. MOH jest istotnym powikłaniem niewłaściwie prowadzonej terapii lub nadmiernego stosowania leków doraźnych. Ryzyko rozwoju MOH wzrasta wraz z nasileniem i częstością bólów głowy oraz współwystępowaniem zaburzeń lękowych i depresyjnych [32, 33].

2.5. Rozpoznanie i monitorowanie

KRYTERIA ROZPOZNANIA

Rozpoznanie migreny przebiega w oparciu o wywiad z pacjentem, badanie fizykalne oraz spełnienie kryteriów diagnostycznych. Migrenę przewlekłą zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 rozpoznaje się w przypadku gdy ból głowy utrzymuje się przez przynajmniej 15 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny, utrzymujące się przez co najmniej kolejne 3. miesiące (Tabela 4) [17].

Tabela 4.
Kryteria rozpoznania migreny wg kwalifikacji ICHD-3 [8, 17]

Diagnoza	Definicja	Kryteria rozpoznania
Migrena bez aury	Nawracający ból głowy przejawiający się napadami trwającymi 4–72 h. Typowe cechy bólu głowy obejmują: umiejscowienie po jednej stronie, pulsujący charakter, umiarkowane lub ciężkie napięcie, nasilenie się w czasie zwykłej aktywności fizycznej oraz nudności i/lub nadwrażliwość na światło i dźwięk	A. Co najmniej 5 napadów bólu głowy spełniających kryteria B–D, B. Napady bólu głowy trwające 4–72 h (nieleczone lub leczone nieskutecznie), C. Ból głowy wykazuje co najmniej dwie z czterech następujących cech: a. jest umiejscowiony po jednej stronie b. ma pulsujący charakter c. ma umiarkowane lub ciężkie napięcie d. nasila się w czasie zwykłej aktywności fizycznej (np. chodzenia lub wchodzenia po schodach) lub zmusza do jej unikania D. W czasie bólu głowy występuje co najmniej jeden z następujących objawów: a. nudności i/lub wymioty b. nadwrażliwość na światło i dźwięk E. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

Diagnoza	Definicja	Kryteria rozpoznania
Migrena z aurą	Nawracające napady całkowicie odwracalnych jednoimiennych zaburzeń widzenia, jednostronnych zaburzeń czucia lub innych jednostronnych ośrodkowych zaburzeń neurologicznych. Napady te zwykle rozwijają się stopniowo, trwają kilka minut i zazwyczaj poprzedzają ból głowy i inne objawy migreny.	A. Co najmniej dwa napady spełniające kryteria B i C B. Co najmniej jeden z następujących w pełni odwracalnych objawów aury: a. zaburzenia widzenia b. zaburzenia czucia c. zaburzenia mowy i/lub języka d. zaburzenia ruchowe e. zaburzenia czynności pnia mózgu f. zaburzenia czynności siatkówki C. Co najmniej dwie z czterech następujących cech: a. co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu ≥ 5 min i/lub dwa lub więcej objawów aury następuje kolejno po sobie b. każdy objaw aury trwa 5–60 min c. co najmniej jeden objaw aury występuje jednostronnie d. w czasie aury lub w ciągu 60 min od jej ustąpienia pojawia się ból głowy D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń oraz wykluczono napad przemijającego niedokrwienia mózgu (TIA, <i>transient ischaemic attack</i>).
Migrena przewlekła	Ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące, mający cechy migrenowego bólu głowy w co najmniej 8 dniach w miesiącu.	A. Ból głowy (przypominający ból głowy typu napięciowego i/lub migrenowy ból głowy) występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące i spełniający kryteria B i C B. Występuje u pacjenta, który przebył co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D migreny bez aury i/lub kryteria B i C migreny z aurą C. W co najmniej 8 dniach w miesiącu przez ponad 3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech: a. spełnia kryteria C i D migreny bez aury b. spełnia kryteria B i C migreny z aurą c. w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po zażyciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu D. Inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń.

DIAGNOSTYKA RÓŻNICOWA

W celu rozpoznania migreny konieczne jest wykluczenie innych chorób, które mogą wywoływać podobne objawy. Wszelkie odstępstwa od kryteriów diagnostycznych migreny lub od typowego wieku zachorowania mogą wskazywać na inne schorzenia, w których bóle głowy imitują napady migreny lub CM [34]. Obecnie badania laboratoryjne służą przede wszystkim wykluczeniu chorób imitujących epizody migrenowe lub napady przewlekłej migreny. W diagnostyce rozszerzonej, stosowanej w przypadkach wątpliwych lub nietypowych, wykonywane jest między innymi nakłucie lędźwiowe i badanie płynu mózgowo-rdzeniowego [17].

BADANIE PRZEDMIOTOWE I BADANIA OBRAZOWE

U pacjentów z migreną lub z podejrzeniem migreny, w pierwszej kolejności zaleca się wykonanie badań morfologicznych i biochemicznych [17]. Badania neuroobrazowe wskazane są w przypadku nietypowego przebiegu choroby, u dzieci z bólami głowy przed 5. rokiem życia, przy napadach drgawek, ogniskowych objawach neurologicznych, zmianie wzorca bólu głowy oraz u osób z chorobą nowotworową w wywiadzie [17]. W takich sytuacjach preferowane jest wykonywanie rezonansu

magnetycznego (MRI, ang. *magnetic resonance imaging*), który jest bardziej czuły niż tomografia komputerowa (TK), ponieważ wiele chorób układu nerwowego wywołujących bóle głowy może nie ujawnić się w TK [17].

Badania takie jak rentgen (RTG) czaszki lub kręgosłupa, elektroencefalogram (EEG), elektromiografia (EMG) czy zapis potencjałów wywołanych mają ograniczone zastosowanie w diagnostyce migren [17].

SKALE WYKORZYSTYWANE W OCENIE NASILENIA OBJAWÓW

W subiektywnej ocenie nasilenie objawów bólowych, zarówno w rzeczywistej praktyce, jak i w badaniach klinicznych, powszechnie wykorzystuje się 10- lub 100-punktową wizualną skalę analogową (VAS, ang. *Visual Analogue Scale*; Tabela 5).

W ocenie jakości życia oraz wpływu objawów na funkcjonowanie u pacjentów z migreną, poza uniwersalnymi skalami, takimi jak EQ-5D (*Euro - Quality of Life Questionnaire*) czy SF-36, wykorzystuje się narzędzia dedykowane dla tej szczególnej populacji. Przykładem jest Swoisty dla Migreny Kwestionariusz Jakości Życia (MSQ, ang. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) czy skala oceny niepełnosprawności pacjentów z migreną MIDAS (ang. *Migraine Disability Assessment*). Wpływ bólu głowy na funkcjonowanie i życie pacjenta, niezależnie od typu bólu głowy, ocenia się natomiast z zastosowaniem testu HIT-6 (ang. *Headache Impact Test*) [35–38] (Tabela 5).

Tabela 5.
Skale wykorzystywane w ocenie nasilenia objawów i ich wpływu na jakość życia pacjentów z migreną [35–38]

Narzędzie	Cel	Interpretacja wyników
VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>)	Ocena nasilenia objawów bólowych	Skala wizualna punktowa 0-10 (lub: 0-100), gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 (lub: 100) ból o największym nasileniu.
MIDAS (<i>Migraine Disability Assessment</i>)	Ocena niepełnosprawności związanej z migreną	Kwestionariusz obejmuje 5 pytań o częstotliwość zdarzeń związanych z bólem głowy/migreną w ciągu 3 miesięcy. Ilości zdarzeń są dodawane, a następnie poddawane ocenie wg 4 stopniowej skali (gdzie I oznacza niewielką lub żadną niepełnosprawność, a IV ciężką niepełnosprawność).
HIT-6 (<i>Headache Impact Test</i>)	Ocena wpływu bólu głowy na codzienne życie pacjenta	Test obejmuje 6 pytań, na które pacjent odpowiada w 5 stopniowej skali (nigdy, rzadko, czasami, bardzo często, zawsze). Każdej odpowiedzi przypisuje się wynik liczbowy (odpowiednio 6,8,10,11,13), który następnie jest sumowany. Im wyższy wynik, tym większy wpływ bólu głowy na funkcjonowanie pacjenta.
MSQ (<i>Migraine Specific Quality of Life Questionnaire</i>)	Ocena wpływu migreny na jakość życia	Kwestionariusz składa się z 14 pozycji, na które pacjenci odpowiadają w 6-punktowej skali, następnie wyniki przeskalowywane są do skali 0-100. Im wyższy wynik, tym lepsza jakość życia.
AIM (<i>The Activity Impairment in Migraine-Diary</i>)	Ocena upośledzenia aktywności	Kwestionariusz składa się z 11 pozycji, które oceniają wpływ migreny na dwie domeny: codzienne czynności i upośledzenie fizyczne. Wyniki przeliczane są do skali 0-100, gdzie wyższy wynik wskazuje na większy wpływ migreny.

2.6. Opcje terapeutyczne

Leczenie migreny ma na celu m.in. ustąpienie lub złagodzenie bólu oraz objawów towarzyszących (leczenie dorażne) lub zmniejszenie częstotliwości, czasu trwania i ciężkości napadów migreny, a także ograniczenie liczby stosowanych leków doraźnych (leczenie profilaktyczne) [17].

W przypadku CM szczególne znaczenie ma postępowanie profilaktyczne, na które składa się farmakoterapia oraz działania wspomagające, takie jak unikanie ekspozycji na bodźce wywołujące napady, terapia behawioralna, neuromodulacja, fizjoterapia itp. W przypadku wystąpienia napadu stosuje się leczenie dorażne, takie jak dla EM, choć dąży się do minimalizowania stosowanych objawowo leków w celu zapobiegania ich nadużywaniu, zwłaszcza, że leki te usposabiają do zwiększenia częstotliwości napadów migreny lubi innych bólów głowy [17, 21].

2.6.1. Leczenie dorażne

Cele leczenia doraźnego migreny obejmują przede wszystkim szybkie i skuteczne przerwanie napadu oraz minimalizację jego wpływu na codzienne funkcjonowanie pacjenta. Do najważniejszych należą:

- ustąpienie objawów w ciągu 2 godzin od zastosowania leczenia,
- zmniejszenie nasilenia bólu z silnego lub umiarkowanego do łagodnego lub całkowite ustąpienie bólu w ciągu 2 godzin od zastosowania leczenia,
- dobór skutecznej terapii w kolejnych epizodach,
- zapobieganie nawrotom w ciągu 24 godzin od wystąpienia objawów,
- całkowite ustąpienie lub złagodzenie objawów towarzyszących,
- ograniczenie wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie i zmniejszenie związanej z nią niesprawności,
- minimalizacja działań niepożądanych stosowanych leków,
- unikanie nadużywania leków,
- redukcja liczby stanów nagłych (stanów migrenowych i hospitalizacji) [17].

W przypadku wystąpienia napadu migreny dąży się do jego przerwania i złagodzenia dolegliwości, zwłaszcza bólowych. Wyboru opcji terapeutycznej wśród dostępnych rozwiązań (Tabela 6) dokonuje się indywidualnie w zależności od ciężkości i charakteru objawów, chorób współistniejących i wcześniejszej odpowiedzi na terapię [39].

Tabela 6.
Leki stosowane w doraźnym leczeniu napadów migreny [17, 39]

Kategoria	Opis
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ)	Leki pierwszego wyboru w leczeniu napadu migreny o nasileniu łagodnym i umiarkowanym. Stosowane mogą być m.in. aspiryna, ibuprofen, naproksen, diklofenak, kwas tolfenamowy, celekoksyb, deksketoprofen. Często zastosowanie znajdują preparaty złożone zawierające kwas acetylosalicylowy, paracetamol i kofeinę.

Kategoria	Opis
Acetaminofen (paracetamol)	Lek przeciwbólowy stosowany w migrenie w napadach o lekkim nasileniu w monoterapii lub w połączeniu z NLPZ, w tym w kombinacji z kwasem acetylosalicylowym i kofeiną.
Tryptany	Agoniści receptora serotoninowego 1B/1D, w tym sumatryptan, zolmitryptan, naratryptan, rizatryptan, almotryptan, eletriptan oraz frowatryptan, zalecane są u pacjentów słabo odpowiadających na NLPZ lub z przeciwwskazaniami do ich stosowania. Mogą być podawane doustnie lub w iniekcji podskórnej. Dostępne są także preparaty do podania donosowego. Wybór tryptanu powinien być zindywidualizowany. Istnieje możliwość zastosowania terapii skojarzonej: tryptan + NLPZ, przy czym kombinacją o najszerzej bazie dowodowej jest połączenie sumatryptanu i naproksenu. Stosowanie tryptanów powinno być ograniczone do ≤ 10 dni w ciągu miesiąca.
Leki prokinetyczne/ przeciwwymiotne	Poprzez oddziaływanie m.in. na receptor dopaminowy wpływają na złagodzenie objawów towarzyszących migreny, przede wszystkim nudności i wymiotów. Efektem pośrednim działania prokinetycznego jest również zmniejszenie bólu głowy oraz światłowstrętu. Lekami stosowanymi w tej grupie są neuroleptyki (głównie prochlorperazyna) oraz metoklopramid. Prochlorperazyna jest zalecana w aurze migrenowej trwającej powyżej 30 min oraz w stanie migrenowym. Metoklopramid stosowany jest wspomagająco jako dodatek do NLPZ w celu zmniejszenia nudności i wymiotów. Domperidon*, haloperidol, chlorpromazyna lub ondansetron mogą powodować arytmie, więc stosuje się je tylko przy braku odpowiedzi na wcześniej wymienione leki z tej grupy.
Antagoniści CGRP	Antagoniści receptora peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i>) wykorzystywani zarówno w doraźnym, jak i prewencyjnym leczeniu migren. Często stosowani, gdy tryptany są nieskuteczne lub przeciwwskazane. W celu przerwania napadu migreny stosuje się preparaty zawierające rimegepant, ubrogepant* oraz zevagepant*.
Lasmiditan*	Selektywny agonista receptora serotoninowego 1F, który w przeciwieństwie do tryptanów nie wywołuje obkurczenia naczyń krwionośnych, w związku z czym może być stosowany u pacjentów z przeciwwskazaniami do terapii tryptanami ze względu na ryzyko sercowo-naczyniowe. Może wywoływać zawroty głowy oraz dodatkowe objawy takie jak parestezje, zmęczenie czy mdłości w związku z czym pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów mechanicznych przez przynajmniej 8h po przyjęciu dawki leku. Częste stosowanie może prowadzić do rozwinięcia się bólów głowy z nadużycia.
Alkaloidy sporyszu	Ergotamina i jej pochodne wykazują mniejszą skuteczność niż tryptany, a poprzez nieselektywne działanie powodują więcej działań niepożądanych, głównie ze strony układu krążenia; preparaty ergotaminy są obecnie stosowane z malejącą częstotliwością. Mogą być rozważone w przypadku długo utrzymujących się napadów migrenowych (np. >48 godzin) lub w przypadku częstych nawrotów.
Opioidy i barbiturany	Leki o ograniczonym zastosowaniu ze względu na działanie uzależniające oraz brak silnych dowodów na skuteczność w terapii. Istnieją także przesłanki, że terapia opioidami i barbituranami zwiększa ryzyka transformacji EM w CM [40].

*Leki niedostępne w Polsce.

2.6.2. Leczenie profilaktyczne

Celami leczenia profilaktycznego migreny są:

- redukcja częstotliwości napadów, natężenia bólu, czasu trwania napadu i stopnia niepełnosprawności podczas napadu,
- redukcja dni z bólem głowy,
- poprawa odpowiedzi na stosowane leki w leczeniu doraźnym oraz zmniejszenie liczby przyjmowanych leków doraźnych,
- poprawa stanu funkcjonalnego oraz jakości życia chorego podczas napadu,
- redukcja kosztów terapii,
- doprowadzenie do możliwości samoleczenia pacjenta z okresową kontrolą lekarską [17, 21].

Do terapii profilaktycznej kwalifikują się pacjenci z CM, ale także z EM, u których występują częste napady (MMD ≥ 2 dni wg EHF, MMD ≥ 3 dni/ miesiąc wg AHS), trwające powyżej 24 godzin

i nieustępujące po zastosowanym leczeniu doraźnym, a napady oddziałują negatywnie na jakość życia pacjentów i możliwość wykonywania pracy [17].

W profilaktyce migreny stosowane są leki o zróżnicowanych mechanizmach działania, drodze podania i czasie działania. Do klasycznych terapii (starszej generacji) zalicza się leki przeciwpadaczkowe (np. topiramát, kwas walproinowy), przeciwdepresyjne (np. amitryptylinę), β -adrenolityki (np. propranolol, metoprolol) oraz blokery kanałów wapniowych (np. flunaryzynę). Zgodnie z wytycznymi, żaden z leków starszej generacji nie osiąga >50% wskaźnika zysku terapeutycznego, a skuteczność leczenia ograniczana jest m.in. przez działania niepożądane, niewystarczającą odpowiedź oraz problemy z adherencją. W efekcie część pacjentów przerywa terapię lub zmienia stosowane leki, co dodatkowo pogarsza efekty leczenia i podkreśla potrzebę stosowania nowszych, bardziej ukierunkowanych terapii. W przypadku pacjentów z przewlekłą migreną dostępna jest również toksyna botulinowa typu A (BTX). W ostatnich latach wprowadzono leki nowszej generacji takie jak przeciwciała monoklonalne przeciw CGRP lub jego receptorowi oraz gepanty [17].

Toksyna botulinowa – substancja białkowa, wytwarzana przez bakterie *Clostridium botulinum* – podawana jest w postaci kilkukrotnych wstrzyknięć w mięśnie okolic głowy i szyi, przy czym celem anatomicznym i funkcjonalnym są struktury nerwu trójdzielnego. Podanie leku prowadzi do długotrwałego odnerwienia nadwrażliwych zakończeń nerwu i hamowania reakcji prowadzących do eskalacji bólu migrenowego, a w dłuższej perspektywie także do ośrodkowej desensytyzacji, co objawia się zmniejszeniem zarówno nasilenia, jak i częstości napadów migrenowych [41].

Zgodnie z ChPL, zabieg wstrzyknięcia toksyny botulinowej powinien być wykonywany co 12 tygodni, a według danych literaturowych okres między podaniami można wydłużać nawet do 16 tygodni, jeśli utrzymuje się efekt kliniczny. Lek powinien być podawany tylko przez doświadczonego lekarza. Ocenę skuteczności leczenia dokonuje się po 2 lub 3 podaniach leku, jednak u połowy pacjentów już po pierwszym podaniu uzyskuje się redukcję dni z bólem głowy o ok. 50%. Leczenie można prowadzić długoterminowo [17, 41, 42].

Od 2018 r. dostępne są leki celowane na mechanizm patofizjologiczny powstawania migreny, hamujące działanie peptydu CGRP, biorącego m.in. udział w procesie aktywacji nerwu trójdzielnego. Leki te uznane są za skuteczną oraz dobrze tolerowaną opcję profilaktycznego leczenia migreny z istotnym wpływem na częstość występowania napadów oraz ich nasilenie. W przeciwieństwie do klasycznych leków nie wymagają stopniowego zwiększania dawki, a efekt terapeutyczny obserwuje się już w pierwszym tygodniu stosowania. Terapie te mogą być stosowane długoterminowo i charakteryzują się korzystnym profilem bezpieczeństwa, z rzadko występującymi działaniami niepożądanymi [21, 43]. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami, u pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego są one uznawane za opcję pierwszego wyboru [17, 21, 44, 45].

Do leków hamujących działanie CGRP zalicza się dwie grupy:

- przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub jego receptorom,
- drobnocząsteczkowych antagonistów CGRP, tzw. gepanty [21, 43].

Podstawowe różnice między tymi grupami dotyczą postaci farmaceutycznej, drogi podania i schematu dawkowania. Przeciwciała monoklonalne podawane są bowiem co 4 lub 12 tyg. w postaci iniekcji podskórnych (erenumab, fremanezumab, galcanezumab) lub dożylnie (eptinezumab), podczas gdy dostępne na rynku gepanty występują w postaci tabletek doustnych i podawane są codziennie (atogepant) lub co drugi dzień (rimegepant) [17].

2.7. Dane epidemiologiczne

DANE ŚWIATOWE

Zgodnie z najnowszymi oszacowaniami GBD (ang. *Global Burden of Disease*), w 2023 r. około 1,17 miliarda osób na świecie chorowało na migrenę, co odpowiada chorobowości na poziomie 14 052 / 100 tys. osób. Szacowana roczna zapadalność wyniosła natomiast 1 147 / 100 tys. mieszkańców. Względem roku 1990 odnotowano wzrost zarówno w chorobowości, jak i zapadalności, na poziomie odpowiednio 1,7% i 1,8% [24, 27, 46].

W analizie zaobserwowano różnice w geograficznym rozpowszechnieniu choroby, z najwyższymi wskaźnikami w: Tropikalnej Ameryce Łacińskiej, Europie Zachodniej, Azji Południowo-Wschodniej i w krajach Ameryki Północnej o wysokim dochodzie (Tabela 7, Rysunek 6). Migrena występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn, przy czym niezależnie od płci najliczniejszą grupą wiekową z diagnozą migreny stanowią osoby w wieku 30-39 lat (Rysunek 7) [47].

Chorobowość CM na świecie szacowana jest na 0,9-2,2%, a według danych Amerykańskiej Fundacji Migreny (AMF, *American Migraine Foundation*) dotyczy około 148 milionów osób [48–50]. W oparciu o prowadzone w Stanach Zjednoczonych badania przekrojowe szacuje się, że definicję CM spełnia 8-9% wszystkich przypadków migreny, pozostałe 91-92% to EM. Podobnie jak w przypadku migreny ogółem, CM także częściej występuje u kobiet niż mężczyzn – zgodnie z wynikami badania AMPP (*American Migraine Prevalence and Prevention Study*) chorobowość wynosi odpowiednio 1,29% i 0,48% ([49]), a szczyt rozpowszechnienia przypada na wiek średni [31, 48, 49].

Dane na temat zapadalności na CM są ograniczone.

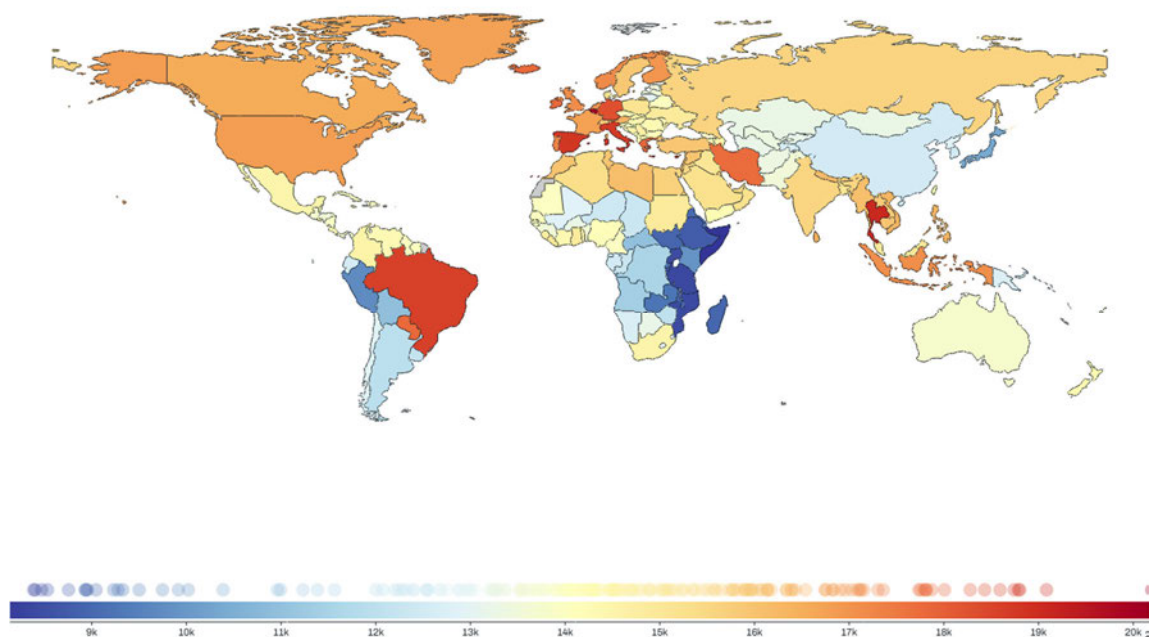
Tabela 7.
Światowe dane epidemiologiczne dla migreny - oszacowania GBD na rok 2023 (baza IHME) [47]

Region	Chorobowość		Zapadalność	
	Liczba, mln [95%CI]	ASR / 100 000 [95%CI]	Liczba, mln [95%CI]	ASR / 100 000 [95%CI]
Świat	1167,0 [1007,7; 1316,4]	14 052 [12 066; 15 880]	91,3 [80,5; 104,6]	1147 [1012; 1319]
Ameryka Płn. (high-income)	62,8 [54; 72,3]	16 335 [14 087; 18 951]	4,2 [3,7; 4,7]	1289 [1144; 1476]
Środkowa Ameryka Łacińska	37,3 [31,7; 42,2]	13 634 [11 588; 15 494]	2,9 [2,6; 3,4]	1115 [980; 1287]

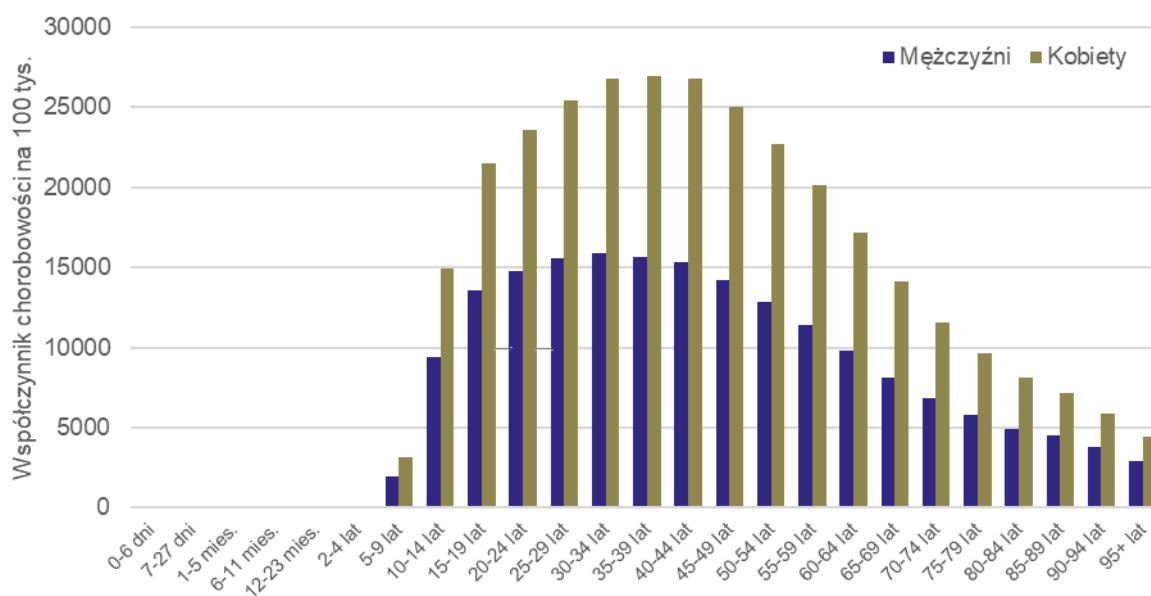
Region	Chorobowość		Zapadalność	
	Liczba, mln [95%CI]	ASR / 100 000 [95%CI]	Liczba, mln [95%CI]	ASR / 100 000 [95%CI]
Andyjska Ameryka Łacińska	7,1 [6; 8,3]	10 360 [8738; 12 122]	0,6 [0,5; 0,7]	873 [745; 1029]
Południowa Ameryka Łacińska	8,6 [7,3; 9,9]	11 500 [9749; 13 313]	0,6 [0,6; 0,8]	949 [822; 1118]
Tropikalna Ameryka Łacińska	40,6 [34,8; 46]	18 119 [15 442; 20 702]	2,9 [2,5; 3,3]	1479 [1295; 1697]
Australazja	4,4 [3,8; 5,1]	13 437 [11 373; 15 759]	0,3 [0,3; 0,4]	1096 [952; 1300]
Azja Pacyficzna (high-income)	20,1 [17,2; 22,7]	10 771 [9258; 12 505]	1,2 [1,1; 1,4]	871 [759; 1013]
Azja Południowa	289,1 [249; 330,7]	14 611 [12 587; 16 633]	24,4 [21,4; 27,7]	1217 [1067; 1384]
Azja Południowo-Wschodnia	120,0 [103,2; 136,2]	15 798 [13 532; 17 832]	9,3 [8,3; 10,7]	1293 [1143; 1492]
Azja Środkowa	13,4 [11,4; 15,5]	13 313 [11 309; 15 469]	1,1 [0,9; 1,3]	1082 [934,3; 1295]
Azja Wschodnia	186,1 [160,9; 211,9]	11 442 [9864; 12 946]	13,1 [11,6; 14,8]	954 [841; 1094]
Europa Środkowa	17 [14,4; 19,3]	13 541 [11 569; 15 485]	1,1 [0,9; 1,2]	1087 [947; 1273]
Europa Wschodnia	31,7 [27,4; 35,8]	13 763 [11 900; 15 695]	2,0 [1,7; 2,2]	1062 [938; 1218]
Europa Zachodnia	78,7 [67; 89,6]	17 647 [15 200; 20 002]	4,8 [4,2; 5,5]	1360 [1189; 1586]
Oceania	1,9 [1,6; 2,2]	13 580 [11 422; 15 691]	0,2 [0,2; 0,2]	1134 [978; 1341]
Afryka Północna i Bliski Wschód	100 [86,4; 114,5]	15 157 [13 103; 17 359]	8,2 [7,1; 9,6]	1229 [1068; 1429]
Afryka Południowa Subsaharyjska	12,3 [10,6; 14,2]	13 476 [11 640; 15 410]	1 [0,9; 1,2]	1103 [967; 1276]
Afryka Środkowa Subsaharyjska	16,9 [14,1; 20,1]	13 027 [10 986; 15 307]	1,7 [1,4; 2]	1075 [915; 1269]
Afryka Wschodnia Subsaharyjska	39,8 [34,1; 47]	9900 [8442; 11 462]	4 [3,4; 4,8]	828 [721; 963]
Afryka Zachodnia Subsaharyjska	72,5 [60,8; 84,2]	15 599 [13 236; 17 869]	7,2 [6,2; 8,5]	1265 [1118; 1470]
Karaiby	6,8 [5,6; 7,8]	13 572 [11 242; 15 693]	0,5 [0,5; 0,6]	1121 [950; 1320]

ASR – współczynnik standaryzowany wiekiem (ang. age-standardized rate); high-income – kraje o wysokim dochodzie.

Rysunek 6.
Współczynnik chorobowości standaryzowany wiekiem (ASPR) na świecie - oszacowania GBD na rok 2023 (baza IHME)
[47]



Rysunek 7.
Rozpowszechnienie migreny w zależności od płci i wieku - oszacowania GBD na rok 2023 (baza IHME) [47]



DANE POLSKIE

Istnieją ograniczone dane na temat chorobowości i zapadalności na migrenę w Polsce. Szacuje się, że na tę chorobę cierpi ok. 10% populacji krajowej, a 2% populacji zmaga się z CM [51]. Według badań, kobiety chorują na migrenę 3 razy częściej niż mężczyźni [51, 52].

Zgodnie z raportem GBD opublikowanym w 2025 r. oraz danymi udostępnianymi za pośrednictwem bazy *Institute for Health Metrics and Evaluation* (IHME), liczbę osób chorujących na migrenę w Polsce w 2023 r. oszacowano na 5,90 mln, co odpowiada chorobowości (ASR) na poziomie 13 897 / 100 000 mieszkańców. Zgodnie z szacunkami przedstawionymi w bazie IHME, w ciągu roku odnotowano ok. 382 tys. nowych przypadków migreny, co odpowiada zapadalności (ASR) na poziomie 1113 / 100 000 mieszkańców [47].

W latach 2021-2022 przeprowadzono w Polsce przekrojowe badanie „*Migraine in Poland*” zaprojektowane w oparciu o założenia badania AMPP [29]. Kryteria kwalifikacji spełniali pacjenci niezależnie od wieku, u których ból głowy wystąpił przynajmniej 1 dnia w ciągu roku poprzedzającego badanie. Uzyskano odpowiedzi od 3225 osób w wieku 13-80 lat (średnia 38,9 lat), z czego 1679 spełniało kryteria diagnozy migreny bez aury (wg ICHD-3; zastosowany kwestionariusz nie pozwolił na rozpoznanie migreny z aurą). Zgodnie z odpowiedziami chorych, pierwszy epizod migreny w większości przypadków występował w drugiej dekadzie życia (średni wiek 19,17 lat). Średnia liczba dni z migreną w miesiącu poprzedzającym badanie wynosiła 4,69 dni. Kryteria rozpoznania CM wg ICD-3 spełniło łącznie 117 osób, co stanowiło 7% osób z migreną [29].

W innym polskim badaniu, przeprowadzonym w 2020 roku w Poradni Leczenia Bólów Głowy Szpitala Bielańskiego w Warszawie, obejmującym pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą, stwierdzono, że u osób z aurą rzadziej (11% pacjentów) obserwowano progresję do CM, w porównaniu z pacjentami bez aury (34% pacjentów) [53].42

3. Wytyczne postępowania terapeutycznego

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznych oraz stron towarzystw naukowych odnaleziono wytyczne praktyki klinicznej, opublikowane od roku 2018 (wprowadzenie terapii celowanych na CGRP), które obejmują zalecenia postępowania profilaktycznego w migrenie (Tabela 8). Uwzględniono najbardziej aktualne wersje opracowań w języku polskim oraz angielskim. Z uwagi na zakres problemu decyzyjnego podejmowanego w tym dokumencie skupiono się na rekomendacjach dotyczących leczenia CM.

Tabela 8.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego w migrenie

Towarzystwo / organizacja	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
Wytyczne polskie			
Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTBG/PTN)	Postępowanie w leczeniu migreny	2026	[54]
Wytyczne zagraniczne			
UpToDate	Postępowanie w leczeniu migreny przewlekłej	2026	[21]
German Society of Neurology / German Migraine and Headache Society (DGN/DMKG)	Postępowanie w profilaktycznym leczeniu migreny	2025	[55]
European Headache Federation (EHF)	Postępowanie w leczeniu migreny za pomocą leków CGRP	2022	[44]
	Postępowanie w leczeniu bólów głowy ^a	2019	[56]
American Headache Society (AHS)	Postępowanie w leczeniu migreny	2024	[45]
International Headache Society (IHS)	Farmakologiczne leczenie profilaktyczne migreny	2024	[57]
Canadian Headache Society (CHS)	Postępowanie w profilaktycznym leczeniu migreny	2025	[58]
National Institute for Health and Care Excellence (NICE)	Postępowanie w leczeniu bólów głowy	2025	[59]
	Atogepant w leczeniu profilaktycznym migreny	2024	[60]
	Eptinezumab w leczeniu profilaktycznym migreny	2023	[61]
	Fremanezumab w leczeniu profilaktycznym migreny	2022	[62]
	Erenumab w leczeniu profilaktycznym migreny	2021	[63]
	Galcanezumab w leczeniu profilaktycznym migreny	2020	[64]
	Toksyna botulinowa typu A w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej	2012	[65]

a) EHF w 2023 roku opublikowało dodatkowo 3 opracowania przedstawiające ponowną ocenę dowodów naukowych dla amitryptyliny, topiramatu i flunarazy. Opracowania te nie mają charakteru wytycznych, w związku z czym nie zostały uwzględnione w zestawieniu.

Leczenie profilaktyczne pacjentów z CM opiera się zarówno na lekach starszej generacji (m.in. β -blokery, leki przeciwpadaczkowe, przeciwdepresyjne, przeciwwymiotne), toksynie botulinowej typu A, jak i lekach nowej generacji (przeciwciała monoklonalne anty-CGRP oraz gepanty).

LEKI STARSZEJ GENERACJI TZW. KLASYCZNE

Do najczęściej zalecanych doustnych opcji terapeutycznych w CM należą topiramát, kwas walproinowy lub jego pochodne oraz amitryptylina [21, 45, 55–57, 59]. Większość wytycznych nie precyzuje jednoznacznie ich miejsca w ścieżce terapeutycznej, wskazując je ogólnie jako opcje leczenia profilaktycznego [17, 45, 55–57]. Aktualne polskie wytyczne, przyjmując zasadę równorzędności rekomendowanych metod profilaktycznych, wskazują jednocześnie na ograniczoną jakość dowodów dotyczących klasycznych leków doustnych i słabą siłę rekomendacji; w przypadku amitryptyliny rekomendacja opiera się na konsensusie ekspertów, ze względu na konieczność potwierdzenia jej skuteczności w CM [54].

Wytyczne IHS wskazują, że w przypadku nieskuteczności, złej tolerancji lub przeciwwskazań do stosowania topiramatu można zastosować amitryptylinę, β -blokery lub kwas walproinowy [57]. Część wytycznych zagranicznych wymienia również β -blokery, w tym propranolol i metoprolol [21, 45, 55, 59], przy czym zalecania te często odnoszą się łącznie do migreny epizodycznej i przewlekłej, bez wyraźnego rozróżnienia populacji [55, 57, 59]. W aktualnych wytycznych polskich propranolol jest wymieniany jako opcja leczenia profilaktycznego CM, jednak dowody na jego skuteczność oceniono jako niskiej jakości, a siłę rekomendacji jako słabą. Metoprolol również może być stosowany w profilaktyce migreny, jednak dowody dotyczące jego skuteczności w CM i EM oceniono jako bardzo niskiej jakości [54].

Ponadto w wytycznych wymienia się także inne leki doustne oraz suplementy, które mogą wykazywać korzystny efekt w profilaktyce migreny, jednak podkreślono, że dowody na ich skuteczność są ograniczone (Tabela 9).

TOKSYNA BOTULINOWA A

Wszystkie analizowane wytyczne wskazują toksynę botulinową typu A jako opcję leczenia profilaktycznego w CM [17, 21, 45, 55–57, 59]. W większości dokumentów nie określono jednoznacznie jej miejsca w algorytmie terapeutycznym [45, 55, 56]; w części wytycznych pozycjonowana jest jako opcja stosowana po niepowodzeniu wcześniejszych terapii doustnych [65], po niepowodzeniu wielu wcześniejszych terapii profilaktycznych stosowanych w monoterapii lub skojarzeniu [57], natomiast w niektórych źródłach dopuszcza się jej zastosowanie już na wcześniejszym etapie leczenia [21].

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi polskimi wszystkie rekomendowane metody profilaktyczne należy traktować jako równorzędne pod względem wyboru terapii, a decyzję o jej wyborze dostosować do indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta. Jednocześnie wskazują, że u osób z CM po niepowodzeniu terapii profilaktycznej z zastosowaniem leków z ≥ 3 grup należy dążyć do zastosowania m.in. toksyny botulinowej A, jeśli nie była wcześniej stosowana [54].

LEKI NOWEJ GENERACJI

Przeciwciała monoklonalne (erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab) oraz gepanty (atogepant) stanowią rekomendowane opcje leczenia profilaktycznego CM [17, 21, 44, 45, 55, 57, 58]. Polscy eksperci wskazują na wysoką jakość dowodów dotyczących skuteczności tych terapii w CM i zaliczają je do metod o potwierdzonej skuteczności i silnej mocy zaleceń. Jednocześnie, z uwagi na ograniczoną liczbę badań bezpośrednio porównujących poszczególne metody, rekomendowane terapie należy traktować jako równorzędne, a ich wybór dostosować do indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta [54].

Większość analizowanych wytycznych dopuszcza zastosowanie leków nowej generacji już jako jednej z opcji pierwszego rzutu [21, 44, 45, 55, 57, 58]. Odmienne podejście prezentują rekomendacje NICE, w których inhibitory CGRP zalecane są po nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazaniach do stosowania co najmniej trzech leków profilaktycznych [59–64]. Polskie wytyczne również podkreślają szczególne znaczenie tych terapii u pacjentów z CM po niepowodzeniu leczenia lekami z co najmniej 3 grup, wskazując, że w tej populacji należy dążyć do zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP/anty-CGRP(R) lub gepantów, jeśli nie były wcześniej stosowane [54].

W analizowanych dokumentach nie wskazano preferencji co do wyboru poszczególnych leków nowej generacji. Poniżej przedstawiono najważniejsze zalecenia dot. terapii profilaktycznej migreny (Tabela 9). Szczegółowy opis zaleceń z odnalezionych wytycznych polskich i zagranicznych dotyczących profilaktycznego leczenia migreny przedstawiono w Aneksie (Tabela 28)

Tabela 9.
Podsumowanie opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce migreny przewlekłej

Terapia		PTBG/PTN	UpToDate	DGN/DMKG	EHF	AHS	CHS	IHS	NICE
Leki I generacji									
β-blokery	Propranolol	✓ (? , słaba)	✓ (I linia)	✓ (? ^a)	-	✓ (?)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥I linia ^a)
	Metoprolol	✓ (? , słaba)	✓ (II linia)	✓ (? ^a)	-	✓ (?)	-	-	-
	Timolol	x	-	✓ (?)	-	✓ (?)	-	-	-
Kwas walproinowy lub pochodne ^b		✓ (? , słaba)	✓ (II linia)	✓ (? ^a)	-	✓ (?)	-	✓ (?)	-
Topiramat		✓ (? , słaba)	✓ (I linia)	✓ (?)	?	✓ (?)	✓ (? , słaba)	✓ (?)	✓ (≥I linia ^a)
Amityryptylina		✓ (? , konsensus)	✓ (I linia)	✓ (? ^c)	-	✓ (?)	-	✓ (?)	✓ (≥I linia ^a)
Leki nowej generacji									
Toksyna botulinowa typu A		✓ (? , silna)	✓ (I linia)	✓ (?)	✓ (?)	✓ (?)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥II linia)
Erenumab		✓ (? , silna)	✓ (I linia)	✓ (?)	✓ (I linia, silna)	✓ (I linia)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥II linia)
Eptinezumab		✓ (? , silna)	✓ (I linia)	✓ (?)	✓ (I linia, silna)	✓ (I linia)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥II linia)
Fremanezumab		✓ (? , silna)	✓ (I linia)	✓ (?)	✓ (I linia, silna)	✓ (I linia)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥II linia)
Galcanezumab		✓ (? , silna)	✓ (I linia)	✓ (?)	✓ (I linia, silna)	✓ (I linia)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥II linia)
Atogepant		✓ (? , silna)	✓ (I linia)	✓ (?)	-	✓ (I linia)	✓ (I linia, silna)	✓ (?)	✓ (≥II linia)
Leki o prawdopodobnym wpływie na migrenę									
Kandesartan		✓ (? , wymaga potwierdzenia)	✓ (II linia)	✓ (? ^d)	-	✓ (?)	-	✓ (? ^d)	-
Flunaryzyna		✓ (? , wymaga potwierdzenia)	-	✓ (? ^a)	-	-	-	-	-
Magnez		x	✓ (II linia)	✓ (?)	-	-	-	-	-
Koenzym Q10		x	✓ (II linia)	✓ (?)	-	-	-	-	-
Ryboflawina		x	✓ (II linia)	✓ (?)	-	-	-	-	✓ (?)
Inhibitory ACE		x	-	✓ (? ^e)	-	-	-	-	-
Werapamil		x	✓ (II linia)	-	-	-	-	-	-

Terapia	PTBG/PTN	UpToDate	DGN/DMKG	EHF	AHS	CHS	IHS	NICE
Tyzanidyna	-	✓ (III linia)	-	-	-	-	-	-
Memantyna	-	✓ (III linia)	✓ (?)	-	-	-	-	-
Gabapentyna	x	✓ (II linia)	✓ (?)	-	-	-	-	x
Pregabalina	x	✓ (III linia)	-	-	-	-	-	-
Cyproheptadyna	x	✓ (III linia)	-	-	-	-	-	-
Zonisamid	x	✓ (III linia)	-	-	-	-	-	-
Atenolol	x	✓ (II linia)	✓ (?)	-	✓ (?)	-	-	-
Bisoprolol	x		✓ (?)			-	-	
Nebivolol			✓ (?)			-	-	
Nadolol	-	✓ (II linia)	-	-	✓ (?)	-	-	-
Wenlafaksyna	✓ (?)	✓ (II linia)	x	-	✓ (?)	-	-	-
Duloksetyna	x	✓ (II linia)	x	-	✓ (?)	-	-	-
Nortryptylina	-	✓ (II linia)	-	-	✓ (?)	-	-	-
Protryptylina	-	✓ (II linia)	-	-	-	-	-	-
Złocień maruna	x	✓ (III linia)	✓ (?) ^f	x	-	-	-	-
Metody interwencyjne								
Blokada nerwu potylicznego większego	✓ (? , słaba)	✓ (II linia)	✓ (?)	-	-	-	✓ (?)	-
Neurostymulacja (inwazyjna) obustronna nerwu potylicznego większego	x	-	✓ (?)	-	-	-	-	-
Neuromodulacja nieinwazyjna (nerw nadoczodołowy, REN)	✓ (? , słaba)	-	✓ (?)	-	-	-	-	-

Lek rekomendowany w profilaktyce migreny: lek wymieniony jako opcja terapeutyczna o ograniczonych dowodach naukowych; **x – lek nierekomendowany;** – – nie uwzględniono w wytycznych; ? – nie ma możliwości zweryfikowania linii leczenia; w nawiasie podano, linię terapii, klasę lub poziom zaleceń zgodnie z systemem przyjętym przez autorów opracowania;

a) Brak rozróżnienia wskazania na migrenę epizodyczną i przewlekłą.

b) Pacjenci niebędący w wieku rozrodczym;

c) Największa wartość kliniczna u pacjentów z współistniejącą migreną i depresją (pierwszy wybór), bólem przewlekłym, napięciowym bólem głowy lub depresją

d) Preferowany u pacjentów ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym

e) Najlepiej udokumentowany lizynopryl, korzystne wyniki również dla enalaprylu, natomiast dane dla kaptoprylu są słabe (małe, starsze badanie)

f) nie należy stosować w skojarzeniu z tryptanami.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 roku, pojedyncze opcje profilaktyki migreny są w Polsce finansowane w ramach wykazu otwartego oraz programu lekowego B.133 [66, 67].

LECZENIE PROFILAKTYCZNE

Wykaz otwarty

W leczeniu profilaktycznym migreny w ramach listy aptecznej (wykaz otwarty) aktualnie refundowane są 2 leki z grupy β -blokerów – metoprolol oraz propranolol (Tabela 10). Ponadto, do 2021 r. refundacją objęta była także amitryptylina we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach (w tym w profilaktyce migreny), jednak aktualnie nie podlega ona finansowaniu ze środków publicznych. Leki takie jak kwas walproinowy i topiramát znajdują się na wykazie otwartym, jednak wskazania objęte refundacją nie obejmują profilaktyki migreny, wobec czego pacjenci z migreną pokrywają pełne koszty terapii [67].

Program lekowy

Dodatkowo, pacjenci z migreną przewlekłą mogą zostać zakwalifikowani do terapii z zastosowaniem toksyny botulinowej (I linia w ramach PrL B.133) lub przeciwciałami przeciwko CGRP – erenumabem, fremanezumabem lub eptinezumabem (II linia w ramach PrL B.133) w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)” [66, 67].

Do leczenia toksyną botulinową w ramach programu lekowego kwalifikowani są pacjenci spełniający następujące kryteria:

1. wiek ≥ 18 lat;
2. ból głowy ≥ 15 dni z w miesiącu przez ≥ 3 kolejne miesiące, z których ≥ 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu ICHD);
3. minimum 2 udokumentowane próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:
 - a. topiramát (stosowany przez okres ≥ 3 miesięcy w dawce 100 mg - 200 mg na dobę),
 - b. kwas walproinowy lub jego pochodne (stosowany przez okres ≥ 3 miesięcy w dawce 500-1500 mg na dobę),
 - c. amitryptylina (stosowana przez okres ≥ 3 miesięcy w dawce 50-150 mg na dobę),

lub przeciwwskazanie do stosowania lub brak tolerancji na wyżej wymienione leki;

4. brak przeciwwskazań do stosowania toksyny botulinowej typu A;
5. brak wcześniejszego leczenia toksyną botulinową typu A we wskazaniu migrena przewlekła (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);
6. pisemna zgoda pacjenta na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu toksyny botulinowej typu A [66].

Do leczenia anty-CGRP (erenumabem, fremanezumabem lub eptinezumabem) kwalifikowani są pacjenci, spełniający następujące kryteria:

1. wiek ≥ 18 lat;
2. ból głowy ≥ 15 dni w miesiącu przez ≥ 3 kolejne miesiące, z których ≥ 8 spełnia kryteria rozpoznania migreny określone w aktualnym wydaniu ICHD);
3. minimum 2 udokumentowane próby leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:
 - a. topiramat (stosowany przez okres ≥ 3 miesięcy w dawce 100 mg - 200 mg na dobę),
 - b. kwas walproinowy lub jego pochodne (stosowany przez okres ≥ 3 miesięcy w dawce 500-1500 mg na dobę),
 - c. amitryptylina (stosowana przez okres ≥ 3 miesięcy w dawce 50-150 mg na dobę),lub przeciwwskazanie do stosowania lub brak tolerancji na wyżej wymienione leki;
4. brak odpowiedzi na leczenie po 3 pierwszych podaniach toksyny botulinowej lub nawrót migreny przewlekłej stwierdzony w wyniku końcowej oceny leczenia toksyną botulinową lub nietolerancja/przeciwwskazania do stosowania toksyny botulinowej typu A;
5. brak wcześniejszego leczenia lekami anty-CGRP (nie dotyczy pacjentów, którzy byli leczeni w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego);
6. brak przeciwwskazań do stosowania leków anty-CGRP;
7. pisemna zgoda pacjenta na monitorowanie efektów leczenia przez 12 miesięcy po ostatnim podaniu leku anty-CGRP [66].

Dawkowanie leków objętych programem lekowym odbywa się zgodnie z zasadami określonymi w aktualnych charakterystykach produktu leczniczego. Czas trwania leczenia w programie obejmuje:

- I linia leczenia:
 - do 5 podań toksyny botulinowej,
 - po zakończeniu leczenia pacjent w podlega dalszej obserwacji w celu oceny końcowych efektów leczenia, ocena ta dokonywana jest co 3 miesiące przez okres 12 miesięcy,
 - w przypadku nawrotu migreny przewlekłej do 12 miesięcy lekarz może zdecydować o ponownej kwalifikacji pacjenta do leczenia toksyną botulinową typu A,
- II linia leczenia:

- o okres podawania erenumabu, fremanezumabu lub eptinezumabu wynosi 12 miesięcy,
- o odpowiedź na leczenie jest definiowana po 12 tygodniach leczenia [66].

Kryteria wyłączenia z programu stanowią: brak prawidłowego prowadzenia dzienniczka bólów głowy, brak odpowiedzi na leczenie, pogorszenie lub brak zmiany w jakości życia (mierzone skalą MIDAS), wystąpienie nadwrażliwości na lek lub substancje pomocnicze, wystąpienie SAE uniemożliwiających dalsze stosowanie leku [66].

W ramach monitorowania terapii przeprowadzane są kontrolne wizyty u lekarza z oceną efektów leczenia co 12 tygodni. Podczas wizyt kontrolnych przeprowadzane są badania mające na celu: analizę skuteczności leczenia (na podstawie dzienniczka prowadzonego przez pacjenta), analizę jakości życia (kwestionariusz MIDAS). W ramach monitorowania leczenia pacjent prowadzi odpowiedni dzienniczek, w którym wypełnia: liczbę dni z bólem głowy, typ bólu głowy, natężenie bólu, czas trwania, objawy towarzyszące, przyjmowane doraźnie leki przeciwbólowe/przeciwmigrenowe, efekt przyjmowanych leków przeciwbólowych/przeciwmigrenowych [66].

Świadczenia szpitalne / AOS

Ponadto, w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz świadczeń szpitalnych dostępna jest procedura blokady nerwu potylicznego większego (GON). Zabieg polega na podaniu miejscowego środka znieczulającego (1–2% lidokainy lub 0,5% bupiwakainy, z możliwością zastosowania kortykosteroidu) w okolicę przebiegu nerwu potylicznego u podstawy czaszki. Celem procedury jest czasowe zahamowanie przewodzenia impulsów nerwowych, co może prowadzić do zmniejszenia nasilenia i/lub częstości bólów głowy. Świadczenie jest rozliczane w ramach procedury ICD-9 04.81 Wstrzyknięcie środka znieczulającego do nerwu obwodowego (do 2025 roku rozliczane w ramach grupy JGP Z10 – świadczenia zabiegowe – grupa 10 – w AOS lub grupy A26 – zabiegi zwalczające ból i na układzie współczulnym w lecznictwie szpitalnym, następnie w ramach grup Z124 i HK16 odpowiednio).

Tabela 10.
Terapie stosowane w leczeniu profilaktycznym migreny wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [66]

Substancja	Refundacja	Populacja objęta refundacją	Katalog
β-blokery	Propranolol	✓	Wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym profilaktyka migreny
	Atenolol	x	-
	Nadolol	x	-
	Metoprolol	✓	Wszystkie zarejestrowane wskazania, w tym profilaktyka migreny
Leki przeciwpadaczkowe	Kwas walproinowy	x	-
	Topiramet	x	-
Leki przeciwdepresyjne	Amitryptylina	x ^a	-
Blokery kanałów wapniowych	Flunaryzyna	x	-

Antagoniści CGRP: przeciwciała monoklonalne	Erenumab	√	Po niepowodzeniu terapii toksyną botulinową typu A (II linia w PrL)	PrL B.133
	Eptinezumab	√	Po niepowodzeniu terapii toksyną botulinową typu A (II linia w PrL)	PrL B.133
	Fremanezumab	√	Po niepowodzeniu terapii toksyną botulinową typu A (II linia w PrL)	PrL B.133
	Galcanezumab	x	-	-
Antagoniści CGRP: drobnochłonni	Atogepant	x	-	-
	Rimegepant	x	-	-
Inne	Toksyna botulinowa typu A	√	Po niepowodzeniu leków doustnych (I linia w PrL)	PrL B.133
	Blokada nerwu potylicznego większego	√	m.in. pacjenci z migreną	AOS, Szpital

Refundacja w analizowanym wskazaniu; brak refundacji w leczeniu migreny przewlekłej;

a) refundowany do 2021 r. we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach.

Tabela 11.
Finansowanie leków we wskazaniu profilaktyka migreny w ramach wykazu otwartego [66]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu profilaktyki migreny	Wielkość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność	Wysokość dopłaty pacjenta
Metoprolol	Metoprolol Medreg 100 mg	30 szt.	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	5,20	5,62	6,16	8,77	ryczałt ^a	3,20 ^a
Propranolol	Propranolol WZF, 10 mg	50 szt.	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	3,60	3,89	4,43	5,46	ryczałt ^a	4,91 ^a
	Propranolol WZF, 40 mg	50 szt.		5,64	6,09	6,63	9,40	ryczałt ^a	2,88 ^a

ceny podane w zł;

a) we wszystkich wskazaniach objętych refundacją lek wydawany jest nieodpłatnie pacjentom w wieku powyżej 65 r.ż. oraz do 18 r.ż.,

Tabela 12.

Realizacja procedur z zakresu blokady nerwów obwodowych realizowane w ramach AOS i szpitala

Grupa JGP	Zakres wybranych procedur kierunkowych ICD-9 dotyczących nerwów obwodowych	Wycena grupy
AOS	Z10 – Świadczenia zabiegowe – grupa 10 (Obowiązywanie do 29.12.2025 r.)	80 pkt
	• 04.80 Wstrzyknięcie do nerwu obwodowego – nieokreślone inaczej • 04.81 Wstrzyknięcie środka znieczulającego do nerwu obwodowego • 04.89 Wstrzyknięcie do nerwu obwodowego z wyjątkiem środków neurolytycznych	
	Z124 (Obowiązywanie od 30.12.2025 r.)	443 pkt
	• 04.81 Wstrzyknięcie środka znieczulającego do nerwu obwodowego • 04.89 Wstrzyknięcie do nerwu obwodowego z wyjątkiem środków neurolytycznych	
Szpital	A26 – Zabiegi zwalczające ból i na układzie współczulnym (obowiązujący do 08.02.2026 r.)	767 pkt
	• 04.80 Wstrzyknięcie do nerwu obwodowego - nie określone inaczej • 04.81 Wstrzyknięcie środka znieczulającego do nerwu obwodowego	
	HK16 – Inne małe zabiegi (obowiązujący od 09.02.2026 r.)	1742 pkt
	• 04.80 Wstrzyknięcie do nerwu obwodowego - nie określone inaczej • 04.81 Wstrzyknięcie środka znieczulającego do nerwu obwodowego	

LECZENIE DORAŻNE

Uwzględniając preparaty rekomendowane w aktualnych polskich wytycznych do doraźnego leczenia napadów migreny, w ramach wykazu otwartego dostępne są obecnie dwa leki, których produkty lecznicze mają wśród wskazań leczenie napadów migreny: ibuprofen (Ibuprofen Hasco) oraz naproksen (Anapran; Tabela 13). W wykazie refundacyjnym dostępne są również doustne preparaty zawierające diklofenak, jednak nie mają one zarejestrowanego wskazania do leczenia napadów migreny. W aktualnym wykazie refundacyjnym nie znajduje się natomiast żaden produkt leczniczy zawierający tryptan [66].

Tabela 13.
Finansowanie leków we wskazaniu leczenie doraźne bólu głowy w ramach wykazu otwartego [66]

Lek	Produkty lecznicze objęte refundacją we wskazaniu profilaktyki migreny	Wielkość opakowania	Grupa limitowa	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność	Wysokość dopłaty pacjenta
Ibuprofen	Ibuprofen Hasco, 200 mg	60 szt.	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	6,50	7,02	7,56	9,41	ryczałt ^a	6,57 ^a
Naproxen	Anapran, 275 mg	20 szt.	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	6,98	7,54	8,08	10,07	50% ^a	6,44 ^a
	Anapran, 275 mg	60 szt.		15,50	16,74	17,74	22,48	50% ^a	12,35 ^a
	Anapran, 550 mg	20 szt.		13,90	15,01	15,91	19,43	50% ^a	12,23 ^a
	Anapran, 550 mg	60 szt.		31,00	33,48	35,49	42,89	50% ^a	22,82 ^a

ceny podane w zł;

a) we wszystkich wskazaniach objętych refundacją lek wydawany jest nieodpłatnie pacjentom w wieku powyżej 65 r.ż. oraz do 18 r.ż.

5. Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii z zastosowaniem atogepantu w leczeniu profilaktycznym CM. W tym celu przeszukano strony internetowe uznanych agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) – Wielka Brytania;
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) – Szkocja;
- CDA (*Canada's Drug Agency*) – Kanada;
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – Australia;
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) – Francja;
- IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) – Niemcy;
- G-BA (*Gemeinsamer Bundesausschuss*) – Niemcy;
- TLV (*Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket*) – Szwecja;
- NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) – Irlandia.
- ZIN (*Zorginstituut Nederland*) – Holandia;
- CIPM (*Comisión Interministerial de Precios de los*) – Hiszpania;
- Infarmed (*Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde,*) – Portugalia;
- Medicinrådet – Dania.

Analiza stanowisk wybranych agencji HTA wskazuje, że ATO uzyskał zarówno pozytywne, jak i negatywne rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych w profilaktyce migreny. W większości ocen decyzje były pozytywne, jednak często obwarowane warunkami odnoszącymi się do zawężenia populacji docelowej oraz zastosowania mechanizmów zapewniających efektywność kosztową.

Negatywne rekomendacje wynikały przede wszystkim z braku jednoznacznych dowodów na przewagę kliniczną ATO nad innymi antagonistami receptora CGRP oraz z zastrzeżeń dotyczących przedstawionych analiz ekonomicznych.

Pozytywne rekomendacje wydały agencje NICE (Wielka Brytania), SMC (Szkocja), HAS (Francja), CDA (Kanada) oraz TLV (Szwecja), których szczegóły podano poniżej:

- Agencja NICE w maju 2024 roku uznała zasadność finansowania ATO w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej u dorosłych, u których migrena występuje ≥ 4 dni w miesiącu oraz stwierdzono niewystarczającą odpowiedź, nietolerancję lub przeciwwskazania do co najmniej trzech leków profilaktycznych. Zgodnie ze stanowiskiem, terapię należy przerwać po 12 tygodniach,

jeśli nie uzyskano redukcji częstości napadów o $\geq 50\%$ w przypadku migreny epizodycznej lub o $\geq 30\%$ w przypadku migreny przewlekłej [60].

- Szkocka Agencja SMC przyjęła pozytywne stanowisko, również ograniczając finansowanie do chorych z ≥ 4 dniami migreny w miesiącu i wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii. Decyzja została powiązana z funkcjonowaniem mechanizmu (PAS, ang. *Patient Access Scheme*), który gwarantuje uzyskanie efektywności kosztowej. Agencja, uzasadniając pozytywną decyzję, wskazała, że dostępność do ATO zapewnia dodatkową opcję leczenia w klasie antagonistów CGRP [68].
- Francuska agencja HAS w 2024 r. wydała pozytywną rekomendację dla ATO w leczeniu profilaktycznym dorosłych pacjentów z CM o ciężkim nasileniu, u których występuje ≥ 8 dni migreny w miesiącu, oraz u których nie powiodły się co najmniej 2 inne terapie profilaktyczne. HAS nie zaleca stosowania ATO w pozostałych sytuacjach klinicznych ujętych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu, w tym u pacjentów z migreną trwającą < 8 dni w miesiącu, nieleczonych wcześniej lub nieskutecznie leczonych jedynie 1 lekiem profilaktycznym, a także u pacjentów z chorobami układu krążenia. Komisja uważa, że ATO nie zapewnia korzyści dodanych w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych w wyżej wymienionych wskazaniach [69].
- Kanadyjska agencja CDA w lipcu 2024 r. wydała pozytywną, warunkową rekomendację dla dorosłych pacjentów, u których napady migreny występują ≥ 4 dni w miesiącu i którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi, nie tolerują lub mają przeciwwskazania do co najmniej dwóch innych doustnych leków profilaktycznych. Refundację uzależniono od spełnienia kilku warunków, w tym: przepisywania leku wyłącznie przez specjalistów w leczeniu migreny przewlekłej, zakazu łączenia go z innymi antagonistami CGRP oraz zapewnienia ceny nieprzekraczającej kosztów najtańszego refundowanego inhibitora CGRP [70].
- Szwedzka agencja TLV w grudniu 2023 roku wydała pozytywną decyzję refundacyjną dla ATO w leczeniu profilaktycznym CM. Refundację ograniczono do pacjentów, u których – pomimo optymalnej terapii – nie uzyskano odpowiedzi klinicznej lub wystąpiła nietolerancja co najmniej dwóch różnych leków profilaktycznych. CM zdefiniowano zgodnie z kryteriami ICHD-3 jako ≥ 15 dni bólu głowy w miesiącu przez okres > 3 miesięcy, w tym ≥ 8 dni z migreną. TLV uznała skuteczność ATO za porównywalną z terapiami ukierunkowanymi na szlak CGRP, przy braku dowodów na istotną przewagę kliniczną oraz wskazała na porównywalny lub niższy koszt leczenia względem dostępnych alternatyw. W konsekwencji uznano, że finansowanie ATO jest zasadne w tej populacji. Dodatkowo refundację ograniczono do przepisywania przez lekarzy specjalistów w zakresie neurologii lub leczenia migreny [71].
- Irlandzka agencja NCPE w sierpniu 2023 roku w ramach szybkiej oceny (*Rapid Review*) zarekomendowała przeprowadzenie pełnej oceny HTA dla ATO w profilaktyce migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami migrenowymi w miesiącu, w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej względem dostępnych terapii. Nie zidentyfikowano publicznie dostępnej pełnej rekomendacji NCPE. Jednocześnie HSE (*Health Service Executive*) zatwierdziło refundację ATO w lutym 2025 r., po przeprowadzeniu poufnych negocjacji cenowych. Refundacja została

przewidziana dla dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych [72].

- Holenderska agencja ZIN w październiku 2024 r. wydała pozytywną rekomendację dotyczącą włączenia ATO do systemu refundacji w leczeniu dorosłych pacjentów z oporną na leczenie CM. ATO uznano za lek o równoważnej wartości terapeutycznej względem inhibitorów CGRP (ERE, FRE i GAL). Ze względu na odmienną drogę podania ATO nie został uznany za lek wzajemnie zastępowalny z inhibitorami CGRP, jednak zarekomendowano jego refundację na takich samych warunkach stosowania jak ERE, FRE i GAL. Oznacza to, że refundacją mogą zostać objęci dorośli pacjenci z CM po wykluczeniu MOH lub po terapii MOH, u których nie uzyskano odpowiedzi na co najmniej 2-miesięczne leczenie topiramatem lub kwasem walproinowym oraz na ≥ 2 próby leczenia BTX w okresie 6 miesięcy, zgodnie z protokołem PREEMPT [73].
- W Hiszpanii Komisja Międzyresortowa ds. Cen Leków (CIPM) w marcu 2024 r. zarekomendowała włączenie ATO do finansowania publicznego, z ograniczeniem do dorosłych pacjentów z ≥ 8 dniami migreny miesięcznie i po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii stosowanych w odpowiednich dawkach przez co najmniej 3 miesiące, z czego jedna z terapii to BTX [74].
- W Portugalii Infarmed w grudniu 2024 r. pozytywnie rozpatrzył wniosek dotyczący finansowania ATO. Refundacją objęto profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych pacjentów z ≥ 4 dniami migreny miesięcznie, u których wystąpiły ≥ 3 wcześniejsze niepowodzenia terapeutyczne [75, 76].
- Duńska agencja Medicinrådet w grudniu 2025 roku klinicznie równoważny z innymi lekami stosowanymi w leczeniu CM i uwzględnił go w rekomendacji dotyczącej stosowania leków w sektorze szpitalnym, obowiązującej od 1 kwietnia 2026 r. W opinii ATO sklasyfikowano jako lek trzeciego wyboru, po EPTI i ERE. Kolejność leków ustalono na podstawie całkowitych kosztów leczenia w perspektywie 40 miesięcy, obejmujących zarówno koszty leków, jak i koszty związane z ich stosowaniem [77].

Z kolei negatywne rekomendacje zostały wydane przez AOTMiT (Polska), PBAC (Australia):

- Polska Agencja AOTMiT w stanowisku z października 2025 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą wydawania zgód na refundację ATO w trybie importu docelowego u dorosłych pacjentów z lekooporną migreną przewlekłą. Negatywne stanowisko wynikało z niepewności co do dodatkowej korzyści klinicznej względem dostępnych terapii oraz istotnej niepewności w zakresie potencjalnego wpływu na budżet płatnika [78].
- Australijska Agencja PBAC wydała negatywną opinię dla ATO w profilaktyce migreny u dorosłych z CM lub EM o wysokiej częstotliwości (HFEM, ang. *high-frequency episodic migraine*), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do ≥ 3 terapii leczenia profilaktycznego migreny. Agencja podkreśliła potrzebę dostępu do doustnych terapii w CM, jednak wskazano na brak bezpośrednich dowodów równoważności klinicznej ATO względem finansowanych już antagonistów CGRP (galcanezumabu i fremanezumabu). Ponadto Agencja wyraziła także zastrzeżenia do założeń analiz ekonomicznych, dotyczące głównie oszacowań użyteczności oraz niezadawalającą propozycję instrumentu podziału ryzyka (RSA, ang. *risk sharing agreement*) [79].

Niemiecka agencja IQWiG w ocenie z maja 2025 r. uznała natomiast, że w analizowanej populacji pacjentów z migreną występującą ≥ 4 dni w miesiącu nie wykazano dodatkowej korzyści klinicznej ATO względem terapii porównawczych. Ocena dotyczyła pacjentów kwalifikujących się do leczenia konwencjonalnymi lekami profilaktycznymi oraz pacjentów, u których nie można zastosować lub którzy nie tolerują dostępnych terapii, takich jak metoprolol, propranolol, flunaryzyna, topiramát, amitryptylina czy toksyna botulinowa typu A [80]. Stanowisko IQWiG zostało następnie podtrzymane przez Federalny Wspólny Komitet (G-BA), który również nie potwierdził istnienia dodatkowej korzyści terapeutycznej [81].

Tabela 14.
Rekomendacje finansowe dotyczące refundacji ATO w leczeniu migreny przewlekłej

Produkt leczniczy	AOTMiT	NICE	SMC	CDA	TLV	PBAC	IQWiG	G-BA	HAS	NCPE/HSE	ZIN	CIPM	Infarmed	Medicínrådet
Atogepant (Aiqupta®)	Negatywna [78]*	Pozytywna [60]	Pozytywna [68]	Pozytywna warunkowa [70]	Pozytywna [71]	Negatywna [79]	Brak dodatkowych korzyści [80]	Negatywna [81]	Pozytywna [69]	Pozytywna ^a [72].	Pozytywna [73].	Pozytywna [74]	Pozytywna [75, 76]	Pozytywna (szpital) [77].

BR – brak rekomendacji; * rekomendacja dotycząca wydania zgody na refundację; CIPM - Komisja Międzyresortowa ds. Cen Leków (hiszp. *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*);

a) pozytywna ocena odnośnie przeprowadzenia pełnej oceny HTA w wyniku której HSE włączyła lek do refundacji

6. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka kliniczna została opracowana w oparciu o dane NFZ dotyczące realizacji porad ambulatoryjnych (dostęp: Mapy Potrzeb Zdrowotnych [82]), sprzedaży leków z listy refundacyjnej oraz realizacji programu lekowego B.133 (dostęp: ikarpro.pl [67]).

PORADY AMBULATORYJNE

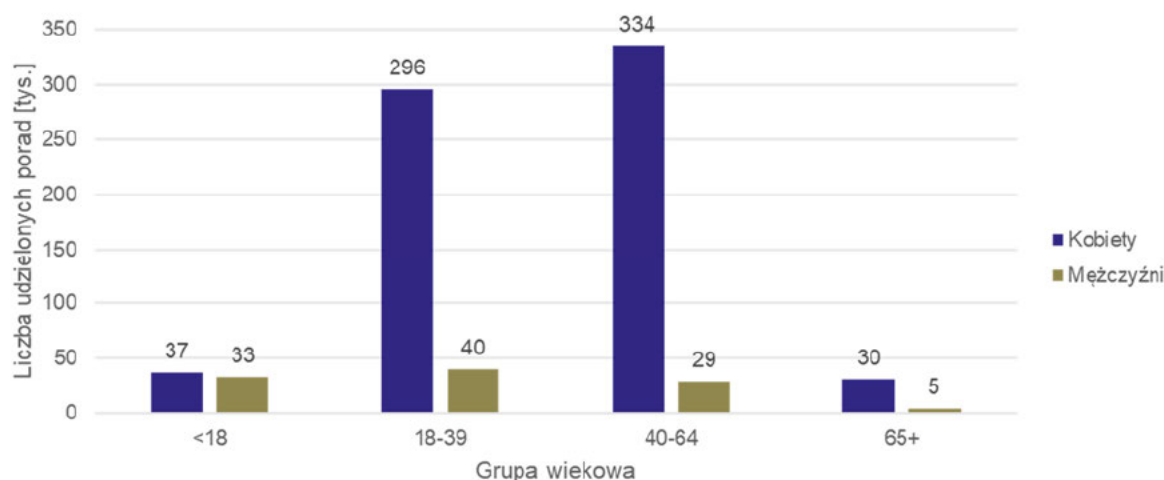
Według danych z Map Potrzeb Zdrowotnych, w 2024 r. udzielono ponad 129 tys. porad w specjalistycznych jednostkach ambulatoryjnych z rozpoznaniem migreny, z czego zdecydowana większość odbywała się w poradniach neurologicznych i leczenia bólu (ICD-10: G43; Tabela 15). Największy udział wśród zrealizowanych porad mają kobiety w wieku 18-64 lat (Rysunek 8) [82].

Mapy Potrzeb Zdrowotnych nie umożliwiają identyfikacji danych dla rozpoznania „migrena przewlekła” [82].

Tabela 15.
Porady specjalistyczne udzielone z rozpoznaniem migreny (ICD 10: G43) [82]

Rok	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024
Poradnie neurologiczne i leczenia bólu	84 563	85 300	82 088	81 560	67 495	73 610	77 311	92 160	101 754
Pozostałe	11 331	12 979	13 342	16 046	13 608	16 982	19 295	23 309	27 255
Ogółem	95 894	98 279	95 430	97 606	81 103	90 592	96 606	115 469	129 009

Rysunek 8.
Porady udzielone w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla rozpoznania migreny (ICD10: G43) w Polsce w latach 2016-2024 z podziałem na grupy wiekowe [82]



SPRZEDAŻ LEKÓW Z WYKAZU OTWARTEGO

W profilaktyce migreny w ramach wykazu otwartego obowiązującego od 1 kwietnia 2026 roku finansowane są produkty lecznicze Metoprolol Medreg 100 mg, oraz Propranolol WZF 10/40 mg (patrz Rozdz. 4). W 2025 roku refundacją objęte były również inne preparaty propranololu, w tym Propranolol Accord 10 mg i 40 mg. Łączna liczba sprzedanych opakowań zawierających substancję czynną propranolol (w tym preparaty aktualnie nieobjęte refundacją, takie jak Propranolol Accord) w 2025 roku wyniosła ponad 1 mln 314 tys. opakowań, co odpowiadało kwocie refundacji wynoszącej ponad 7,1 mln zł (Tabela 16). Należy podkreślić, że wymienione produkty lecznicze nie są stosowane wyłącznie w profilaktyce migreny, a przedstawione dane sprzedażowe odnoszą się do wszystkich zarejestrowanych wskazań. W przypadku produktu Metoprolol Medreg 100 mg, w 2025 roku sprzedano 520 opakowań, przy łącznej kwocie refundacji wynoszącej 3799 zł [67].

Pozostałe leki stosowane w pierwszym rzucie leczenia migreny, takie jak: kwas walproinowy, topiramet i amitryptylina, nie są aktualnie objęte refundacją we wskazaniu migreny, wobec czego dane sprzedażowe nie są dostępne [66, 67].

Wśród preferowanych leków stosowanych w doraźnym leczeniu bólu głowy objętych refundacją znajdują się preparaty zawierające ibuprofen (Ibuprofen Hasco) oraz naproksen (Anapran). Produkty te są refundowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, dlatego dostępne dane dotyczące ich sprzedaży nie odnoszą się wyłącznie do populacji pacjentów z migreną. Łączna liczba sprzedanych opakowań analizowanych preparatów ibuprofenu i naproksenu wyniosła odpowiednio ponad 740 tys. i 520 tys., co daje kwotę refundacji odpowiednio 4,1 mln oraz 8,1 mln zł (Tabela 16) [66, 67].

Tabela 16.
Liczba sprzedanych opakowań oraz kwota refundacji produktów leczniczych finansowanych w ramach wykazu otwartego [67]

	Substancja	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Liczba sprzedanych opakowań	Metoprolol	0	0	0	156	846	520
	Propranolol	1 393 351	1 409 846	1 434 757	1 446 596	1 515 172	1 314 457
	Ibuprofen	329 665	443 250	515 019	557 062	670 632	740 029
	Naproksen	352 205	282 696	380 390	428 206	491 439	524 691
Kwota refundacji [PLN]	Metoprolol	0	0	0	1159	6202	3799
	Propranolol	1 343 071	1 894 736	2 061 573	3 739 078	6 400 589	7 065 489
	Ibuprofen	641 114	750 243	834 251	1 563 812	3 308 710	4 098 676
	Naproksen	2 563 748	1 986 053	2 747 338	3 981 222	7 015 839	8 087 008

REALIZACJA PROGRAMU LEKOWEGO B.133

W 2024 r. leczeniem w ramach programu lekowego B.133 objęto niemal 2,5 tys. osób (liczba unikalnych chorych) [83, 84]. W analizowanym okresie największy odsetek pacjentów otrzymywał toksynę botulinową typu A (BTX), co można wiązać z jej rolą jako terapii bramkującej w programie, przekładającej się na jej dominujący udział w strukturze leczonych pacjentów (Tabela 17) [67].

W drugiej połowie 2022 r. (lipiec–grudzień), tj. w okresie wdrażania programu, BTX zastosowano u 110 pacjentów, natomiast w 2023 r. liczba ta wzrosła do 1375 osób. W 2023 r. do programu włączono również przeciwciała monoklonalne (erenumab i fremanezumab), których wykorzystanie istotnie zwiększyło się w 2024 r. – łącznie zastosowano je u 1278 pacjentów.

Dane za 2025 r. wskazują na zmianę struktury leczenia – udział terapii przeciwciałami monoklonalnymi zrównał się z udziałem BTX, co wskazuje na stopniowe odchodzenie od dominacji terapii bramkującej na rzecz szerszego wykorzystania terapii celowanych. Terapie monoklonalne zastosowano w tym okresie łącznie u 1864 pacjentów, natomiast terapię BTX u 1735 chorych. Należy zaznaczyć, że populacja chorych między poszczególnymi substancjami może się nakładać.

W połowie 2025 r. program rozszerzono o eptinezumab; ze względu na niedawne włączenie do programu dane dotyczące jego wykorzystania nie są jeszcze dostępne (Tabela 17).

Tabela 17.
Realizacja i wartość refundacji w programie lekowym B.133 [67, 83]

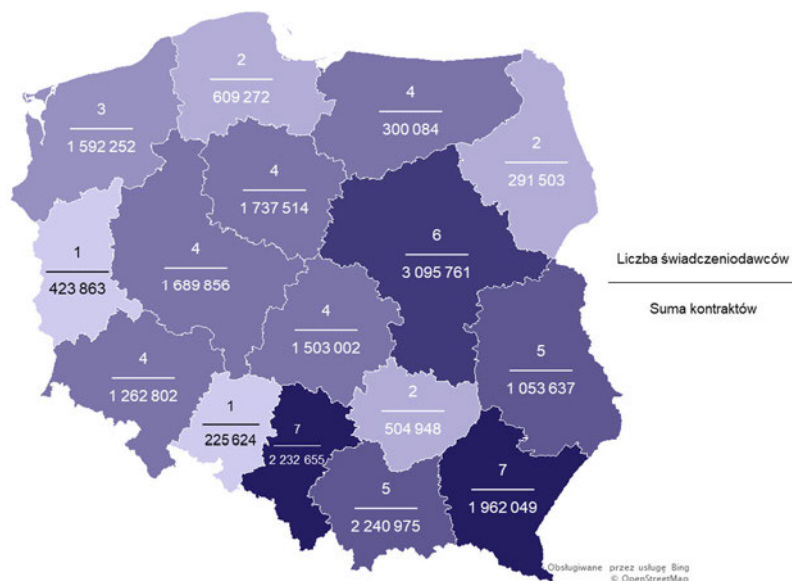
Lek	Okres: 01.2023-12.2023		Okres: 01.2024-12.2024		Okres: 01.2025-12.2025	
	N pacjentów (udział %)	Wartość refundacji (udział %) [zł]	N pacjentów (udział %)	Wartość refundacji (udział %) [zł]	N pacjentów (udział %) ^b	Wartość refundacji (udział %) [zł]
Toksyna botulinowa typu A	1375 (82)	3 003 364 (67)	1881 (60)	3 956 904 (27)	1735 (48)	3 456 769 (20)
Erenumab	33 (2)	138 599 (3)	83 (3)	553 182 (4)	93 (3)	609 567 (3)
Fremanezumab	272 (16)	1 357 578 (30)	1195 (38)	9 982 594 (69)	1771 (49)	13 577 535 (77)
Eptinezumab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Całkowita liczba pacjentów^a/ kwota refundacji	1445	4 499 541	2463	14 492 680	bd	17 643 872

a) liczba unikalnych pacjentów;

b) pacjenci z rozliczonym świadczeniem z podaniem leku w ramach programu lekowego w 2025 roku;

W 2025 r. w Polsce funkcjonowało 61 ośrodków realizujących profilaktyczne leczenie migreny w ramach programu lekowego B.133. Najwięcej z nich zlokalizowanych było w województwach podkarpackim i śląskim (po 7 ośrodków) (Rysunek 9). Zgodnie ze stanem na 2 lutego 2026 r., na podstawie zawartych kontraktów liczba ośrodków realizujących program wzrosła do 63. Trzy nowe ośrodki zakontraktowano w województwie wielkopolskim [67].

Rysunek 9.
Liczba świadczeniodawców oraz suma kontraktów w poszczególnych województwach w programie lekowym B.133 w 2025 r. [67]



ŚWIADCZENIA ZABIEGOWE

Informacje dotyczące rzeczywistego wykorzystania blokady nerwu potylicznego większego (GON) w Polsce można częściowo ocenić na podstawie danych z Map Potrzeb Zdrowotnych. Procedura ICD-9 04.81 „Wstrzyknięcie środka znieczulającego do nerwu obwodowego”, w ramach której rozliczana jest blokada GON, do 2025 r. występowała w grupie JGP Z10 (Świadczenia zabiegowe – grupa 10; aktualnie grupa Z124). W danych dotyczących tej grupy można wyodrębnić świadczenia, dla których rozpoznaniem było migrena (ICD-10: G43). Liczba tych świadczeń w poszczególnych latach została przedstawiona w tabeli (Tabela 18).

W latach 2018–2025 liczba rozliczonych świadczeń z rozpoznaniem migreny pozostawała na niskim poziomie, od 57 świadczeń w 2022 r. do 170 w 2025 r. Należy przy tym podkreślić, że dane odnoszą się do liczby rozliczonych świadczeń, a nie liczby pacjentów, dlatego nie pozwalają na określenie liczby osób, które poddano blokadzie GON ani częstości powtarzania świadczenia u tych samych pacjentów. Zdecydowana większość świadczeń była klasyfikowana w ramach kategorii – leczenie bólu.

W świadczeniach szpitalnych procedura ICD-9 04.81 w analizowanym okresie stanowiła procedurę kierunkową w grupie JGP A26 – Zabiegi zwalczające ból i na układzie współczulnym. W tym czasie nie odnotowano w tej grupie jednoczesnego występowania procedury 04.81 i rozpoznania migreny (ICD-10: G43).

Tabela 18.

Liczba porad ambulatoryjnych udzielone w grupie Z10 – Świadczenia zabiegowe - grupa 10 [82]

	Zakres NFZ	2018	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Z10 świadczenia zabiegowe – grupa 10 – Migrena	ogółem	119	147	76	66	57	74	111	170
	leczenie bólu	112	139	65	56	47	65	104	161

7. Organizacja i model realizacji leczenia

Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, uzupełniono analizę problemu decyzyjnego o niniejszy rozdział, którego celem jest przedstawienie proponowanego modelu finansowania terapii, doprecyzowanie sposobu rozumienia kategorii dostępności oraz charakterystyka organizacji procesu realizacji terapii.

Jednocześnie w zakresie uzasadnienia wyboru wskazania refundacyjnego niniejszy rozdział uzupełnia informacje przedstawione w odpowiedzi na pismo Agencji nr DOWM.4130.1.2026.

7.1. Model finansowania i kategoria dostępności refundacyjnej

Wybór kategorii dostępności refundacyjnej powinien uwzględniać nie tylko miejsce danej technologii w postępowaniu terapeutycznym, ale również charakterystykę produktu leczniczego, sposób i miejsce jego stosowania, wymagania dotyczące udziału personelu medycznego oraz możliwość zapewnienia właściwej kwalifikacji i monitorowania leczenia. Zbliżone miejsce poszczególnych terapii w algorytmie leczenia nie przesądza zatem o konieczności zastosowania jednolitego modelu ich finansowania.

Zgodnie z przepisami ustawy o refundacji, produkty lecznicze mogą być finansowane ze środków publicznych m.in. jako leki dostępne w aptece na receptę albo jako leki stosowane w ramach programów lekowych. Kategoria dostępności refundacyjnej określa sposób finansowania produktu ze środków publicznych oraz związane z nim warunki realizacji refundacji, nie stanowi natomiast samodzielnej i decydującej przesłanki określającej miejsce danej terapii w postępowaniu klinicznym [85]. W konsekwencji zbliżone zastosowanie kliniczne poszczególnych terapii nie musi prowadzić do ich finansowania w ramach tej samej kategorii dostępności refundacyjnej.

Jednocześnie niezależnie od przyjętego modelu refundacji, decyzja o zastosowaniu określonej terapii u konkretnego pacjenta pozostaje decyzją kliniczną lekarza. Zgodnie z art. 4 ustawy o zawodach lekarza i lekarza dentysty lekarz ma obowiązek wykonywać zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej, dostępnymi metodami i środkami zapobiegania, rozpoznawania i leczenia chorób, zgodnie z zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Oznacza to, że wybór metody leczenia powinien uwzględniać indywidualną sytuację kliniczną pacjenta oraz właściwości dostępnych metod terapeutycznych, natomiast kategoria dostępności refundacyjnej określa sposób finansowania ze środków publicznych wybranej, w danej sytuacji klinicznej – optymalnej dla pacjenta terapii [86].

W przypadku terapii stosowanych w CM wskazane powyżej czynniki różnią się pomiędzy poszczególnymi opcjami terapeutycznymi, mimo ich zbliżonego zastosowania klinicznego. ATO jest doustnym produktem leczniczym stosowanym raz na dobę, samodzielnie przez pacjenta w warunkach domowych. W przypadku pozostałych terapii finansowanych w ramach programu lekowego B.133

sposób podania oraz związane z nim wymagania dotyczące organizacji i udziału personelu medycznego są odmienne [42, 66, 87–90]. Szczegółowe różnice w charakterystyce poszczególnych terapii przedstawiono w Tabeli 19.

Tabela 19.
Charakterystyka terapii zalecanych w CM – zgodnie z ChPL produktów leczniczych

Cecha	Substancja czynna				
	Atogepant	Erenumab	Fremanezumab	Eptinezumab	Toksyna botulinowa
Kategoria dostępności	Rp	Rpz	Rpz	Rpz	Rp
Dawkowanie	60 mg raz na dobę	70 mg lub 140 mg ^a co 4 tyg.	225 mg co mies. lub 675 mg co 3 mies.	100 mg lub 300 mg ^a co 3 mies.	155-195 j. wstrzykiwanych do 31-39 miejsc co 12 tyg.
Sposób podawania	doustnie	podskórnie	podskórnie	dożylnie	domięśniowo, wielopunktowe
Warunki stosowania	domowe	domowe po przeszkoleniu	domowe po przeszkoleniu	placówka medyczna	placówka medyczna
Specjalny nadzór nad rozpoczęciem leczenia	brak; lek stosowany samodzielnie przez pacjenta	leczenie powinien inicjować lekarz doświadczony w diagnostyce i leczeniu migreny; konieczne przeszkolenie w zakresie podawania	leczenie powinien inicjować lekarz doświadczony w diagnostyce i leczeniu migreny; konieczne przeszkolenie w zakresie podawania	infuzja inicjowana i nadzorowana przez fachowy personel medyczny; wymagany nadzór/obserwacja pacjenta	podanie przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza; w CM pod nadzorem neurologa/specjalisty leczenia migreny
Dodatkowe ograniczenia	brak	Zaleca się regularną ocenę konieczności kontynuacji leczenia.	Zaleca się regularną ocenę konieczności kontynuacji leczenia.	brak	brak
Identyfikowalność (specjalne ostrzeżenia)	brak	Należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu	Należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu	Należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu	Należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu
Sposób finansowania	brak	program lekowy B.133	program lekowy B.133	program lekowy B.133	program lekowy B.133

Różnice te mają znaczenie również z perspektywy organizacji i finansowania leczenia. Zgodnie z kryteriami określonymi dla kategorii Rpz, obejmuje ona produkty lecznicze stosowane w chorobach lub stanach klinicznych wymagających rozpoznania w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym albo produkty, których stosowanie może wiązać się z koniecznością specjalnego nadzoru lekarza w całym okresie terapii [91]. W analizowanej grupie dotyczy to erenumabu, fremanezumabu i eptinezumabu. Toksyna botulinowa typu A posiada kategorię Rp, jednak jej stosowanie wymaga podania przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza. W przypadku ATO jego ChPL nie wskazuje natomiast na konieczność udziału personelu medycznego przy podaniu ani prowadzenia terapii w warunkach placówki medycznej [42, 87–89].

Powyższe różnice wskazują, że charakterystyka produktu leczniczego i sposób jego stosowania mogą stanowić istotny element uzasadnienia wyboru kategorii dostępności refundacyjnej. W przypadku ATO

sposób stosowania produktu jest zatem spójny z możliwością realizacji leczenia w ramach refundacji aptecznej.

Jednocześnie specjalistyczny charakter terapii, konieczność kwalifikacji pacjenta przez lekarza specjalistę ani koszt terapii nie stanowią samodzielnych przesłanek przesądzających o konieczności finansowania produktu w ramach programu lekowego. Potwierdzają to rozwiązania funkcjonujące w ramach refundacji aptecznej. W wykazie leków refundowanych dostępnych w aptece znajdują się również produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób wymagających specjalistycznej wiedzy i prowadzenia przez lekarzy posiadających odpowiednie kompetencje, w tym produkty o wysokim koszcie jednostkowym. Warunki refundacji tych produktów nie muszą formalnie wskazywać specjalisty uprawnionego do inicjowania terapii. Przykłady te wskazują, że specjalistyczny charakter terapii ani jej koszt nie stanowią same w sobie przesłanki determinującej zastosowanie programu lekowego ani konieczność określenia w warunkach refundacji konkretnego specjalisty inicjującego leczenie [66, 67]

Tabela 20.

Przykłady specjalistycznych i/lub wysokokosztowych produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej [67]

Lek (substancja)	Obszar terapeutyczny	Wskazanie refundacyjne	LDD w opak.	Cena zbytu netto [zł]	Wymóg wcześniejszej terapii	Diagnostyka/kwalifikacja specjalistyczna	Formalnie wskazany inicjator	Kategoria dostępności
Somatuline Autogel (lanreotyd)	endokrynologia	Nowotwory neuroendokrynne, objawy hipersekcji, akromegalia, hiperinsulinizm	40	5241	nie	tak	nie	Rp
Lupkynis (wolkoasporyna)	nefrologia	nefropatia toczniowa	30	2932	nie	tak	nie	Rpz
Pulmozyme (dornaza alfa)	pulmonologia	Mukowiscydoza, pierwotna dyskineza rzęsek	30	2050	nie	nie	nie	Rp
Sandostatin LAR (oktreotyd)	endokrynologia	Akromegalia, nowotwory neuroendokrynne, hiperinsulinizm, hipersekcja	42,86	1557	tak	tak	nie	Rp
Jorveza (budezonid)	gastroenterologia	Eozynofilowe zapalenie przełyku (EoE)	45	1523	tak	tak	nie	Rpz
Veltassa (patiromer)	kardiologia/ nefrologia	Hiperkaliemia w przebiegu przewlekłej choroby nerek	30	806	tak	tak	nie	Rp
Lokelma (cyrkonokrzemian sodu)	kardiologia/ nefrologia	Hiperkaliemia w przebiegu przewlekłej choroby nerek	30	806	tak	tak	nie	Rp
Aquipta (atogepant)	neurologia	Przewlekła migrena	28	■	tak	tak	nie	Rp

Możliwość stosowania refundacji aptecznej w przypadku terapii przewlekłych znajduje również odzwierciedlenie w pracach AOTMiT. W stanowisku Rady Przejrzystości nr 64/2023 z dnia 19 czerwca 2023 r. pozytywnie oceniono możliwość przeniesienia wybranych leków stosowanych dotychczas w ramach programów lekowych do wykazu leków refundowanych dostępnych w aptece lub do wykazu leków stosowanych w ramach świadczeń gwarantowanych. Wskazywano m.in. na możliwość prowadzenia lub kontynuowania leczenia w warunkach domowych oraz ograniczenie obciążeń organizacyjnych związanych z realizacją programów lekowych [92]. Rozwiązanie to zostało następnie pozytywnie zarekomendowane przez Prezesa AOTMiT w rekomendacji nr 65/2023 z dnia 30 czerwca 2023 r. [93].

W konsekwencji w przypadku ATO jego doustna postać, możliwość samodzielnego stosowania w warunkach domowych oraz brak konieczności udziału personelu medycznego przy podaniu przemawiają za możliwością finansowania w ramach refundacji aptecznej. Taki model pozostaje spójny z charakterystyką produktu i sposobem jego stosowania, a jednocześnie nie wyklucza specjalistycznej kwalifikacji pacjenta ani monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia.

7.2. Organizacja prowadzenia terapii – AOS i POZ

Refundacja apteczna nie oznacza rezygnacji ze specjalistycznej kwalifikacji pacjenta ani z kontroli zasadności kontynuowania leczenia. Proponowany model zakłada rozdzielenie specjalistycznej oceny i kwalifikacji do terapii od jej dalszej realizacji, odpowiednio do stanu klinicznego pacjenta i charakterystyki produktu leczniczego.

W proponowanym modelu rozpoznanie CM oraz potwierdzenie spełnienia kryteriów kwalifikacji do refundowanego leczenia następowałoby na etapie oceny specjalistycznej, w szczególności w ramach konsultacji neurologicznej. Specjalista dokonuje oceny rozpoznania, dotychczasowego przebiegu leczenia profilaktycznego oraz spełnienia kryteriów refundacyjnych, a następnie podejmuje decyzję o rozpoczęciu terapii i określa sposób jej dalszego monitorowania.

Takie rozwiązanie jest spójne z organizacją AOS przyjętą przez płatnika. W regulacjach NFZ świadczenie specjalistyczne pierwszorazowe obejmuje kompleksową ocenę stanu zdrowia, podjęcie decyzji diagnostycznej i terapeutycznej, określenie dalszego schematu opieki oraz wskazanie dalszego trybu opieki. Wśród przewidzianych trybów wymieniono m.in. dalsze leczenie przez lekarza POZ, pozostawienie pacjenta w opiece poradni specjalistycznej, skierowanie do innego specjalisty lub do szpitala, a także zakończenie leczenia specjalistycznego [86, 94]. Oznacza to, że przekazanie pacjenta do POZ po wykonaniu niezbędnej diagnostyki i ustaleniu planu leczenia stanowi jeden z formalnie przewidzianych przez płatnika sposobów organizacji dalszej opieki.

Kierunek ten jest dodatkowo spójny z aktualnym mechanizmem finansowania AOS, w ramach którego NFZ stymuluje zwiększanie udziału świadczeń specjalistycznych pierwszorazowych. Obowiązujące

zasady przewidują monitorowanie udziału takich świadczeń u świadczeniodawców oraz mechanizmy korekty finansowania w przypadku niespełnienia określonych warunków, w tym możliwość obniżenia poziomu finansowania świadczeń. Mechanizm ten stanowi finansową zachętę do zwiększania udziału świadczeń pierwszorazowych, wzmacniając rolę konsultacji pierwszorazowej jako etapu diagnostyki, kwalifikacji do leczenia i wyznaczenia dalszego planu opieki. Umożliwia to bezpieczne przekazywanie pacjentów ze stabilnym przebiegiem choroby do POZ, co może to sprzyjać bardziej efektywnemu wykorzystaniu zasobów AOS i zwiększeniu dostępności konsultacji pierwszorazowych dla pacjentów wymagających oceny specjalistycznej [95–97].

Nie oznacza to jednak, że każdy pacjent po konsultacji specjalistycznej musi być obligatoryjnie przekazywany do POZ. Dalszy tryb opieki powinien być każdorazowo określany na podstawie stanu klinicznego pacjenta, z uwzględnieniem potrzeby dalszej opieki specjalistycznej. W przypadku pacjentów stabilnych, u których rozpoznanie zostało potwierdzone, leczenie rozpoczęte, wykazana pozytywna odpowiedź na stosowaną terapię, a kryteria jej kontynuacji są możliwe do oceny w warunkach ambulatoryjnych, dalsze prowadzenie terapii przez lekarza POZ może stanowić racjonalny organizacyjnie model kontynuacji leczenia. W przypadku braku skuteczności, wystąpienia działań niepożądanych, zmiany obrazu klinicznego lub potrzeby modyfikacji postępowania pacjent powinien natomiast pozostawać pod opieką lub zostać ponownie skierowany do lekarza specjalisty [86, 94].

W proponowanym modelu pierwsza konsultacja neurologiczna obejmowałaby potwierdzenie rozpoznania CM, ocenę wcześniejszego leczenia profilaktycznego, potwierdzenie spełnienia kryteriów refundacyjnych, określenie parametrów wyjściowych oraz rozpoczęcie terapii. Informacje te powinny zostać udokumentowane i pozostawać dostępne dla lekarza kontynuującego leczenie.

Ocena skuteczności terapii powinna następować zgodnie z kryteriami określonymi w warunkach refundacji – opisu stanu klinicznego. W przypadku pacjenta stabilnego może być ona przeprowadzana w ramach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej, w tym przez lekarza POZ, jeżeli zakres wymaganej oceny oraz dokumentacja medyczna pozwalają na bezpieczną kontynuację leczenia. W przypadku wątpliwości co do skuteczności lub bezpieczeństwa terapii albo niespełnienia kryteriów dalszego leczenia pacjent powinien zostać skierowany do ponownej konsultacji specjalistycznej [86, 94].

Tak zorganizowany model pozwala połączyć specjalistyczną kwalifikację pacjenta z możliwością dalszego prowadzenia terapii w ramach POZ, bez konieczności utrzymywania wszystkich pacjentów w AOS przez cały okres leczenia. Jednocześnie pozostawia lekarzowi możliwość indywidualnego określenia dalszego trybu opieki, zgodnie z potrzebami klinicznymi pacjenta. W odniesieniu do doustnego produktu leczniczego stosowanego samodzielnie w warunkach domowych rozwiązanie takie ogranicza obciążenia organizacyjne związane z realizacją terapii, przy zachowaniu mechanizmów kontroli zasadności jej rozpoczęcia i kontynuacji.

8. Definiowanie problemu decyzyjnego

8.1. Populacja

Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą (CM) definiowaną jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem ICHD, po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu spośród następujących substancji czynnych:

- topiramatu w dawce 100–200 mg/dobę,
- kwasu walproinowego lub jego pochodnych w dawce 500-1500 mg/dobę,
- amitryptyliny w dawce 50-150 mg/dobę,

stosowanych przez okres co najmniej 3 miesięcy każda.

Niepowodzenie leczenia definiuje się jako:

- zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o <50% względem wartości początkowej lub
- wystąpienie przeciwwskazań lub brak tolerancji tych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi ChPL.

Warunkiem kontynuacji leczenia, będzie uzyskanie i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, weryfikowanej przynajmniej raz na 12 tygodni (± 15 dni), definiowanej jako:

- zmniejszenie o $\geq 50\%$ liczby dni z bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia oraz
- poprawa jakości życia mierzona w punktach skali MIDAS w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia.

8.2. Interwencja

Atogepant (ATO) w dawce 60 mg doustnie raz na dobę, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).

8.3. Komparator

- Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. *Best Standard Care*) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym (inaczej leczenie doraźne);

- Toksyna botulinowa typu A (BTX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL;
- Erenumab (ERE) podawany podskórnie w dawce 140 mg QM;
- Fremanezumab (FRE) podawany podskórnie w dawce 225 mg QM lub 675 mg Q3M;
- Eptinezumab (EPTI) podawany w infuzji dożylniej w dawce 100 mg Q3M.

UZASADNIENIE

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [98, 99].

Aktualne opcje terapeutyczne w migrenie przewlekłej

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi, w profilaktyce migreny przewlekłej stosowane są:

- leki doustne pierwszej generacji tzw. klasyczne (m.in. topiramát, kwas walproinowy lub jego pochodne, amitryptylina; rzadziej β -blokerzy;),
- toksyna botulinowa typu A,
- przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub jego receptorowi.

Jednocześnie populacja objęta niniejszą analizą obejmuje pacjentów po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem topiramatu, kwasu walproinowego (lub jego pochodnych) oraz amitryptyliny. Oznacza to, że doustne leki pierwszej generacji nie stanowią adekwatnego komparatora, gdyż w tej grupie zostały już uznane za nieskuteczne, nietolerowane lub przeciwwskazane. Dodatkowo dane z praktyki klinicznej wskazują, że skuteczność profilaktyki tradycyjnej maleje wraz z kolejnymi liniami leczenia, co ogranicza zasadność dalszych prób terapii klasycznymi lekami doustnymi (np. z grupy β -blokerów) w populacji wielokrotnie leczonej [100].

Praktyka kliniczna w Polsce

W warunkach polskich, w populacji odpowiadającej wnioskowanemu wskazaniu, istotną rolę w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej odgrywają obecnie toksyna botulinowa typu A oraz przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP, finansowane w ramach programu lekowego B.133. Program ten ma charakter sekwencyjny – w pierwszej kolejności stosowana jest toksyna botulinowa typu A, a w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji możliwe jest przejście na przeciwciała monoklonalne anti-CGRP.

Terapie te stanowią obecnie standard postępowania w analizowanej populacji. Należy jednak podkreślić, że udział w programie lekowym wymaga spełnienia określonych kryteriów formalnych oraz akceptacji sposobu podania leczenia (wstrzyknięcia BTX, iniekcje podskórne lub infuzja dożylna w przypadku mAbs). W praktyce część pacjentów może nie kwalifikować się do programu, nie akceptować terapii iniekcyjnej lub rezygnować z leczenia programowego z powodów organizacyjnych (np. odległość od ośrodka).

Pozostałe opcje profilaktyczne, w tym klasyczne leki doustne oraz blokada nerwu potylicznego większego, mogą być stosowane u wybranych pacjentów, jednak ich miejsce w ścieżce terapeutycznej oraz rzeczywiste wykorzystanie należy rozpatrywać z uwzględnieniem charakterystyki populacji objętej niniejszą analizą.

Ponieważ wnioskowana technologia ma być finansowana w ramach wykazu otwartego i podawana doustnie, może stanowić alternatywę wobec ścieżki PrL na różnych jego etapach – zarówno przed kwalifikacją do programu, jak i w sytuacji rezygnacji z leczenia w tej formie dostępu. Z perspektywy płatnika publicznego terapie finansowane w ramach programu lekowego stanowią zatem potencjalne alternatywy dla ATO.

Rola BSC jako komparatora

W praktyce klinicznej część pacjentów po wcześniejszych niepowodzeniach leczenia profilaktycznego nie otrzymuje kolejnej aktywnej terapii profilaktycznej i pozostaje przy leczeniu doraźnym oraz kontroli napadów migreny (BSC). Dalsze stosowanie klasycznych leków doustnych może być w tej populacji ograniczone z powodu niewystarczającej skuteczności, działań niepożądanych lub braku tolerancji [100]. Brak kolejnej profilaktyki może również wynikać z braku kwalifikacji do programu lekowego, ograniczeń związanych z jego realizacją, preferencji pacjenta lub rezygnacji z dalszego leczenia.

BSC jest zatem rozumiane nie jako preferowana metoda postępowania u pacjentów wymagających profilaktyki, lecz jako rzeczywista ścieżka leczenia części populacji docelowej, w której nie jest stosowana aktywna terapia profilaktyczna. Z tego względu stanowi ono istotny punkt odniesienia dla oceny ATO, którego zastosowanie może prowadzić do zastąpienia dotychczasowego postępowania opartego wyłącznie na leczeniu doraźnym.

Podsumowanie

Mając na uwadze:

- charakter populacji docelowej (pacjenci po niepowodzeniu terapii doustnych),
- aktualną praktykę kliniczną w Polsce,
- obowiązujące zasady refundacyjne,

za właściwe komparatory w niniejszej analizie uznano toksynę botulinową typu A, przeciwciała monoklonalne anty-CGRP oraz najlepszą terapię standardową (BSC).

METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ DLA PRZECIWCIAŁ ANTY-CGRP

W przypadku przeciwciał anty-CGRP wytyczne nie wskazują jednoznacznych preferencji co do konkretnego leku – sugerując wybór terapii w oparciu o indywidualny profil pacjenta i tolerancję leczenia. Wnioski te znajdują potwierdzenie w dostępnych przeglądach systematycznych i analizach pośrednich (opisanych w Aneks C), zgodnie z którymi przeciwciała monoklonalne anty-CGRP (m.in. erenumab, fremanezumab, eptinezumab) charakteryzują się porównywalną skutecznością kliniczną. W związku

z powyższym można uznać, że stanowią one grupę terapeutycznie równoważnych opcji, które mogą być stosowane zamiennie, bez preferencji co do konkretnej substancji. Różnice pomiędzy poszczególnymi lekami dotyczą przede wszystkim drogi podania oraz profilu bezpieczeństwa, co uzasadnia konieczność indywidualizacji terapii.

Na uwagę zasługuje fakt, że w analizie weryfikacyjnej dla produktu leczniczego Vyepti® (eptinezumab) (zlecenie Nr: OT.423.1.74.2024, opublikowanej 13.02.2025) Analitycy Agencji uznali terapie inhibitorami CGRP ujęte dotychczas w PrL za porównywalne pod względem efektywności klinicznej z EPTI. W analizie tej uwzględniono również opinie ekspertów klinicznych, którzy jednomyślnie podkreślili porównywalną efektywność kliniczną erenumabu, fremanezumabu i eptinezumabu [101].

Mając na uwadze powyższe, w niniejszej analizie przyjęto założenie porównywalności klinicznej terapii w obrębie klasy przeciwciał anty-CGRP.

Wnioskowanie będzie oparte głównie na wynikach udostępnionych przez Zmawiającego analiz pośrednich (NMA), obejmujących erenumab i fremanezumab w populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej dla ATO (pacjenci z migreną przewlekłą po niepowodzeniu wcześniejszych terapii profilaktycznych).

W przypadku eptinezumabu dostępne dane z ww. analizy odnoszą się do populacji ogólnej pacjentów z migreną przewlekłą, niezależnie od liczby wcześniejszych linii leczenia. Dane te zostaną uwzględnione w analizie, przy jednoczesnym przeprowadzeniu uzupełniającego przeszukania literatury w celu identyfikacji badań możliwie najbliższej odpowiadających populacji docelowej niniejszej analizy.

Takie podejście pozwala na zachowanie spójności metodologicznej, przy jednoczesnym maksymalnym wykorzystaniu dostępnych dowodów klinicznych.

8.4. Punkty końcowe

- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z migreną;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z bólem głowy;
- Zmniejszenie liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 30\%$ oraz o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej;
- Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej;
- Jakość życia (MSQ, AIM-D, HIT-6);
- Profil bezpieczeństwa.

UZASADNIENIE

Punkty końcowe zostały wybrane na podstawie wyników badań, wytycznych praktyki klinicznej oraz wytycznych metodologicznych opracowanych przez EMA. Migrena jest chorobą, której dolegliwości upośledzają jakość życia pacjentów oraz ich codzienne funkcjonowanie, nie wpływają natomiast na długość życia i śmiertelność pacjentów. Głównym celem profilaktycznego leczenia migreny jest zmniejszenie częstotliwości, czasu trwania i ciężkości napadów migreny. W związku z tym w analizie skuteczności klinicznej należy poddać ocenie wpływ interwencji na wszystkie istotne punkty końcowe związane z częstotliwością oraz czasem trwania migreny, jak i związaną z nią jakością życia pacjentów.

8.5. Metodyka

- Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo atogepantu względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego analizowanej interwencji z komparatorami lub badania jednoramienne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo atogepantu lub komparatorów.
- Badania obserwacyjne (RWD, ang. *real-world data*) oceniające efektywność rzeczywistą atogepantu.
- Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono atogepant.

9. Charakterystyka interwencji i komparatorów

9.1. Aquipta® (atogepant)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*), kod ATC: N02CD07 [90].

MECHANIZM DZIAŁANIA

ATO wykazuje powinowactwo do kilku receptorów z rodziny receptorów kalcytoniny/CGRP. Ze względu na istotne klinicznie stężenie ATO w wolnym osoczu oraz fakt, że uważa się, że receptory CGRP i amyliny-1 biorą udział w patofizjologii migreny, hamujące działanie ATO na te receptory może mieć znaczenie kliniczne. Dokładny mechanizm działania ATO w profilaktyce migreny pozostaje jednak do ustalenia [90].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Aquipta® występuje w postaci tabletek. Okrągłe o średnicy 6 mm lub owalne o wymiarach 16 mm x 9 mm, obustronnie wypukłe tabletki o kolorze białym lub prawie białym, z wytłoczonym „A10” dla tabletek 10 mg lub „A60” dla tabletek 60 mg [90].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Aquipta® jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrena występuje przez co najmniej 4 dni w ciągu miesiąca [90].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Zalecana dawka produktu leczniczego Aquipta® to 60 mg ATO raz na dobę. Tabletki należy przyjmować doustnie, wraz z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich dzielić, rozkruszać ani gryźć. Pominiętą dawkę należy przyjąć najszybciej jak to możliwe, nie należy jednak przyjmować dwóch tabletek jednocześnie. Dopuszczane są modyfikacje dawki w przypadku obecności silnych inhibitorów CYP3A4 oraz silnych inhibitorów OATP: rekomendowana dawka dobową 10 mg. Nie zaleca się modyfikacji dawek u pacjentów starszych, pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 15-29 ml/min) oraz u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (klirens kreatyniny <15 ml/min) zalecana dawka wynosi

10 mg raz na dobę. Należy unikać stosowania produktu leczniczego Aquipta® u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania w przypadku populacji pediatrycznej (<18 r.ż.) [90].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [90].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Cieężkie reakcje nadwrażliwości

Podczas stosowania produktu leczniczego zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksję, duszność, wysypkę, świąd, pokrzywkę i obrzęk twarzy. Większość najcięższych reakcji pojawiało się w ciągu 24 godzin od pierwszego zastosowania, jednak niektóre reakcje nadwrażliwości mogą wystąpić kilka dni po podaniu. Należy poinformować pacjenta o objawach związanych z nadwrażliwością. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy przerwać stosowanie produktu leczniczego i wdrożyć odpowiednie leczenie [90].

Zaburzenia czynności wątroby

Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wątroby [90].

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy w postaci tabletek 10 mg zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy, że uznaje się je za „wolne od sodu” [90].

Produkt leczniczy w postaci tabletek 60 mg zawiera 31,5 mg sodu na tabletkę, co odpowiada 1,6% zalecanego przez WHO maksymalnego dziennego spożycia sodu wynoszącego 2 g dla osoby dorosłej [90].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli (Tabela 21) [90].

Tabela 21.
Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Aquipta® [90]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszony apetyt
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Nudności, zaparcia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie/senność
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała $\geq 7\%$

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania ATO u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję. Nie zaleca się stosowania ATO w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji [90].

Karmienie piersią

Dane farmakokinetyczne po podaniu pojedynczej dawki wykazały minimalne przenikanie atogepantu do mleka ludzkiego. Nie ma danych odnośnie wpływu ATO na karmione piersią niemowlęta oraz wpływu ATO na produkcję mleka. Należy rozważyć korzyści rozwojowe i zdrowotne wynikające z karmienia piersią wraz z kliniczną potrzebą matki do stosowania ATO oraz potencjalne działania niepożądane u niemowląt karmionych piersią spowodowane przez ATO lub chorobę matki [90].

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu ATO na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu leczenia ATO na płodność samic ani samców [90].

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

ATO nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U niektórych pacjentów może jednak powodować senność. Pacjenci powinni zachować ostrożność przed prowadzeniem pojazdów lub obsługiwaniem maszyn, dopóki nie uzyskają wystarczającej pewności, że ATO nie wpływa niekorzystnie na ich sprawność [90].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG [90].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2023 r. [90].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Produkt leczniczy nie jest refundowany w Polsce [66].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy Aquipta® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 11.08.2023. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 25.08.2023 r. [90].

9.2. Ajovy® (fremanezumab)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*). Kod ATC: N02CD03 [87].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Chociaż nieznany jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje. Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z blisko spokrewnionymi członkami tej rodziny (np. amyliną, kalcytoniną, intermedyną i adrenomedulliną) [87].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Ajovy® występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań. Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 5,5 i osmolalności 300-450 mOsm/kg [87].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy fremanezumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu [87].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Dostępne są dwie opcje dawkowania:

- 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc),
- 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał).

W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu.

Fremanezumab jest przeznaczony wyłącznie do wstrzyknięć podskórnych. Nie należy go podawać drogą dożylną ani domięśniową. Produkt leczniczy fremanezumab może być wstrzykiwany w okolice brzucha, ud lub górne części ramion, w miejsce, gdzie skóra nie jest tkliwa, zasiniona, zaczerwieniona ani stwardniała. W przypadku wielokrotnych wstrzyknięć należy zmieniać miejsca wstrzyknięć. Pacjenci poinstruowani przez fachowy personel medyczny w zakresie techniki samodzielnego wstrzykiwania podskórnego mogą sami wstrzykiwać sobie produkt leczniczy [87].

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [87].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [87].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [87].

Ciężkie reakcje nadwrażliwości

Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadko w związku ze stosowaniem fremanezumabu. Większość reakcji wystąpiła w ciągu 24 godzin od podania, chociaż niektóre reakcje były opóźnione. Należy ostrzec pacjentów o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi ciężka reakcja nadwrażliwości, należy wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie fremanezumabu [87].

Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego

Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne [87].

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” [87].

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI

Nie przeprowadzono formalnych badań klinicznych dotyczących interakcji produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi. Biorąc pod uwagę właściwości fremanezumabu nie przewiduje się interakcji farmakokinetycznych leku. Ponadto, podczas badań klinicznych jednoczesne stosowanie metod doraźnego leczenia migren (w szczególności leków przeciwbólowych, ergotaminy i tryptanów) i profilaktycznych przeciwmigrenowych produktów leczniczych nie wpływało na farmakokinetykę fremanezumabu [87].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Zdarzenia niepożądane występujące bardzo często ($>1/10$) oraz często ($\geq 1/100$ do $<1/10$) przedstawiono w tabeli (Tabela 22).

Tabela 22.
Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Ajovy® [87]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$)	Częstość występowania: Często ($\geq 1/100$ do $<1/10$)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia	-
	Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia	-
	Rumień w miejscu wstrzyknięcia	-
	-	Świąd w miejscu wstrzyknięcia

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciaża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu w okresie ciąży [87].

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy fremanezumab przenika do mleka ludzkiego. Wiadomo, że ludzkie przeciwciała klasy IgG przenikają do mleka ludzkiego przez pierwsze dni po porodzie, następnie jednak ich stężenie szybko się zmniejsza do niewielkiego poziomu. W związku z tym podczas tego krótkiego okresu nie można wykluczyć zagrożenia dla niemowląt karmionych piersią. Później stosowanie fremanezumabu podczas karmienia piersią można rozważać tylko, jeśli jest to wymagane ze względów klinicznych [87].

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu na płodność u ludzi. Dostępne dane niekliniczne nie sugerują wpływu na płodność [87].

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [87].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

TEVA GmbH [87].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 marca 2019 r [87].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Fremanezumab (produkt leczniczy Ajovy®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43) [66].

STATUS REJESTRACYJNY

Fremanezumab (produkt leczniczy Ajovy®, podmiot odpowiedzialny TEVA GmbH) otrzymał w dniu 28 marca 2019 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia dokonano 6 listopada 2023 roku [87].

9.3.Aimovig® (erenumab)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N02CD01 [88].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny, takich jak zwój nerwu trójdzielnego. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP i nie wykazuje istotnego działania na inne receptory z rodziny kalcytoniny [88].

CGRP jest neuropeptydem modulującym nocyceptywny szlak sygnałowy oraz substancją rozszerzającą naczynia, związaną z patofizjologią migreny. W przeciwieństwie do innych neuropeptydów wykazano,

że stężenie CGRP istotnie zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje. Dożylna infuzja CGRP wywołuje migreno-podobny ból głowy u pacjentów. Hamowanie działania CGRP może teoretycznie osłabiać kompensacyjne rozszerzanie naczyń krwionośnych w przypadku schorzeń niedokrwienych [88].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Aimovig® występuje w postaci roztworu do wstrzykiwań. Roztwór jest klarowny do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego [88].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Erenumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc [88].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Leczenie powinien zainicjować lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu migreny. Produkt leczniczy Aimovig® jest przeznaczony do podawania podskórnego. Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Każdą dawkę 140 mg należy podać jako jedno podskórne wstrzyknięcie 140 mg lub dwa podskórne wstrzyknięcia po 70 mg [88].

Produkt leczniczy jest przeznaczony do samodzielnego podawania przez pacjenta po właściwym przeszkoleniu. Wstrzyknięcie może również wykonać inna osoba, która została odpowiednio przeszkolona. Wstrzyknięcie można podawać w brzuch, udo lub zewnętrzną powierzchnię górnej części ramienia (wstrzyknięcie w ramię możliwe jest tylko, jeśli wstrzyknięcie wykonuje inna osoba niż pacjent). Miejsce wstrzyknięć należy zmieniać, a produktu nie należy wstrzykiwać w miejsca, w których skóra jest bolesna, stłuczona, zaczerwieniona lub stwardniała [88].

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aimovig® u dzieci w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne [88].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [88].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [88].

Działanie na układ sercowo-naczyniowy

Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi byli wyłączeni z badań klinicznych. Brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów [88].

Reakcje nadwrażliwości

Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano poważne reakcje nadwrażliwości, w tym wysypkę, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu erenumabu. Reakcje te mogą wystąpić w ciągu kilku minut, chociaż niektóre mogą wystąpić po czasie dłuższym niż tydzień od zastosowania. W tym kontekście, należy ostrzec pacjentów o objawach związanych z reakcjami nadwrażliwości. Jeśli wystąpi poważna lub ciężka reakcja nadwrażliwości, należy rozpocząć odpowiednie leczenie i zakończyć leczenie erenumabem [88].

Zaparcia

Zaparcia są częstym działaniem niepożądanym erenumabu i zwykle mają nasilenie łagodne lub umiarkowane. W większości przypadków występowanie zaparć zgłaszano po pierwszej dawce erenumabu, jednak pacjenci doświadczyli zaparć również w późniejszym okresie leczenia. W większości przypadków zaparcia ustąpiły w ciągu trzech miesięcy. Po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano zaparcia z poważnymi powikłaniami po zastosowaniu erenumabu. W niektórych przypadkach konieczna była hospitalizacja, w tym przypadki wymagające operacji. Zaparcia w wywiadzie lub jednoczesne stosowanie produktów leczniczych wpływających na zmniejszenie ruchliwości przewodu pokarmowego może zwiększać ryzyko cięższych zaparć i potencjalnych powikłań związanych z zaparciami. Pacjentów należy ostrzec o ryzyku zaparć i doradzić im, aby skontaktowali się z lekarzem w przypadku, gdy zaparcia nie ustąpią lub nasilą się. Pacjenci powinni natychmiast zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią ciężkie zaparcia. Zaparcia należy leczyć niezwłocznie, gdy jest to klinicznie uzasadnione. W przypadku ciężkich zaparć należy rozważyć przerwanie leczenia [88].

Osoby wrażliwe na lateks

Zdejmowalny korek zastosowany w tym produkcie leczniczym zawiera gumę lateksową. Może powodować ciężkie reakcje alergiczne [88].

Zawartość sodu

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [88].

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI

W oparciu o szlaki metaboliczne przeciwciał monoklonalnych, nie oczekuje się wpływu na ekspozycję innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych. W badaniach prowadzonych wśród zdrowych

ochotników nie obserwowano interakcji z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi (etynyloestradiol i norgestymat) lub sumatryptanem [88].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli (Tabela 23).

Tabela 23.
Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Aimovig® [88]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne
	Obrzęk naczynioruchowy
	Wysypka
	Obrzęk i pokrzywka
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Zaparcie
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciaża

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania erenumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu Aimovig® w okresie ciąży [88].

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy erenumab przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Wiadomo, że ludzkie IgG wydzielane jest z mlekiem matki podczas pierwszych kilku dni po urodzeniu, a jego stężenie zmniejsza się wkrótce po porodzie. W konsekwencji, nie można wykluczyć ryzyka u karmionego piersią noworodka w tym krótkim czasie. Potem stosowanie produktu leczniczego Aimovig® podczas karmienia piersią należy rozważyć tylko jeśli jest to klinicznie uzasadnione [88].

Płodność

Badania na zwierzętach wykazały brak wpływu na płodność samic i samców [88].

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Oczekuje się, że Aimovig® nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [88].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited [88].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 lipca 2018 roku [88].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Erenumab (produkt leczniczy Aimovig®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43) [66].

STATUS REJESTRACYJNY

Erenumab (produkt leczniczy Aimovig® podmiot odpowiedzialny Novartis Europharm Limited) otrzymał w dniu 26 lipca 2018 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej. Ostatniego przedłużenia dokonano 20 lutego 2023 roku [88].

9.4. Vyepti® (eptinezumab)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, ang. *calcitonin gene-related peptide*), kod ATC: N02CD05 [89].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Eptinezumab jest rekombinowanym ludzkim przeciwciałem immunoglobuliny G1 (IgG1), które wiąże się z postaciami α i β ligandu ludzkiego peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP) z niskim powinowactwem pikomolarnym (odpowiednio 4 i 3 pM Kd) [89].

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 α - i β -CGRP. Eptinezumab jest wysoce selektywny (> 100 000 razy w porównaniu z pokrewnymi neuropeptydami amyliną, kalcytoniną, adrenomedulliną i intermedyną) [89].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Vyepti® występuje w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji. Przezroczysty do lekko opalizującego, bezbarwny do brązowawożółtego, o pH 5,5–6,1 i osmolalności 290–350 mOsm/kg [89].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Eptinezumab jest wskazany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których ataki migreny występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu [89].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Terapię powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w diagnozowaniu i leczeniu migreny. Infuzję produktu leczniczego powinien zainicjować i nadzorować fachowy pracownik opieki zdrowotnej [89].

Produkt leczniczy Vyepti® jest przeznaczony do podawania dożylnego po rozcieńczeniu. 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 [89].

Produkt leczniczy Vyepti® należy podawać w infuzji dożylnej (ok. 30 min) po uprzednim rozcieńczeniu. Pacjent powinien być monitorowany przez lekarza prowadzącego w trakcie i po podaniu, zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. Nie należy stosować leku w postaci wstrzyknięcia bolusa [89].

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego u dzieci w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są obecnie dostępne. Stosowanie produktu leczniczego u dzieci w wieku poniżej 6 lat nie ma uzasadnienia w profilaktyce migreny [89].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [89].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [89].

Pacjenci z chorobami układu krążenia, neurologicznymi lub psychicznymi

Pacjenci z chorobami układu krążenia w wywiadzie (np. nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca) zostali wykluczeni z badań klinicznych. Brak danych dotyczących bezpieczeństwa u tych

pacjentów. Dostępne są tylko ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego, takimi jak cukrzyca, choroby krążenia i hiperlipidemia [89].

Pacjenci z chorobami neurologicznymi w wywiadzie lub pacjenci z chorobami psychicznymi, które były niekontrolowane i (lub) nieleczone, zostali wykluczeni z badań klinicznych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa u tych pacjentów [89].

Cieężka nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, które mogą wystąpić w ciągu kilku minut po infuzji. Większość reakcji nadwrażliwości wystąpiła podczas infuzji i nie była ciężka. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać podawanie leku i rozpocząć odpowiednie leczenie. Jeśli reakcja nadwrażliwości nie jest ciężka, kontynuacja leczenia produktem zależy od decyzji lekarza prowadzącego uwzględniającej stosunek korzyści do ryzyka dla danego pacjenta [89].

Substancje pomocnicze

Lek zawiera sorbitol (E420). Pacjentom z dziedziczną nietolerancją fruktozy (HFI) nie wolno podawać tego produktu leczniczego, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Przed podaniem eptinezumabu od każdego pacjenta należy zebrać szczegółowy wywiad dotyczący objawów HFI [89].

INTERAKCJE Z INNYMI PRODUKTAMI LECZNICZYMI

Eptinezumab nie jest metabolizowany przez enzymy cytochromu P450. Dlatego interakcje eptinezumabu z towarzyszącymi lekami będącymi substratami, induktorami lub inhibitorami enzymów cytochromu P450 są uważane za mało prawdopodobne [89].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli (Tabela 24).

Tabela 24.
Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Vyepti® [89]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zapalenie nosa i gardła
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcja związana z infuzją
	Zmęczenie

WPŁYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciąża

Istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania eptinezumabu u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach z użyciem eptinezumabu nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję. Wiadomo, że ludzka IgG przekracza barierę łożyskową, z tego względu eptinezumab może być przenoszony z matki na rozwijający się płód. W celu zachowania ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego w okresie ciąży [89].

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących obecności eptinezumabu w mleku ludzkim, jego wpływu na dziecko karmione piersią lub wpływu na laktację. Wiadomo, że ludzka IgG przenika do mleka matki przez pierwsze kilka dni po porodzie, a wkrótce potem jej stężenie spada do niskiego poziomu; w związku z tym nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią w tym krótkim okresie. Następnie można rozważyć stosowanie eptinezumabu w okresie karmienia piersią wyłącznie wówczas, gdy wymaga tego stan kliniczny [89].

Płodność

Nie oceniano wpływu eptinezumabu na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach z użyciem eptinezumabu nie wykazały wpływu na płodność samic ani samców [89].

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Produkt leczniczy nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn [89].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

H. Lundbeck A/S [89].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 stycznia 2022 roku [89].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Eptinezumab (produkt leczniczy Vyepti®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.133 Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43) [66].

STATUS REJESTRACYJNY

Eptinezumab (produkt leczniczy Vyepti® podmiot odpowiedzialny H. Lundbeck A/S) otrzymał w dniu 24 stycznia 2022 roku pozwolenie na dopuszczenie do obrotu ważne na terenie Unii Europejskiej [89].

9.5.BOTOX® (toksyna botulinowa typu A)

GRUPA FARMACEUTYCZNA

Grupa farmakoterapeutyczna: leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa, kod ATC: M03AX01; inne leki dermatologiczne, kod ATC: D11AX [42].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Toksyna botulinowa typu A hamuje obwodowe uwalnianie acetylocholiny w presynaptycznych zakończeniach cholinergicznym nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego przyłączenia i uwalniania acetylocholiny z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów [42].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań. Biały proszek. Produkt leczniczy toksyna botulinowa typu A ma wygląd białego osadu, który może być trudny do zaobserwowania na dnie fiolki [42].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Zaburzenia neurologiczne

- BOTOX® jest wskazany do objawowego leczenia:
 - Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych jako uzupełnienie terapii rehabilitacyjnej;
 - Ogniskowej spastyczności nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych;
 - Ogniskowej spastyczności stawu skokowego i stopy u pacjentów dorosłych;
 - Kurczu powiek (blefarospazm), połowicznego kurczu twarzy i związane z nim ogniskowych dystonii;
 - Idiopatycznego kręczy karku (dystonia szyjna).
- Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej) [42].

Zaburzenia czynności pęcherza moczowego

- Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.
- Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym [42].

Zaburzenia skóry i jej przydatków

- Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe.
- Przejściowa poprawa wyglądu następujących zmarszczek:
 - zmarszczki pionowe między brwiami o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym zmarszczeniu brwi (tzw. zmarszczki gładziny czoła) i (lub),
 - zmarszczki w okolicy bocznego kąta oka o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy pełnym uśmiechu (zmarszczki typu „kurze łapki”) i (lub),
 - zmarszczki poziome czoła o nasileniu umiarkowanym lub ciężkim widoczne przy maksymalnym uniesieniu brwi,u dorosłych osób, gdy ich nasilenie ma psychologiczny wpływ na pacjenta [42].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Jednostki toksyny botulinowej nie są wymienne z jednostkami innych produktów leczniczych. Zalecane dawki w jednostkach Allergan różnią się od jednostek innych produktów toksyny botulinowej [42].

Jeśli podczas jednego zabiegu używane są różne wielkości fiolek produktu leczniczego BOTOX należy zwrócić uwagę, aby użyć właściwej ilości rozcieńczalnika, w celu otrzymania odpowiedniej liczby jednostek w 0,1 ml. Ilość rozcieńczalnika jest inna dla produktu leczniczego BOTOX 100 jednostek Allergan i BOTOX 200 jednostek Allergan. Każda strzykawka powinna być odpowiednio oznakowana [42].

Do rekonstytucji produktu leczniczego BOTOX należy używać wyłącznie jałowego 0,9% roztworu chlorku sodu do wstrzykiwań, niezawierającego środków konserwujących. Produkt ten jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia, wszelkie pozostałości niewykorzystanego roztworu należy usunąć.

Dawkowanie w przewlekłej migrenie

Zalecana jałowa igła o rozmiarze 30 G, 0,5 cala.

Rozpoznanie chronicznej migreny, a także podanie produktu leczniczego BOTOX powinno odbywać się wyłącznie pod nadzorem lekarza neurologa, specjalisty z zakresu leczenia migreny.

Wstrzyknięcie dokonuje się w mięśnie 7 okolic głowy/szyi, zgodnie z rycinami i tabelą zamieszczoną poniżej. U pacjentów o bardzo grubych mięśniach szyi może zachodzić potrzeba użycia igły 1-calowej. Z wyjątkiem mięśnia podłużnego, do którego produkt leczniczy należy wstrzyknąć w jedno miejsce (w linii środkowej mięśnia), wszystkie mięśnie należy ostrzyknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięśnie po lewej, a drugą połowę w mięśnie po prawej stronie głowy i szyi. Jeśli ból dominuje w określonej okolicy/ach, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach do maksymalnie 3 określonych grup mięśni (potylicznego, skroniowego i czworobocznego); do każdego mięśnia można wstrzyknąć dawkę maksymalną, podaną w poniższej Tabeli 25. Zaleca się powtarzanie leczenia co 12 tygodni [42].

Tabela 25.
Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni [42]

Mięsień głowy/ szyi	Dawka całkowita (liczba miejsc ^a)
Mięsień marszczący brwi ^b	10 jednostek (2 miejsca)
Podłużny	5 jednostek (1 miejsce)
Czołowy	20 jednostek (4 miejsca)
Skroniowy	40 jednostek (8 miejsc) do 50 jednostek (do 10 miejsc)
Potyliczny	30 jednostek (6 miejsc) do 40 jednostek (do 8 miejsc)
Grupa mięśni przykręgosłupowych ^b	20 jednostek (4 miejsca)
Czworoboczny ^b	30 jednostek (6 miejsc) do 50 jednostek (do 10 miejsc)
Całkowity zakres dawkowania	155 jednostek do 195 jednostek 31 do 39 miejsc

a) 1 wstrzyknięcie *im.* = 0,1 ml = 5 jednostek produktu leczniczego BOTOX

b) Dawka wstrzykiwana obustronnie

PRZECIWSKAZANIA

Nadwrażliwość na kompleks neurotoksyny *Clostridium botulinum* typu A lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, zakażenie występujące w miejscu podania [42].

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Ogólne ostrzeżenia dotyczące wszystkich wskazań

Nie należy przekraczać zalecanych dawek ani częstości podawania produktu leczniczego BOTOX® z uwagi na ryzyko przedawkowania, nadmiernego osłabienia mięśni, rozprzestrzeniania się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania oraz powstania przeciwciał neutralizujących. Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu” [42].

Identyfikowalność

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych, należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu [42].

Przewlekła migrena

Nie ustalono skuteczności w profilaktyce bólu głowy u pacjentów z migreną epizodyczną (bóle głowy <15 dni w miesiącu) [42].

INTERAKCJE

Teoretycznie, działanie toksyny botulinowej może być nasilone przez antybiotyki z grupy aminoglikozydów lub spektynomycyny oraz inne leki wpływające na przewodnictwo nerwowomięśniowe (np. leki blokujące przewodnictwo nerwowo-mięśniowe). Skutek podawania różnych serotypów toksyny botulinowej w tym samym czasie oraz w odstępie kilku miesięcy jest nieznany. Nadmierne osłabienie mięśni może ulec nasileniu w wyniku podania innej toksyny botulinowej przed ustąpieniem działania wcześniej wstrzykniętej toksyny. Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji. Nie zostały zgłoszone interakcje o istotnym znaczeniu klinicznym [42].

ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Nie odnotowano zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane przedstawiono w tabeli (Tabela 26) [42].

Tabela 26.
Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego BOTOX® [42]

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, migrena w tym nasilenie migreny, niedowład twarzy
Zaburzenia oka	Opadanie powieki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd, wysypka
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, napięcie mięśni i osłabienie mięśni
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia

WPLYW NA PŁODNOŚĆ, CIĄŻĘ I LAKTACJĘ

Ciaża

Nie ma wystarczających danych na temat bezpieczeństwa stosowania toksyny botulinowej typu A u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały ryzyko uszkodzenia płodu. Potencjalne ryzyko stosowania u kobiet w ciąży nie zostało zbadane. Produkt leczniczy BOTOX® nie powinien być stosowany u kobiet w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym, niestosujących skutecznych metod antykoncepcji, chyba że jest zdecydowanie konieczne [42].

Karmienie piersią

Nie ma informacji, czy BOTOX® przenika do mleka kobiecego. Nie zaleca się stosowania produktu BOTOX® u kobiet karmiących piersią [42].

Płodność

Brak jest wystarczających danych dotyczących wpływu toksyny botulinowej typu A na płodność u kobiet w wieku rozrodczym. Badania na samcach i samicach szczurów wykazały zmniejszenie płodności [42].

WPŁYW NA ZDOLNOŚĆ PROWADZENIA POJAZDÓW I OBSŁUGIWANIA MASZYN

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak produkt leczniczy BOTOX® może powodować astenię, osłabienie mięśni, zawroty głowy oraz zaburzenia widzenia, które mogą zaburzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn [42].

PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AbbVie Sp. z o.o. [42].

DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12 stycznia 2012 [42].

STATUS REFUNDACYJNY W POLSCE

Aktualnie Produkt leczniczy BOTOX® jest refundowany w ramach programów lekowych:

- B.133. Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą,
- B.28. Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy,
- B.30. Leczenie pacjentów pediatrycznych ze spastycznością kończyn z użyciem toksyny botulinowej typu A,
- B.57. Leczenie pacjentów ze spastycznością kończyn z użyciem toksyny botulinowej typu A,
- B.73. Leczenie pacjentów z neurogenną nadreaktywnością wypieracza [66].

STATUS REJESTRACYJNY

Produkt leczniczy BOTOX® 100 j. został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 9 lipca 1996 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 21 maja 2014 r. [42].

9.6. Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. *Best Standard Care*)

Poniżej przedstawiono charakterystykę leków stosowanych w leczeniu doraźnym, uwzględnionych jako element BSC w niniejszej analizie. Do charakterystyki wybrano leki rekomendowane w aktualnych wytycznych polskich jako leki pierwszego wyboru lub posiadające silną mocą zaleceń.

Tabela 27.
Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Kwas acetylosalicylowy [102, 103]				
Bóle o małym lub umiarkowanym nasileniu, gorączka.	Kwas acetylosalicylowy należy do grupy kwasowych niesteroidowych leków przeciwzapalnych o właściwościach przeciwbólowych, przeciwgorączkowych i przeciwzapalnych. Mechanizm jego działania polega na nieodwracalnym hamowaniu cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, a tym samym hamowaniu syntezy prostanoidów oraz tromboksanu A ₂ . Hamując syntezę tromboksanu A ₂ w płytkach krwi, kwas acetylosalicylowy hamuje także agregację płytek krwi.	Jednorazowo od 500 mg do 1000 mg kwasu acetylosalicylowego (tj. od 1 do 2 tabletek). W razie konieczności, dawka jednorazowa może być powtarzana co 4 do 8 godzin. Nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej, która wynosi 4000 mg kwasu acetylosalicylowego (tj. 8 tabletek).	Często: bóle żołądka i brzucha, zgaga, niestrawność, szumy uszne będące zazwyczaj objawami przedawkowania.	Brak finansowania ze środków publicznych [66].
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Ibuprofen [104]				
Bóle różnego pochodzenia o nasileniu słabym do umiarkowanego: • bóle głowy (w tym także migreny)	Produkt leczniczy należy do niesteroidowych leków przeciwzapalnych z grupy fenylopropionowych pochodnych kwasu arylokarboksylowego. Działa przeciwzapalnie, przeciwbólowo i przeciwgorączkowo.	Dawkowanie w bólach migrenowych powinno być następujące: 400 mg (2 kapsułki) podawane w pojedynczej dawce, jeżeli to konieczne 400 mg podawane w odstępach co 4 do 6	Często: zgaga, bóle brzucha, nudności, wymioty, wzdęcia z oddawaniem gazów, biegunka, zaparcia i niewielkie krwawienia z przewodu pokarmowego, mogące	Ibuprofen Hasco (Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCO-LEK S.A.): 22.02.2011 r. [66]

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
• bóle zębów • bóle mięśniowe, stawowe i kostne • bóle po urazach • nerwobóle • bóle towarzyszące przeziębieniu i grypie. Bolesne miesiączkowanie. Stany gorączkowe różnego pochodzenia (między innymi w przebiegu grypy, przeziębienia lub innych chorób zakaźnych). Objawowe leczenie choroby zwyrodnieniowej stawów i reumatoidalnego zapalenia stawów (w tym młodzieńczego reumatoidalnego zapalenia stawów).	Mechanizm działania ibuprofenu, podobnie jak innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych, polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn i w mniejszym stopniu – tromboksanu i prostacyklin - poprzez hamowanie aktywności enzymu cyklooksygenazy. Ibuprofen wykazuje także zdolność odwracalnego zahamowania agregacji płytek krwi.	godzin. Maksymalna dawka dobową nie powinna przekroczyć 1200 mg.	przewodzą w wyjątkowych przypadkach do niedokrwistości	
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Diklofenak [105]				
Objawowe leczenie ostrego bólu o nasileniu łagodnym do umiarkowanego.	Diklofenak potasowy, jest substancją niesteroidową o właściwościach przeciwzapalnych, przeciwbólowych i przeciwgorączkowych. Doświadczalnie wykazano, że w mechanizmie działania produktu leczniczego istotne znaczenie ma hamowanie syntezy prostaglandyn, które odgrywają zasadniczą rolę w procesie zapalnym, bólu i gorączce. Diklofenak hamuje także agregację płytek.	Jedna tabletkę powlekana co 4 do 6 godzin. Nie należy stosować dawki większej niż 75 mg (3 tabletki) w ciągu doby.	Często: ból głowy, zawroty głowy, nudności, wymioty, biegunka, ból brzucha, niestrawność, wzdęcia, anoreksja, podwyższona aktywność aminotransferaz, wysypka.	Brak finansowania ze środków publicznych w bólach głowy [66].

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ): Naproksen [106]				
Naproxen jako lek przeciwzapalny, przeciwbólowy i przeciwgorączkowy stosowany jest w następujących wskazaniach: • reumatoidalne zapalenie stawów; • młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów; • choroba zwyrodnieniowa stawów; • zesztywniające zapalenie stawów kręgosłupa; • ostry napad dny moczanowej; • ostre bóle mięśniowo-stawowe; • bóle różnego pochodzenia o umiarkowanym nasileniu, w tym bóle menstruacyjne, bóle głowy, bóle zębów, bóle pooperacyjne; • stany gorączkowe.	Naproksen jest niesteroidowym lekiem przeciwzapalnym o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. Mechanizm działania naproksenu polega na hamowaniu syntezy prostaglandyn.	Ostre bóle mięśniowo-stawowe, bóle menstruacyjne, bóle różnego pochodzenia o umiarkowanym nasileniu, stany gorączkowe: Dawka początkowa wynosi 500 mg, a następnie 250 mg co 6 do 8 godzin. Maksymalna dawka dobową wynosi 1250 mg.	Często: niestrawność, zgaga, nudności, bóle brzucha, zawroty głowy, bóle głowy, uczucie pustki w głowie.	Anapran (Adamed Pharma S.A.)/ 30.03.1992 r. [66]
Paracetamol [107]				
Bóle o różnej etiologii: głowy (w tym napięciowe bóle głowy), menstruacyjne, zębów, mięśni, kostno-stawowe, gardła, nerwobóle oraz gorączka, np. w przebiegu grypie.	Paracetamol to pochodna fenacetyny o działaniu przeciwbólowym i przeciwgorączkowym. W wyniku hamowania cyklooksygenazy kwasu arachidonowego, zapobiega tworzeniu się prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Skutkiem tego oddziaływania jest spadek wrażliwości na działanie takich mediatorów, jak kininy i serotonina, co zaznacza się podwyższeniem progu bólowego. Działanie przeciwbólowe	Dorośli: 1-2 tabletki powlekane (500-1000 mg paracetamolu), w razie konieczności 3-4 razy na dobę (maksymalnie 8 tabletek powlekanych w ciągu doby, czyli 4 g paracetamolu na dobę). Należy przestrzegać co najmniej 4 godzinnego odstępu między kolejnymi dawkami.	Brak działań niepożądanych występujących bardzo często lub często.	Brak finansowania preparatu jednoskładnikowego ze środków publicznych [66].

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
	paracetamolu zbliżone jest do działania NLPZ, jednak paracetamol w odróżnieniu od leków tej grupy, nie hamuje obwodowo syntezy prostaglandyn. Dlatego nie działa przeciwzapalnie i nie wywołuje typowych dla NLPZ działań niepożądanych. Paracetamol nie wpływa na agregację płytek krwi.			
Tryptany: Sumatryptan [108]				
Tabletki sumatryptanu są wskazane w doraźnym leczeniu napadów migreny, z aurą lub bez aury.	Sumatryptan jest swoistym i selektywnym agonistą receptorów serotoninowych 5-HT ₁ (5-HT _{1D}) i nie wpływa na inne podtypy receptorów serotoninowych (5-HT ₂ do 5-HT ₇). Naczyniowy receptor 5-HT _{1D} występuje głównie w naczyniach krwionośnych czaszki i pośredniczy w ich zwężeniu. U zwierząt sumatryptan w sposób wybiórczy powoduje zwężenie tętnic szyjnych. Tętnice szyjne dostarczają krew do tkanek zewnątrz- i wewnątrzczaszkowych, takich jak opony mózgowie, a rozszerzenie i (lub) powstawanie obrzęku tych naczyń uważane jest za podstawowy mechanizm rozwoju migreny u człowieka. Sumatryptan hamuje ponadto aktywność nerwu trójdzielnego. Oba te mechanizmy (skurcz naczyń czaszkowych i hamowanie aktywności nerwu trójdzielnego) mogą przyczyniać się do działania przeciwmigrenowego sumatryptanu u ludzi.	Sumatryptan należy przyjąć możliwie jak najwcześniej, po wystąpieniu bólu migrenowego. Pojedyncza dawka 50 mg jest zalecaną dawką doustną dla osób dorosłych. U niektórych pacjentów konieczne może być zastosowanie dawki 100 mg. Jeśli pacjent nie reaguje na pierwszą dawkę sumatryptanu, nie należy podawać następnej dawki podczas tego samego napadu migreny. W takich przypadkach napad migreny można leczyć paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. W razie ustąpienia objawów po zażyciu pierwszej dawki, a następnie ich nawrotu, w ciągu następnych 24 godzin można zastosować 1 lub 2 dodatkowe dawki, pod warunkiem, że odstęp pomiędzy dawkami będzie wynosił co najmniej 2 godziny, a dawka łączna nie będzie większa niż 300 mg.	Często: dzwonienie w uszach, zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia w tym parestezie i niedoczulica, przejściowe zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, występujące wkrótce po podaniu produktu, nagle zaczerwienienie, duszność, uczucie ciężkości (zwykle przejściowe, może być nasilone i może dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła), bóle mięśniowe, ból, uczucie gorąca lub zimna, ucisk lub zaciskanie (zwykle przejściowe, mogą być nasilone i mogą dotyczyć dowolnej części ciała, w tym klatki piersiowej i gardła), uczucie osłabienia, zmęczenie (oba objawy są zwykle łagodne lub umiarkowane i przemijające); u niektórych pacjentów występują nudności i wymioty, ale nie jest jasne, czy są zależne od sumatryptanu, czy od choroby podstawowej.	Brak finansowania ze środków publicznych [66].
Tryptany: Zolmitryptan [109]				
Doraźne leczenie bólu migrenowego, z aurą lub bez aury u osób dorosłych w wieku 18 lat i starszych.	Zolmitryptan jest selektywnym agonistą naczyniowych receptorów 5HT _{1B/1D} , które są odpowiedzialne za skurcz naczyń. Zolmitryptan wykazuje duże powinowactwo do ludzkich rekombinowanych receptorów 5HT _{1B} i 5HT _{1D}	Zalecana dawka zolmitryptanu w leczeniu napadu bólu migrenowego wynosi 2,5 mg. Zaleca się, aby zolmitryptan zażyć jak najszybciej po wystąpieniu migrenowego bólu głowy,	Często: nieprawidłowości lub zaburzenia czucia, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, ból głowy, przeczulica, parestezja, senność, uczucie gorąca, kołatanie serca, bóle	Brak finansowania ze środków publicznych [66].

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
	oraz umiarkowane do receptorów 5HT_{1A}. Zolmitryptan nie wykazuje znaczącego powinowactwa lub farmakologicznej aktywności w stosunku do innych podtypów receptorów 5HT (5HT₂, 5HT₃, 5HT₄) lub do receptorów adrenergicznych, histaminowych, muskarynowych i dopaminergicznych.	ale jest on także skuteczny, jeżeli zostanie zastosowany w późniejszym czasie. Jeśli w ciągu 24 godzin od zażycia początkowej dawki wystąpi nawrót objawów, można zastosować drugą dawkę leku. Jeśli występuje konieczność podania drugiej dawki, nie należy jej stosować wcześniej niż po dwóch godzinach od zażycia pierwszej dawki. Jeśli u pacjenta nie wystąpiła odpowiedź po podaniu pierwszej dawki, jest mało prawdopodobne, żeby kolejna dawka była skuteczna w tym samym napadzie. Jeżeli pacjent nie odczuje ulgi po przyjęciu leku w dawce 2,5 mg, kolejne napady można leczyć podając zolmitryptan w dawkach 5 mg. Całkowita dawka dobową nie powinna przekroczyć 10 mg. W ciągu 24 godzin można przyjąć nie więcej niż 2 dawki zolmitryptanu.	brzucha, nudności, wymioty, suchość w jamie ustnej, dysfagia, osłabienie siły mięśni, ból mięśni, astenia, ociążałość, sztywność, ból lub ucisk w gardle, szyi, kończynach lub klatce piersiowej.	
Tryptany: Almotryptan [110]				
Doraźne leczenie bólu głowy w napadach migreny z aurą lub bez aury.	Almotryptan jest selektywnym agonistą receptorów 5-HT_{1B} i 5-HT_{1D}. Receptory te pośredniczą w skurczu pewnych naczyń czaszkowych, co wykazano w badaniach na wyizolowanych preparatach tkanek człowieka. Almotryptan działa także na układ trójdzielno-naczyniowy, hamując ucieczkę białek osocza poza naczynia opony twardej po stymulacji zwoju trójdzielnego, co stanowi cechę zapalenia neuronów, które, jak się wydaje, jest związane z patofizjologią migreny. Almotryptan nie ma znaczącego wpływu na inne podtypy receptora 5-HT i nie ma znaczącego powinowactwa do miejsc wiązania adrenaliny, adenozyliny, angiotensyny, dopaminy, endoteliny czy tachykininy.	Zalecana dawka to jedna tabletką zawierającą 12,5 mg almotryptanu. Druga dawka może być przyjęta w razie ponownego wystąpienia objawów w ciągu 24 godzin. Tę drugą dawkę można przyjąć pod warunkiem, że od przyjęcia poprzedniej dawki upłynęły co najmniej dwie godziny. W kontrolowanych badaniach nie oceniano skuteczności drugiej dawki w leczeniu tego samego napadu, jeżeli pierwsza dawka okazała się nieskuteczna. W związku z tym, jeżeli pacjent nie zareaguje na pierwszą dawkę, nie należy przyjmować drugiej dawki podczas tego samego napadu.	Często: zawroty głowy, senność, nudności, wymioty, zmęczenie.	Brak finansowania ze środków publicznych [66].

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
		Maksymalna zalecana dawka to dwie dawki (tabletki) w ciągu 24 godzin.		
		Tryptany: Eletryptan [111]		
Leczenie ostrego napadu migrenowego bólu głowy z aurą lub bez aury.	Eletryptan jest selektywnym agonistą naczyniowego receptora 5-HT_{1B} i neuronalnego receptora 5-HT_{1D}. Wykazuje także duże powinowactwo do receptora 5-HT_{1F}, co może mieć istotne znaczenie dla mechanizmu działania leku – zmniejszania nasilenia bólu migrenowego. Eletryptan wykazuje umiarkowane powinowactwo do ludzkich rekombinowanych receptorów: 5-HT_{1A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{1E} oraz 5-HT₇. W badaniach wykazano, że eletryptan hamuje zapalenie neurogenne opony twardej u zwierząt. Zarówno działanie eletryptanu polegające na obkurczaniu wewnątrzczaszkowych naczyń krwionośnych, jak i na hamowaniu neurogennego stanu zapalnego mogą przyczyniać się do skuteczności przeciwmigrenowej tego leku u człowieka.	Tabletki należy przyjąć jak najszybciej po wystąpieniu napadu migreny, choć skutecznie działają także po przyjęciu później. Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg. Jeśli migrenowy ból głowy powróci w ciągu 24 godzin mimo początkowo skutecznego działania leku, wykazano, że dodatkowa dawka produktu leczniczego (taka sama jak pierwsza) może być skuteczna w leczeniu tego nawrotu. Jeżeli wskazane jest przyjęcie drugiej dawki, to nie należy jej przyjmować przed upływem 2 godzin od przyjęcia pierwszej dawki. Jeżeli pacjent nie odczuwa poprawy w ciągu 2 godzin po przyjęciu pierwszej dawki produktu, to nie powinien przyjmować drugiej dawki do leczenia tego samego napadu. U pacjentów, u których nie uzyskano zadowalającej skuteczności po podaniu leku w dawce wynoszącej 40 mg (w przypadku dobrej tolerancji i braku odpowiedzi na leczenie w 2 z 3 napadów), dawka 80 mg (2 x 40 mg) może być skuteczna podczas kolejnych napadów migreny. Kolejnej dawki 80 mg nie należy przyjmować w ciągu 24 godzin od momentu przyjęcia pierwszej dawki. Maksymalna dawka dobową nie powinna być większa niż 80 mg	Często: zapalenie gardła i nieżyt nosa, senność, ból głowy, zawroty głowy, mrowienie lub zaburzenia czucia, wzmożone napięcie mięśniowe, niedoczulica, nużliwość mięśni, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, kołatanie serca, częstoskurcz, nagle zaczerwienienie twarzy, zapalenie gardła, ucisk w gardle, ból brzucha, nudności, suchość w jamie ustnej, niestrawność, nadmierne pocenie się, ból pleców, bóle mięśni, uczucie ciepła, osłabienie, objawy ze strony klatki piersiowej (ból, uczucie ściskania, uczucie ucisku), dreszcze oraz ból.	Brak finansowania ze środków publicznych [66].
		Leki przeciwwymiotne o działaniu prokinetycznym: Metoklopramid [112]		

Wskazania do stosowania	Mechanizm działania	Dawkowanie	Działania niepożądane występujące bardzo często lub często	Status rejestracyjny i podmiot odpowiedzialny produktów finansowanych ze środków publicznych w Polsce / data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
Zapobieganie opóźnionym nudnościom i wymiotom po chemioterapii; Zapobieganie nudnościom i wymiotom związanym z radioterapią; Objawowe leczenie nudności i wymiotów, w tym nudności i wymiotów związanych z ostrym napadem migreny. Metoklopramid może być stosowany w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwbólowymi w celu zwiększenia wchłaniania leków przeciwbólowych w ostrych napadach migreny.	Metoklopramid jest antagonistą receptorów dopaminowych. Działa również antagonistycznie na receptory 5-HT₃ i słabo pobudza zwoje. Blokuje on presynaptyczne receptory dopaminowe i ułatwia uwalnianie acetylocholiny z cholinergicznym motoneuronów w ścianie jelit, która działa na receptory muskarynowe M₂ w komórkach mięśni gładkich przewodu pokarmowego, indukując skurcz. Zwiększa napięcie mięśni gładkich, siłę ruchów propulsyjnych oraz przyspiesza opróżnianie żołądka. Ponadto poprawia się koordynacja czynności odzwiermiaka z rozluźnieniem proksymalnego odcinka dwunastnicy. Pobudza on również motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego. Zwiększa napięcie spoczynkowe dolnego zwieracza przełyku. Metoklopramid przenika przez barierę krew – mózg, wywierając na OUN działanie typowe dla blokady receptora dopaminowego. Działa uspokajająco i przeciwwymiotnie, hamuje nudności.	Zalecana dawka pojedyncza wynosi 10 mg, powtarzana do trzech razy na dobę. Maksymalna zalecana dawka dobową wynosi 30 mg lub 0,5 mg/kg mc. Maksymalny zalecany czas trwania leczenia wynosi 5 dni. Należy przestrzegać co najmniej sześciogodzinnego odstępu pomiędzy podaniem kolejnych dawek, nawet w przypadku wystąpienia wymiotów i odrzucenia dawki.	Bardzo często: senność. Często: depresja, zaburzenia pozapiramidowe (szczególnie u dzieci i młodzieży i (lub) w razie przekroczenia zalecanej dawki, nawet po podaniu pojedynczej dawki), objawy choroby Parkinsona, akatyzja, niepokój, zmęczenie, znużenie, spadek ciśnienia tętniczego, biegunka, astenia.	Brak finansowania ze środków publicznych [66].
Leki przeciwwymiotne o działaniu prokinetycznym: Prochlorperazyna [113]				
Zapobieganie oraz leczenie nudności i wymiotów, zawroty głowy w zespole Meniere'a i w zapaleniu błędnika. Krótkotrwale, wspomagające leczenie lęku.	Prochlorperazyna jest piperazynową pochodną fenotiazyny i silnym neuroleptykiem. Ma silne działanie przeciwwymiotne. Działanie psychodepresyjne i przeciwpsychotyczne prochlorperazyny polega na blokowaniu receptorów dopaminergicznych D₂ w ośrodkach podkorowych mózgu, w podwzgórzu oraz w układzie limbicznym. Działanie przeciwwymiotne prochlorperazyny jest związane z hamowaniem chemoreceptorów w pniu mózgu oraz z hamowaniem czynności nerwu błędnego w przewodzie pokarmowym.	W zapobieganiu nudnościom i wymiotom - 5 do 10 mg 2 lub 3 razy na dobę; w leczeniu nudności i wymiotów - na początku 20 mg; w razie konieczności po upływie 2 godzin dodatkowo 10 mg.	Brak działań niepożądanych występujących bardzo często lub często.	Brak finansowania ze środków publicznych [66].

Bibliografia

1. Barbanti P, Egeo G, Pistoia F, Aurilia C, Scatena P, Rinalduzzi S, Strumia S, Salerno A, Frediani F, Galli A, Autunno M, Di Clemente L, Zucco M, Albanese M, Bono F, et al. (2025) GIANT: a prospective, multicenter, real-world study on the effectiveness, safety, and tolerability of atogepant in migraine patients with multiple therapeutic failures. *J Headache Pain* 26(1):122.
2. Barbanti P, Egeo G, Doretti A, Pistoia F, Rinalduzzi S, Strumia S, Aurilia C, Scatena P, Autunno M, Salerno A, Galli A, Altavilla R, Messina S, Zanferrari C, Bruno P, et al. (2026) Responders and super-responders to atogepant after 24 weeks of treatment in migraine: real-world evidence from the GIANT-2 study. *J Headache Pain* 27(68):1–12.
3. Russo A, Silvestro M, Finkelstein I, Seabi D, Ahlden A, Aamodt AH, Caronna E, Pozo-Rosich P, Tronvik E, Sundal C. (2025) Effectiveness and tolerability of atogepant as preventive treatment in resistant individuals with chronic migraine: Six-month real-world evidence. *Cephalalgia* 45(8):03331024251370608.
4. Muñoz-Vendrell A, Campoy-Díaz S, Valín-Villanueva P, Casas-Limón J, Fernández-Lázaro I, González-García N, Santos-Lasaosa S, González Osorio Y, Gonzalez-Martinez A, Campdelacreu J, Portocarrero-Sánchez L, Cano Sánchez LM, García Sánchez SM, Pérez-de-la-parte A, Morollón Sánchez-Mateos N, et al. (2026) Atogepant after anti-CGRP monoclonal antibodies failure in migraine: a multicenter real-world study of effectiveness, safety, persistence and predictors of response. *J Headache Pain* 27:2.
5. Vernieri F, Iannone LF, Lo Castro F, Sebastianelli G, De Santis F, Corrado M, Marcosano M, Ornello R, Grazzi L, Montisano DA, De Cesaris F, Munafò A, Fofi L, Doretti A, Vaghi G, et al. (2025) Effectiveness and tolerability of atogepant in the prevention of migraine: A real life, prospective, multicentric study (the STAR study). *Cephalalgia* 45(4):03331024251335927.
6. Lipton RB, Gandhi P, Myers K, Bussberg C, Stokes J, Nahas SJ. (2025) Patient preferences for the preventive treatment of episodic migraine in the United States: A discrete-choice experiment. *Headache* 65(9):1541–1553.
7. Różniecki J., Bodzioch M. Bóle głowy *Interna Szczeklika - mały podręcznik 2023/24* 2024.
8. IHS. (2018) Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia* 38(1):1–211.
9. Rejestry e-Zdrowia. Rejestr Systemów Kodowania. ICD-11 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/element/1336990680/code/8A80.2> (3.2.2026).
10. Projekt ICD-11 | Centrum e-Zdrowia. Dostęp: <http://www.cez.gov.pl/pl/page/projekt-icd-11> (3.2.2026).
11. WHO. (2019) International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision. Dostęp: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G43> (3.2.2026).
12. WHO. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics. Dostęp: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f669367341> (3.2.2026).
13. Cutrer F. (2024) Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of migraine in adults. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis-of-migraine-in-adults> (3.2.2026).
14. Stępień A. (2020) Migrena – od patofizjologii do terapii. *Neurologia po dyplomie* Dostęp: <https://podyplopie.pl/neurologia/34104,migrena-od-patofizjologii-do-terapii> (3.2.2026).
15. Woroń J. (2020) Receptor CGRP i jego rola w farmakoterapii migreny. *CGRP receptor and its role in the pharmacotherapy of migraine*. 20(3):11–14.
16. Peroutka S. (2014) What turns on a migraine? A systematic review of migraine precipitating factors. *Current pain and headache reports* 18(10):454.
17. Stępień A, Kozubski W, Różniecki J, Domitrz I. (2024) Migraine treatment – updated recommendations 2024 –development of the Expert Group of the Headache Section of the Polish Neurological Society and the Polish Society for the Study of Pain. *BÓL* 25(1):1–25.
18. Stępień A, Kozubski W, Różniecki J, Domitrz I. (2020) Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. *Ból* 21(2):11–30.
19. Stępień A. (2016) Migrena. *Neurologia* III:329–348.
20. Szczeklik A, Gajewski P. Migrena, Migrena Przewlekła. *Interna Szczeklika 2025, Medycyna Praktyczna*.
21. Garza I, Schwedt TJ. (2026) Chronic migraine. UpToDate Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/chronic-migraine> (2.2.2026).

22. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych Narodowy Instytut Zdrowia - Państwowy Zakład Higieny Pracy. (2019) Społeczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Dostęp: <https://www.pzh.gov.pl/wp-content/uploads/2019/10/RAPORT-MIGRENA-www.pdf> (3.2.2026).
23. Battista S, Lazzaretti A, Coppola I, Falsiroli Maistrello L, Rania N, Testa M. (2023) Living with migraine: A meta-synthesis of qualitative studies. *Front. Psychol.* 14:1129926.
24. Husøy AK, Xu YY, Steinmetz JD, Aalipour MA, Aalruz H, Abdulah DM, Aboagye RG, Abtahi D, Rumeileh SA, Aburuz S, Adnani QES, Adonteng-Kissi O, Affinito G, Ahmad D, Ahmadi NS, et al. (2025) Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet Neurology* 24(12):1005–1015.
25. Hay SI, Ong KL, Santomauro DF, A B, Aalipour MA, Aalruz H, Ababneh HS, Abaraogu UO, Abate BB, Abbafati C, Abbas N, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, ElHafeez SA, Abdalla AN, et al. (2025) Burden of 375 diseases and injuries, risk-attributable burden of 88 risk factors, and healthy life expectancy in 204 countries and territories, including 660 subnational locations, 1990–2023: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. *The Lancet* 406(10513):1873–1922.
26. Wijeratne T, Oh J, Kim S, Yim Y, Kim MS, Shin JI, Oh Y-S, Jung R, Kim YS, Smith L, Aalruz H, Abd-Rabu R, Abdulah DM, Aboagye RG, Abolmaali M, et al. (2025) Global, regional, and national burden of headache disorders, 1990–2021, with forecasts to 2050: A Global Burden of Disease study 2021. *Cell Reports Medicine* 6(10):102348.
27. IHME. (2026) Migraine - Level 4 cause. *The Lancet* (28.1.2026).
28. Ministerstwo Zdrowia. (2025) Mapy potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026. Absencje chorobowe. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/absencje-chorobowe/> (3.2.2026).
29. Waliszewska-Prosół M, Straburzyński M, Czapińska-Ciepiela EK, Nowaczewska M, Gryglas-Dworak A, Budrewicz S. (2023) Migraine symptoms, healthcare resources utilization and disease burden in a large Polish migraine cohort. *The Journal of Headache and Pain* 24(1):40.
30. Eltrafi A, Shrestha S, Ahmed A, Mistry H, Paudyal V, Khanal S. (2023) Economic burden of chronic migraine in OECD countries: a systematic review. *Health Econ Rev* 13(1):43.
31. Adams AM, Serrano D, Buse DC, Reed ML, Marske V, Fanning KM, Lipton RB. (2015) The impact of chronic migraine: The Chronic Migraine Epidemiology and Outcomes (CaMEO) Study methods and baseline results. *Cephalalgia* 35(7):563–578.
32. Diener H-C, Limmroth V. (2004) Medication-overuse headache: a worldwide problem. *The Lancet Neurology* 3(8):475–483.
33. Ivan Garza, Todd J Schwedt. (2025) Medication overuse headache: Etiology, clinical features, and diagnosis. UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/medication-overuse-headache-etiology-clinical-features-and-diagnosis?> (31.3.2026).
34. Domitrz I, Kozubski W. (2019) Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. *Pol. Przegl. Neurol.* 15(B):1–18.
35. Stewart WF, Lipton RB, Kolodner KB, Sawyer J, Lee C, Liberman JN. (2000) Validity of the Migraine Disability Assessment (MIDAS) score in comparison to a diary-based measure in a population sample of migraine sufferers. *Pain* 88(1):41–52.
36. Lundqvist C, Benth J, Grande R, Aaseth K, Russell M. (2009) A Vertical VAS is a Valid Instrument for Monitoring Headache Pain Intensity. *Cephalalgia* 29(10):1034–1041.
37. Rendas-Baum R, Yang M, Varon SF, Bloudek LM, DeGryse RE, Kosinski M. (2014) Validation of the Headache Impact Test (HIT-6) in patients with chronic migraine. *Health and Quality of Life Outcomes* 12(1):117.
38. Rendas-Baum R, Bloudek LM, Maglinte GA, Varon SF. (2013) The psychometric properties of the Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire version 2.1 (MSQ) in chronic migraine patients. *Qual Life Res* 22(5):1123–1133.
39. Schwedt TJ, Garza I. (2026) Acute treatment of migraine in adults. UpToDate. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/acute-treatment-of-migraine-in-adults> (3.2.2026).
40. Bigal ME, Lipton RB. (2009) Overuse of acute migraine medications and migraine chronification. *Current Science Inc* 13(4):301–307.
41. Boczarska-Jedynak M, Sławek J. (2017) Praktyczne aspekty leczenia migreny przewlekłej toksyną botulinową typu A. *Polski Przegląd Neurologiczny* 13(4):189–198.
42. URPL. Charakterystyka Produktu Leczniczego BOTOX (Toksyna botulinowa typu A). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/20166/characteristic> (3.2.2026).
43. Al-Hassany L, Goadsby PJ, Danser AHJ, MaassenVanDenBrink A. (2022) Calcitonin gene-related peptide-targeting drugs for migraine: how pharmacology might inform treatment decisions. *Lancet Neurol* 21(3):284–294.
44. Sacco S, Amin FM, Ashina M, Bendtsen L, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Katsarava Z, MaassenVanDenBrink A, Martelletti P, Mitsikostas D-D, Ornello R, Reuter U, Sanchez-del-Rio M, Sinclair AJ, Terwindt G, et al. (2022)

- European Headache Federation guideline on the use of monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene related peptide pathway for migraine prevention – 2022 update. *The Journal of Headache and Pain* 23(1):67.
45. Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A, The American Headache Society. (2024) Calcitonin gene-related peptide-targeting therapies are a first-line option for the prevention of migraine: An American Headache Society position statement update. *Headache* 64(4):333–341.
 46. Global Burden of Disease Study 2023 (GBD 2023) Years Lived with Disability, Disability-Adjusted Life Years, Healthy Life Expectancy, and Risk-Attributable Burden 1990-2023 | GHDx. Dostęp: <https://ghdx.healthdata.org/record/ihme-data/gbd-2023-yld-daly-hale-risk-1990-2023> (29.1.2026).
 47. GBD Compare. Dostęp: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare> (30.1.2026).
 48. Burch RC, Buse DC, Lipton RB. (2019) Migraine: Epidemiology, Burden, and Comorbidity. *Neurol Clin* 37(4):631–649.
 49. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, Lipton RB. (2012) Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache* 52(10):1456–1470.
 50. American Migraine Foundation. (2019) The Facts About Migraine. Dostęp: <https://americanmigrainefoundation.org/resource-library/migraine-facts/> (3.2.2026).
 51. Domitrz I, Karaszewski B, Stepień A. (2024) Real-world treatment chronic migraine in Poland. *Arch Med Sci* 20 (6):2082–2084.
 52. Woźniak S, Wiczorkowski R, Czekalska A. (2021) Stan zdrowia ludności Polski w 2019 r. Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Społecznych Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/stan-zdrowia-ludnosci-polski-w-2019-r-,26,1.html>.
 53. Domitrz I, Chądzyński PR. (2025) Characterization of migraine aura: a study of a population at a single Polish headache treatment centre. *Adv Psychiatry Neurol* 34(2):87–92.
 54. Boczarska-Jedynak M, Waliszewska-Prosół M, Roźniecki J, Straburzyński M, Bott-Karoń M, Nowaczewska M, Rościszewska-Żukowska I, Świat M, Łukasik M. (2026) Leczenie pierwotnych bólów głowy — rekomendacje Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy. Część I: Migrena. *Polski Przegląd Neurologiczny* 22(0):e03126015.
 55. Diener HC, Förderreuther S, Kropp P, Reuter U. (2025) Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. DGN/ DMKG Dostęp: https://www.dgn.org/cms-content/030057_LL_Migra%CC%88ne_2025_V7.1_1762431954309.pdf (5.8.2026).
 56. Steiner TJ, Jensen R, Katsarava Z, Linde M, MacGregor EA, Osipova V, Paemeleire K, Olesen J, Peters M, Martelletti P. (2019) Aids to management of headache disorders in primary care (2nd edition). *The Journal of Headache and Pain* 20(1):57.
 57. Puledda F, Sacco S, Diener H-C, Ashina M, Al-Khazali HM, Ashina S, Burstein R, Liebler E, Cipriani A, Chu MK, Cocores A, Dodd-Glover F, Ekizoglu E, Garcia-Azorin D, Göbel CH, et al. (2024) International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia* 44(9):03331024241269735.
 58. Medrea I, Cooper P, Langman M, Sandoe CH, Amoozegar F, Hussain WM, Bradi AC, Dawe J, Guay M, Perreault F, Reid S, Todd C, Skidmore B, Christie SN. (2025) Updated Canadian Headache Society Migraine Prevention Guideline with Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Neurol Sci* 52(3):450–472.
 59. NICE. (2025) Headaches in over 12s: diagnosis and management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg150/resources/headaches-in-over-12s-diagnosis-and-management-pdf-35109624582853> (3.2.2026).
 60. NICE. (2024) Atogepant for preventing migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta973/resources/atogepant-for-preventing-migraine-pdf-82615848254917> (3.2.2026).
 61. NICE. (2023) Eptinezumab for preventing migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta871/resources/eptinezumab-for-preventing-migraine-pdf-82613668113349> (3.2.2026).
 62. NICE. (2022) Fremanezumab for preventing migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta764/resources/fremanezumab-for-preventing-migraine-pdf-82611435903685> (3.2.2026).
 63. NICE. (2021) Erenumab for preventing migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta682/resources/erenumab-for-preventing-migraine-pdf-82609376694469> (3.2.2026).
 64. NICE. (2020) Galcanezumab for preventing migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta659/resources/galcanezumab-for-preventing-migraine-pdf-82609207053253> (3.2.2026).
 65. NICE. (2012) Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta260/resources/botulinum-toxin-typea-for-the-prevention-of-headaches-in-adults-with-chronic-migraine-pdf-82600545273541> (3.2.2026).

66. Ministerstwo Zdrowia. (2026) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-marca-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2026-r> (30.3.2026).
67. Ikarpro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/> (2.2.2026).
68. SMC. (2023) Product update SMC2599. Atogepant tablets (Aquipta®). Dostęp: <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/7867/atogepant-aquipta-abb-final-sept-2023-for-website.pdf> (3.2.2026).
69. HAS. (2024) AQUIPTA (atogépan) - Migraine. Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3483609/fr/aquipta-atogepant-migraine (3.2.2026).
70. CADTH. (2024) CADTH Reimbursement Recommendation for Atogepant (Qulipta) for the prevention of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0817_Final_Recommendation.pdf (3.2.2026).
71. Aquipta ingår i högkostnadsskyddet med begränsning - Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket TLV. text, Dostęp: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2023-12-15-aquipta-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning.html> (17.4.2026).
72. NCPE. (2025) Atogepant (Aquipta®). HTA ID: 23039 | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <https://www.ncpe.ie/atogepant-aquipta-hta-id-23039/> (20.8.2026).
73. Ministerie van Volksgezondheid W en S. (2024) Advies - vergoed atogepant (Aquipta®) voor de behandeling van migraine | Zorginstituut Nederland. webpagina, Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Dostęp: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2024/10/23/gvs-advies-atogepant-aquipta-voor-de-behandeling-van-migraine> (20.8.2026).
74. Ministerio de Sanidad. (2024) Acuerdos de la comision interministerial de precios de los medicamentos. Sesión 245 de 20 de marzo de 2024. Dostęp: https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_245.pdf (18.8.2026).
75. Infarmed. (2024) Aquipta (atogepant) | Relatório de avaliação de financiamento público disponível na Infomed | Deferimento - Notícias. Dostęp: <https://afp.com.pt/aquipta-atogepant-relatorio-de-avaliacao-de-financiamento-publico-disponivel-na-infomed-deferimento-noticias/> (20.8.2026).
76. Infarmed. (2024) Relatório de avaliação de financiamento público de Aquipta (atogepant). v.1.0. Dostęp: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/institucional/documentacao_e_informacao?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&_101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_returnToFullPageURL=%2Fweb%2Finfarmed%2Finstitucional%2Fdocumentacao_e_informacao&_101_assetEntryId=10668834&_101_type=document&inheritRedirect=false (18.8.2026).
77. Medicinrådet. (2025) Medicinrådets lægemiddelrekommendation for sekundærsektoren vedr. lægemidler til kronisk migræne. Dostęp: <https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommendationer/kronisk-migraene> (18.8.2026).
78. AOTMiT. (2025) 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 leczenia pacjentów dorosłych z lekooporną migreną przewlekłą. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/137/REK/Rekomendacja%20Aquipta%20155_2025.pdf (30.1.2026).
79. PBAC. (2023) Public Summary Document - July 2023 PBAC Meeting - Atogepant. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2023-07/files/atogepant-psd-july-2023.pdf> (3.2.2026).
80. IQWiG. (2025) Atogepant (migraine) - benefit assessment according to §35a Social Code Book V. Dostęp: <https://www.iqwig.de/en/projects/a25-38.html> (3.2.2026).
81. (2025) Nutzenbewertung von Arzneimitteln | G-BA. Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1189/> (3.2.2026).
82. Ministerstwo Zdrowia. Mapy potrzeb zdrowotnych. Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/> (2.2.2026).
83. Statystyka NFZ - Statystyka leki - Programy Lekowe. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/DrugPrograms?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2018-01&S.DateTo=2022-12&S.DrugProgram=LEKI+W+PROGRAMIE+LEKOWYM+-+PROFILAKTYCZNE+LECZENIE+CHORYCH+NA+MIGREN%C4%98+PRZEWLEK%C5%81%C4%84&S.ActiveSubstance=&S.AgeGroup=&S.Gender=> (15.11.2023).
84. Ministerstwo Zdrowia. (2026) Mapy potrzeb zdrowotnych na lata 2022-2026. Programy lekowe. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/programy-lekowe/> (20.4.2026).

85. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dziennik Ustaw Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/refundacja-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-17712396>.
86. Marszałek Sejmu. (2026) Ustawa z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/zawody-lekarza-i-lekarza-dentysty-16798282>.
87. EMA. ChPL Ajovy (Fremanezumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf (2.2.2026).
88. EMA. ChPL Aimovig (Erenumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pl.pdf (2.2.2026).
89. EMA. ChPL Vyepti (Eptinezumab). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vyepti-epar-product-information_en.pdf (2.2.2026).
90. EMA. ChPL Aquipta (Atogepant). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_pl.pdf (2.2.2026).
91. Minister Zdrowia. (2008) Roporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/kryteria-zaliczenia-produktu-leczniczego-do-poszczegolnych-kategorii-17500165>.
92. AOTMiT. (2023) Stanowisko Rady Przejrzystości nr 64/2023 z dnia 19 czerwca 2023 roku w sprawie wprowadzenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia opieki zdrowotnej dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/015/SRP/U_25_178_19062023_s_64_terapia_dla_os%C3%B3b_przewlekle_chorych_31c_zacz.pdf.
93. AOTMiT. (2023) Rekomendacja nr 65/2023 z dnia 30 czerwca 2023 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie wprowadzenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, świadczenia opieki zdrowotnej dedykowanego terapii dla osób przewlekle chorych. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2023/015/REK/2022%2006%2030%20BP%20Rekomendacja%2065%202023_BIP.pdf.
94. NFZ. (2024) Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ PREZESA Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/okreslenie-warunkow-zawierania-i-realizacji-umow-o-udzielanie-38870780>.
95. www.ideo.pl ideo-. Szybciej dostaniesz się do lekarza specjalisty. NFZ pokazał projekt zmian w Ambulatoryjnej Opiece Specjalistycznej. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/szybciej-dostaniesz-sie-do-lekarza-specjalisty-nfz-pokazal-projekt-zmian-w-ambulatoryjnej-opiece-specjalistycznej,8732.html> (2.9.2026).
96. (2025) NFZ zmienia zasady rozliczania porad specjalistycznych (AOS). Nowe przepisy od 2026 roku. Dostęp: <https://politykazdrowotna.com/artukul/nfz-zmienia-zasady-rozliczania-n2097942> (2.9.2026).
97. NFZ. (2025) Zarządzenie nr 85/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 października 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzienniki-resortowe/zmiana-zarzadzenia-w-sprawie-okreslenia-warunkow-zawierania-i-38967051>.
98. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
99. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. MZ Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> (19.8.2025).
100. Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. (2017) Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia* 37(5):470–485.
101. AOTMiT. (2025) Analiza weryfikacyjna. Wniosek o refundację leku Vyepti (eptinezumab) w ramach programu lekowego: B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/208/AWA/208_AWA_OT.423.1.74.2024_Vyepti_REOP_TR.pdf.
102. URPL. ChPL Aspirin (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/783/characteristic> (21.8.2026).
103. URPL. ChPL Alka-Seltzer (kwas acetylosalicylowy). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/392/characteristic> (21.8.2026).

104. URPL. ChPL Ibuprofen Hasco (Ibuprofen). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/24385/characteristic> (21.8.2026).
105. ChPL Diclomax (Diklofenak potasowy). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/26869/characteristic> (21.8.2026).
106. URPL. ChPL Anapran (Naprosen sodowy). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/574/characteristic> (21.8.2026).
107. URPL. ChPL APAP (Paracetamol). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/649/characteristic> (21.8.2026).
108. URPL. ChPL Frimig (Sumatryptan). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/17144/characteristic> (21.8.2026).
109. URPL. ChPL Zolmiles (Zolmitriptan). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/22976/characteristic> (21.8.2026).
110. URPL. ChPL Almozen (Almotriptan). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/28544/characteristic> (21.8.2026).
111. URPL. ChPL Relpax (Eletriptan). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/10914/characteristic> (21.8.2026).
112. URPL. ChPL Metoclopramidum Polpharma (metoklopramid). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/4344/characteristic> (21.8.2026).
113. URPL. ChPL Chloropernazinum (prochloroperazyna). Dostęp: <https://rejestrzy.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/1397/characteristic> (21.8.2026).
114. Lampl C, Versijpt J, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Jassal T, MaassenVanDenBrink A, Ornello R, Paungarttner J, Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Uluduz D, Vries T de, Zeraatkar D, Sacco S. (2023) European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 1: amitriptyline. *J Headache Pain* 24(1):39.
115. Deligianni CI, Sacco S, Ekizoglu E, Uluduz D, Gil-Gouveia R, MaassenVanDenBrink A, Ornello R, Sanchez-del-Rio M, Reuter U, Versijpt J, Vries T de, Hussain M, Zeraatkar D, Lampl C. (2023) European Headache Federation (EHF) critical re-appraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention—part 2: flunarizine. *J Headache Pain* 24(1):128.
116. Raffaelli B, García-Azorín D, Boucherie DM, Amin FM, Deligianni CI, Gil-Gouveia R, Kirsh S, Lampl C, Sacco S, Uluduz D, Versijpt J, MaassenVanDenBrink A, Zeraatkar D, Sanchez-del-Rio M, Reuter U. (2023) European Headache Federation (EHF) critical reappraisal and meta-analysis of oral drugs in migraine prevention – part 3: topiramate. *J Headache Pain* 24(1):134.
117. Aleksovska K, Hershey AD, Deen M, De Icco R, Lee MJ, Diener H-C. (2023) Efficacy and safety of monoclonal antibodies targeting CGRP in migraine prevention. GRADE tables elaborated by the ad hoc working group of the International Headache Society. *Cephalalgia* 43(10):1–12.
118. García R, Muñoz Cid C, Garcia Gomez N, Sánchez Casanueva T, Merino Almazán M. (2023) Comparative efficacy of eptinezumab, galcanezumab, fremanezumab and erenumab in the preventive treatment of chronic migraine. *European Journal of Hospital Pharmacy* 30:A173.2-A174.
119. Haghdoust F, Puleda F, Garcia-Azorin D, Huessler E-M, Messina R, Pozo-Rosich P. (2023) Evaluating the efficacy of CGRP mAbs and gepants for the preventive treatment of migraine: A systematic review and network meta-analysis of phase 3 randomised controlled trials. *Cephalalgia* 43(4):1–14.
120. Haridas MP, Tripathy A, Maiti R, Srinivasan A. (2024) Efficacy and Safety of Anti-CGRP Monoclonal Antibodies in Prevention of Chronic Migraine: A Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 22(1):23–32.
121. Muddam MR, Obajeun OA, Abaza A, Jaramillo AP, Sid Idris F, Anis Shaikh H, Vahora I, Moparthy KP, Al Rushaidi MT, Nath TS. (2023) Efficacy and Safety of Anti-calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Monoclonal Antibodies in Preventing Migraines: A Systematic Review. *Cureus* 15(9):e45560.
122. Fawsitt CG, Thom H, Regnier SA, Lee XY, Kymes S, Vase L. (2023) Comparison of indirect treatment methods in migraine prevention to address differences in mode of administration. *J. Comp. Eff. Res.* 12(7):e230021.
123. Naghdi S, Underwood M, Madan J, Brown A, Duncan C, Matharu M, Aksentyte A, Davies N, Rees S, Cooklin A, Grove A, Mistry H. (2023) Clinical effectiveness of pharmacological interventions for managing chronic migraine in adults: a systematic review and network meta-analysis. *J Headache Pain* 24:164.
124. Oliveira R, Gil-Gouveia R, Puleda F. (2024) CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review. *J Headache Pain* 25(1):51.
125. Ray R, Virk GS, Regmi N, Shafiq MM, Siddique R, Elfatih Elamin A, Jihad Y, Ali A, Devi H, Essani B. (2025) Patient Adherence and Long-Term Tolerability of Anti-calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Monoclonal Antibodies in Migraine Prevention: A Systematic Review. *Cureus* 17(8):e91347.
126. Yang C-P, Zeng B-Y, Chang C-M, Shih P-H, Yang C-C, Tseng P-T, Wang S-J. (2021) 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. *Neurotherapeutics* 18(4):2639–2650.

Spis tabel i rysunków

Tabela 1.	Klasyfikacja migreny wg ICHD-3 [8]	12
Tabela 2.	Kody ICD-10 oraz ICD-11 dla różnych typów migren [9, 11, 12]	13
Tabela 3.	Czynniki, które predysponują do transformacji EM w CM [17]	16
Tabela 4.	Kryteria rozpoznania migreny wg kwalifikacji ICHD-3 [8, 17]	22
Tabela 5.	Skale wykorzystywane w ocenie nasilenia objawów i ich wpływu na jakość życia pacjentów z migreną [35–38]	24
Tabela 6.	Leki stosowane w doraźnym leczeniu napadów migreny [17, 39]	25
Tabela 7.	Światowe dane epidemiologiczne dla migreny - oszacowania GBD na rok 2023 (baza IHME) [47]	28
Tabela 8.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące postępowania profilaktycznego w migrenie	32
Tabela 9.	Podsumowanie opcji zalecanych przez wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce migreny przewlekłej	35
Tabela 10.	Terapie stosowane w leczeniu profilaktycznym migreny wraz ze statusem refundacyjnym w Polsce [66]	39
Tabela 11.	Finansowanie leków we wskazaniu profilaktyka migreny w ramach wykazu otwartego [66]	41
Tabela 12.	Realizacja procedur z zakresu blokady nerwów obwodowych realizowane w ramach AOS i szpitala	42
Tabela 13.	Finansowanie leków we wskazaniu leczenie doraźne bólu głowy w ramach wykazu otwartego [66]	43
Tabela 14.	Rekomendacje finansowe dotyczące refundacji ATO w leczeniu migreny przewlekłej	48
Tabela 15.	Porady specjalistyczne udzielone z rozpoznaniem migreny (ICD 10: G43) [82]	49
Tabela 16.	Liczba sprzedanych opakowań oraz kwota refundacji produktów leczniczych finansowanych w ramach wykazu otwartego [67]	50
Tabela 17.	Realizacja i wartość refundacji w programie lekowym B.133 [67, 83]	51
Tabela 18.	Liczba porad ambulatoryjnych udzielone w grupie Z10 – Świadczenia zabiegowe - grupa 10 [82]	53
Tabela 19.	Charakterystyka terapii zalecanych w CM – zgodnie z ChPL produktów leczniczych	55
Tabela 20.	Przykłady specjalistycznych i/lub wysokokosztowych produktów leczniczych finansowanych w ramach refundacji aptecznej [67]	57
Tabela 21.	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Aquipta® [90]	66
Tabela 22.	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Ajovy® [87]	70
Tabela 23.	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Aimovig® [88]	74
Tabela 24.	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego Vyeptri® [89]	77
Tabela 25.	Dawkowanie produktu leczniczego BOTOX u pacjentów z przewlekłą migreną z wyszczególnieniem mięśni [42]	81
Tabela 26.	Zdarzenia niepożądane produktu leczniczego BOTOX® [42]	82
Tabela 27.	Charakterystyka leków stosowanych w ramach BSC	84
Tabela 28.	Opis wytycznych dotyczących profilaktycznego leczenia migreny	100
Tabela 29.	Wzór kwestionariusza MSQ	105
Tabela 30.	Wzór kwestionariusza do testu HIT-6	106
Tabela 31.	Schemat oceny za pomocą skali AIM-D	106
Tabela 32.	Przeglądy systematyczne oceniające przeciwciała monoklonalne anty-CGRP	108
Tabela 33.	Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4130.1.2026 dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA	110
Rysunek 1.	Cechy charakterystyczne kolejnych faz napadu migreny [13]	15
Rysunek 2.	Wskaźnik YLD dla migreny i napięciowych bólów głowy według grup wiekowych i płci – GBD 2021 [26]	18
Rysunek 3.	Wskaźnik YLD dla migreny i napięciowych bólów głowy w latach 1990-2023 [24]	19

Rysunek 4.	Liczba dni absencji chorobowych oraz wystawionych zwolnień z powodu migreny (ICD-10: G43) w latach 2016-2024 w Polsce [28].....	20
Rysunek 5.	Rozkład dni absencji chorobowej z powodu migreny (ICD-10 G43) w zależności od płci w latach 2016-2024 [28]	20
Rysunek 6.	Współczynnik chorobowości standaryzowany wiekiem (ASPR) na świecie - oszacowania GBD na rok 2023 (baza IHME) [47]	30
Rysunek 7.	Rozpowszechnienie migreny w zależności od płci i wieku - oszacowania GBD na rok 2023 (baza IHME) [47].....	30
Rysunek 8.	Porady udzielone w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla rozpoznania migreny (ICD10: G43) w Polsce w latach 2016-2024 z podziałem na grupy wiekowe [82]	49
Rysunek 9.	Liczba świadczeniodawców oraz suma kontraktów w poszczególnych województwach w programie lekowym B.133 w 2025 r. [67]	52

Aneks A. Szczegółowe zalecenia wytycznych praktyki klinicznej

Tabela 28.
Opis wytycznych dotyczących profilaktycznego leczenia migreny

Dokument	Najważniejsze zalecenia
	Wytyczne polskie
PTBG/PTN 2026 [54]	• Celem leczenia profilaktycznego migreny jest zmniejszenie częstości napadów, natężenia bólu oraz pozabólowych objawów w trakcie napadu, co wiąże się również ze zwiększeniem skuteczności leczenia doraźnego • Leczenie profilaktyczne należy proponować pacjentom, u których migrena występuje ≥ 4 dni w miesiącu i/lub istotnie wpływa na funkcjonowanie osobiste, społeczne lub zawodowe, pomimo optymalnego leczenia doraźnego. • Skuteczność terapii doustnej i terapii podawanej co miesiąc należy oceniać po 2–3 miesiącach stosowania w dawce docelowej, natomiast terapii podawanej co 3 miesiące – po 6 miesiącach. • Za skuteczne leczenie uznaje się terapię w wyniku której doszło do zmniejszenia liczby dni z migreną o $\geq 50\%$ lub zmniejszenia liczby dni z umiarkowanym/ciężkim bólem głowy o $\geq 50\%$ lub umiarkowanej lub znacznej poprawy subiektywnej (PGIC) lub klinicznie istotnej poprawy mierzonej za pomocą kwestionariusza MIDAS ($\geq 30\%$ redukcja) lub HIT-6 (≥ 5 pkt. redukcja). • Wybór metody oceny skuteczności terapii profilaktycznej powinien uwzględniać preferencje pacjenta i doświadczenie lekarza. • U osób z migreną przewlekłą które nie osiągnęły zmniejszenia liczby dni z migreną lub z umiarkowanym do ciężkiego bólem głowy o $\geq 50\%$ pomimo terapii lekami profilaktycznymi z ≥ 3 grup, akceptowalna jest redukcja o $\geq 30\%$. • Skuteczne leczenie profilaktyczne należy kontynuować przez co najmniej 6 miesięcy w przypadku leków doustnych i co najmniej 12 miesięcy w przypadku leków podawanych w iniekcjach. U osób z CM należy rozważyć dłuższe okresy leczenia; • W wytycznych wskazano, że z uwagi na znikomą liczbę wysokiej jakości bezpośrednich badań porównawczych rekomendowane metody profilaktyczne należy traktować jako równorzędne pod względem wyboru terapii; ich dobór powinien uwzględniać przede wszystkim częstość napadów (EM/CM), choroby współistniejące, bezpieczeństwo, interakcje i dostępność leczenia. • Klasyczne leki doustne w większości mają liczne działania niepożądane, co przekłada się na niską adherencję chorych, którzy je stosują. • W przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji lek profilaktyczny należy zmienić na inny rekomendowany lek. • U pacjentów z CM po niepowodzeniu leków profilaktycznych z ≥ 3 grup należy dążyć do zastosowania przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP/anty-CGRP(R), gepantów lub toksyny botulinowej typu A, jeśli nie były wcześniej stosowane. W dalszej kolejności można zastosować połączenia leków profilaktycznych z różnych grup. • Do metod o potwierdzonej skuteczności w CM z wysoką/ umiarkowaną jakością dowodów oraz silną mocą zaleceń należą: ◦ przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP lub jego receptorowi: erenumab, fremanezumab, galcanezumab, eptinezumab, atogepant, oraz ◦ toksyna botulinowa typu A. • Do metod o potwierdzonej skuteczności w CM z bardzo niską/ niską jakością dowodów oraz słabą mocą zaleceń należą: ◦ kwas walproinowy (przeciwwskazany w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji), ◦ topiramát (przeciwwskazany w ciąży i u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji), ◦ propranolol, ◦ amitryptylina (konsensus ekspertów) ◦ blokady nerwu potylicznego większego. • Amitryptylina, wenlafaksyna i kandesartan mogą być rozważane przede wszystkim w przypadku współistniejących chorób lub objawów, dla których leki te mają dodatkowe wskazania; dowody ich skuteczności w CM są ograniczone. • W przypadku CM skuteczność flunaryzyny, innych β-adrenolityków (poza propranololem i metoprololem), inhibitorów ACE oraz innych sartanów (poza kandesartanem) wymaga potwierdzenia lub nie uzasadnia ich rutynowego stosowania. • Nie zaleca się stosowania m.in. duloksetyny, fluoksetyny, pregabaliny, gabapentyny, lewetyracetamu, zonisamidu, wigaбатыны, karbamazepiny, okskarbazepiny, perampanelu, lakoamidu, karisbamatu, klonazepamu, tiagabiny, cynarazyny z powodu niewystarczających dowodów skuteczności.

Dokument	Najważniejsze zalecenia
	• Blokada nerwu potylicznego większego (GON) może być stosowana w migrenie przewlekłej jako metoda samodzielna lub uzupełniająca, jednak dowody jej skuteczności są ograniczone. • Neuromodulacja może być rozważana u pacjentów z przeciwwskazaniami do farmakoterapii; dostępne dowody wskazują jednak na niewielką lub bardzo małą pewność efektu. • Nieinwazyjna stymulacja nerwu błędnego (umiarkowana jakość dowodów), przezskórna stymulacja nerwów nadoczodołowych/nadbłoczkowych oraz zdalna elektryczna stymulacja nerwów (bardzo niska jakość dowodów) mogą być stosowane w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej; dla wszystkich metod rekomendacja jest słaba; • Z uwagi na negatywne lub sprzeczne wyniki dot. skuteczności nie rekomenduje się stosowania następujących metod: ◦ przezusznnej nieinwazyjnej stymulacji nerwu błędnego; ◦ donosowej kinetycznej stymulacji oscylacyjnej; ◦ jednopulsowej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej; ◦ przezskórnej elektrycznej stymulacji nerwów; powtarzanej przezczaszkowej stymulacji magnetycznej kory przedczołowej; ◦ przezczaszkowej bezpośredniej stymulacji prądowej; ◦ neuromodulacji inwazyjnej.
	Wytyczne zagraniczne Leczenie CM powinno opierać się na profilaktyce i unikaniu nadużywania leków doraźnych, z wykorzystaniem farmakoterapii, modyfikacji stylu życia, terapii behawioralnej, fizjoterapii i neuromodulacji, często w terapii skojarzonej. Wybór terapii powinien być dokonywany indywidualnie z uwzględnieniem chorób współistniejących. Pierwsza linia leczenia profilaktycznego: • propranolol, • amitryptylina, • topiramát, • agoniści CGRP: erenumab, fremenezumab, galcanezumab, eptinezumab, atogepant • toksyna botulinowa A Druga linia leczenia profilaktycznego (u pacjentów po niepowodzeniu ≥ 2 leków pierwszego rzutu): • blokada nerwu potylicznego (ONB, ang. <i>occipital nerve blocks</i>), • kandesartan, • wenlafaksyna, • duloksetyna, UpToDate 2026 [21] • kwas walproinowy i jego pochodne (u kobiet i mężczyzn niebędących w wieku rozrodczym) • werapamil, • inne beta-blokery (atenolol, nadolol, metoprolol), • gabapentyna, • magnez, • ryboflawina, • inne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (nortryptylina, protryptylina), Trzecia linia leczenia profilaktycznego, po niepowodzeniu leków I i II linii: • feverfew (złocień maruna), • tyzanidyna, • memantyna, • pregabalina, • cyproheptadyna, • zonisamid. Wybór leku powinien uwzględniać choroby współistniejące – np. leki przeciwdepresyjne u pacjentów z depresją, a β-blokery u pacjentów z nadciśnieniem. Należy jednak pamiętać, że dawki stosowane w profilaktyce migreny mogą być niewystarczające do leczenia chorób współistniejących.
DGN/DMKG 2025 [55]	Zalecenia ogólne: • Terapia profilaktyczna powinna być rozważona w przypadku częstych napadów migreny, napadów o dużym nasileniu objawów lub przedłużającą się aurą. • Wyboru terapii dokonuje się z uwzględnieniem częstości napadów, współistniejących chorób i objawów oraz indywidualnych potrzeb pacjenta. • Uważa się, że leczenie zapobiegawcze migreny przewlekłej jest skuteczne, gdy pozwala na redukcję częstotliwości ataków o $\geq 30\%$. • Czas trwania terapii zależy od ciężkości migreny, chorób współistniejących oraz zastosowanego leku Terapia profilaktyczna – leki klasyczne:

Dokument	Najważniejsze zalecenia
	• propranolol i metoprolol, flunaryzyna, kwas walproinowy, topiramát oraz amitryptylina mają udowodnioną skuteczność w prewencji migreny; • skuteczność metoprololu zależy od fenotypu metabolizmu CYP2D6 • topiramát jest przeciwwskazany w profilaktyce migreny, u kobiet w ciąży i w wieku rozrodczym, które nie stosują skutecznej antykoncepcji; • kwas walproinowy nie może być przepisywany kobietom w wieku rozrodczym ze względu na jego właściwości teratogenne; kwas walproinowy stosowany jest <i>off-label</i>; • Amitryptylina ma największą wartość kliniczną u pacjentów z migreną i depresją (lek pierwszego wyboru), bólem przewlekłym lub napięciowym bólem głowy. • Topiramát jest lekiem preferowanym u pacjentów z współistniejącą padaczką. • Kwas acetylosalicylowy, gabapentyna oraz lewetyracetam wykazują niewielką skuteczność w profilaktyce migreny. • Suplementy diety mogące wykazywać działanie profilaktyczne w migrenie, obejmują magnez, lepiężnik, ryboflawinę (witamina B2), koenzym Q10, przy czym dowody naukowe na ich skuteczność są ograniczone. • Niektóre sartany oraz inhibitory ACE (ACE-I) wykazują działanie profilaktyczne w migrenie. • Spośród β-blokerów dostępne są również bisoprolol, tymolol, atenolol i nebiwolol o niższej jakości/sile dowodów. • SSRI nie są skuteczne w profilaktyce migreny – wenlafaksyna, duloksetyna Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP lub receptorowi CGRP oraz antagoniści CGRP (gepanty): • Na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe bezpośrednie porównanie skuteczności poszczególnych przeciwciał monoklonalnych; • Nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących przeciwciała monoklonalne z innymi dotychczas stosowanymi lekami profilaktycznymi; • W przypadku braku odpowiedzi na jedno przeciwciało monoklonalne można rozważyć zmianę na inne przeciwciało monoklonalne lub antagonistę receptora CGRP (gepant), uwzględniając obowiązujące zasady refundacji. • Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP/receptorowi CGRP oraz gepanty nie powinny być stosowane w ciąży, podczas karmienia piersią oraz u kobiet nie stosujących skutecznej antykoncepcji. W migrenie przewlekłej, z lub bez MOH, skuteczność wykazano dla: • topiramatu; • toksyny botulinowej typu A, • przeciwciał monoklonalnych przeciwko CGRP lub receptorowi CGRP (ERE, FRE, GAL i EPTI), • atogepantu. Metody interwencyjne: • Blokada nerwu potylicznego może dawać umiarkowany krótkoterminowy efekt (<3 mies.) w CM; ze względu na małe ryzyko działań niepożądanych można ją rozważyć w wybranych przypadkach. Nie wskazano czy największą skuteczność zapewniają miejscowe środki znieczulające, glikokortykosteroidy czy ich połączenie. • Inwazyjne metody neurostymulacji, takie jak obustronna stymulacja nerwu potylicznego większego, mogą być rozważone u pacjentów z CM oporną na leczenie, po ocenie w ośrodku leczenia bólów głowy, w indywidualnych przypadkach. • Nieinwazyjna neuromodulacja (np. stymulacja nerwu nadoczodołowego, REN): może być stosowana u pacjentów nieakceptujących leków. • Nie zaleca się stymulacja zwoju skrzydłowo-podniebiennego, przecięcie mięśni okoliczaskowych oraz zamknięcie przetrwałego otworu owalnego. Interwencje psychologiczne i styl życia • Profilaktykę lekową warto łączyć z edukacją, samoobserwacją, terapią poznawczo-behawioralną, relaksacją oraz biofeedbackiem • Metody psychologiczne mogą być alternatywą dla klasycznej profilaktyki lekowej (poza przeciwciałami anty-CGRP).
IHS 2024	• Rozpoczęcie terapii profilaktycznej migreny sugeruje się u pacjentów spełniających co najmniej jedno z poniższych kryteriów: ◦ występowanie ≥ 4 dni z bólem głowy w miesiącu; ◦ migrena wpływająca na życie osobiste, społeczne i zawodowe, w ocenie pacjenta; ◦ nieskuteczność optymalnego leczenia doraźnego w łagodzeniu objawów migreny; ◦ częste stosowanie leków doraźnych w celu leczenia napadów migreny. • W przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji pierwszego leku profilaktycznego zaleca się zmianę na lek z innej klasy. • U pacjentów z nieskutecznością kilku terapii profilaktycznych można rozważyć zmianę na inny lek z tej samej klasy lub zastosowanie toksyny botulinowej typu A, przeciwciał monoklonalnych przeciwko CGRP lub gepantów;

Dokument	Najważniejsze zalecenia
CHS	• W CM zaleca się: atogepant, przeciwciała anty-CGRP (erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab), toksynę botulinową A oraz topiramát (należy unikać w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących wysoce skutecznej antykoncepcji). • W krajach, w których dostępne są jedynie leki znajdujące się na Modelowej Liście Leków Podstawowych WHO (EML, ang. <i>essential medicine list</i>) w CM zaleca się topiramát. Jeżeli topiramát jest nieskuteczny, nietolerowany lub nie jest wskazany, można zastosować: amitrypylinę, β-bloker, kwas walproinowy. • W przypadku nieskuteczności przeciwciała anty-CGRP można rozważyć zmianę na inne przeciwciała anty-CGRP, jeśli brak jest innych skutecznych i tolerowanych opcji leczenia. • Przy częściowej odpowiedzi na przeciwciała anty-CGRP i utrzymującym się istotnym obciążeniu migreną można rozważyć dodanie doustnego leku profilaktycznego, a w migrenie przewlekłej – toksynę botulinową A. • Blokada nerwu potylicznego większego może być rozważana w profilaktyce migreny, mimo ograniczonych dowodów na skuteczność (może być stosowana w ciąży). • Profilaktyczne leczenie należy rozważyć u: ◦ pacjentów z ≥ 4 dniami w miesiącu z umiarkowanym lub ciężkim bólem głowy, nieskutecznie leczonym doraźnie; ◦ pacjentów z ≥ 8 dniami bólu głowy w miesiącu, nawet przy skutecznym leczeniu doraźnym, ze względu na zwiększone ryzyko bólu głowy z nadużywania leków (MOH); ◦ pacjentów z istotnym wpływem napadów migreny na codzienne funkcjonowanie, mimo leczenia doraźnego i modyfikacji stylu życia; w takich przypadkach profilaktykę można rozważyć nawet przy ≤ 3 dniach migreny w miesiącu. • Opcje leczenia CM obejmują: atogepant, eptinezumab, galcanezumab, erenumab, fremanezumab; toksyna botulinowa typu A, propranolol (silna rekomendacja) oraz topiramát (słaba rekomendacja). • Wybór spośród poszczególnych opcji leczenia CM powinien zależeć od oceny sytuacji klinicznej dokonanej przez lekarza oraz preferencji pacjenta; • Przy kwalifikacji do terapii anty-CGRP nie ma wymogu stosowania skal MIDAS lub HIT-6 ani wcześniejszego leczenia doustnymi lekami profilaktycznymi nieukierunkowanymi na CGRP. • Leczenie pierwszego wyboru w EM lub CM obejmuje: ◦ β-bloker: propranolol, nadolol, metoprolol; ◦ kandesartan; ◦ leki anty-CGRP: erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab, atogepant; ◦ toksyna botulinowa typu A – jako leczenie pierwszego wyboru w migrenie przewlekłej; ◦ amitrypylinę • W przypadku nieskuteczności terapii anty-CGRP należy rozważyć zmianę leczenia, w tym na inny lek anty-CGRP lub zmianę klasy – z przeciwciała przeciw receptorowi na przeciwciała przeciw ligandowi i odwrotnie • Migrenę lekooporną definiuje się jako nieskuteczność prawidłowo dawkowanych prób leczenia co najmniej dwoma lekami z różnych klas profilaktycznych. U pacjentów opornych na leczenie skuteczne mogą być przeciwciała anty-CGRP i atogepant, mimo niepowodzenia wcześniejszych terapii.
EHF 2022 [44]	• Antagoniści CGRP (eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab) są zaleceni jako opcja leczenia pierwszej linii w leczeniu profilaktycznym migreny (silna rekomendacja); • U pacjentów z EM lub CM stosowanie erenumabu zamiast topiramatu jest zalecane ze względu na preferencyjny profil bezpieczeństwa (silna rekomendacja).
EHF 2019 [56]	Zalecane leczenie w profilaktyce migreny przewlekłej: • Topiramát, • Toksyna botulinowa typu A, • Antagoniści CGRP (Erenumab, Fremanezumab, Galcanezumab). W 2023 roku EHF opublikowało opracowanie przedstawiające ponowną ocenę dowodów naukowych dla topiramatu, amitrypyliny oraz flunaryzyny. Autorzy wskazali, że amitrypylina oraz flunaryzyna wymagają dodatkowych badań potwierdzających skuteczność, z kolei skuteczność topiramatu została potwierdzona [114–116].
AHS 2024 [45]	W przypadku rozpoznania migreny przewlekłej z aurą lub bez (≥ 15 MHD) na podstawie klasyfikacji ICHD-3 zaleca się zastosowanie następujących metod leczenia: • topiramát (zaleca się rozpoczęcie od niskiej dawki i stopniowe zwiększanie), • kwas walproinowy/ sodu kwas walproinowy (alternatywa w przypadku przeciwwskazań do innych terapii), • β-bloker: metoprolol, propranolol, tymolol, atenolol, nadolol, • kandesartan (alternatywa dla nietolerujących β blokerów), • trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne – amitrypylina, nortrypylina (szczególne zastosowanie w towarzyszącej bezsenności lub depresji) • inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny – norepinefryny: wenlafaksyna, duloksetyna (możliwość zastosowania u pacjentów z współistniejącymi zaburzeniami lękowymi i depresyjnymi), • toksyna botulinowa typu A, • przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi CGRP lub jego receptorowi: erenumab, fremanezumab, galcanezumab lub eptinezumab,

Dokument	Najważniejsze zalecenia
	• małe cząsteczki nakierowane na receptor CGRP („gepanty”), w tym atogepant, • inne leki z poziomu A lub B (udowodniona skuteczność lub leki prawdopodobnie skuteczne) zgodnie ze schematem AAN dla klasyfikacji dowodów, Do leczenia zapobiegawczego, poza terapią farmakologiczną, zaliczają się interwencje biobehawioralne, neurostymulacja oraz modyfikacja stylu życia.
NICE 2024 [60]	Atogepant jest zalecany w profilaktycznym leczeniu migreny, u pacjentów, u których: • występują ≥ 4 dni z migreną w miesiącu, • ≥ 3 profilaktyczne terapie były nieskuteczne. Terapię należy przerwać po 12 tygodniach, gdy częstość migreny nie uzyska redukcji o $\geq 30\%$.
NICE 2025 [59]	• Należy omówić z pacjentem korzyści i ryzyko związane z profilaktycznym leczeniem migreny, biorąc pod uwagę preferencje pacjenta, choroby współistniejące, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych oraz wpływ bólu głowy na jakość życia pacjenta, • W profilaktyce migreny należy rozważyć propranolol, topiramát lub amitryptylinę po pełnym omówieniu korzyści i ryzyka każdej opcji, uwzględniając poniższe czynniki: ◦ potencjalne korzyści w postaci zmniejszenia nawrotów i nasilenia migreny, ◦ dla amitryptyliny należy wziąć pod uwagę wytyczne odnośnie bezpiecznego przepisywania antydepresantów oraz ich odstawiania ◦ topiramát nie powinien być stosowany w profilaktyce migreny u kobiet w ciąży i wieku rozrodczym, ◦ osoby cierpiące na depresję i migrenę mogą być narażone na zwiększone ryzyko samookaleczania się podczas stosowania propranololu. Należy zachować ostrożność przepisując propranolol. • Jeśli pierwsza metoda leczenia nie działa lub nie jest dobrze tolerowana, należy rozważyć zastosowanie drugiej opcji, a następnie 3 – pozostałej opcji – o ile nie istnieją przeciwwskazania dotyczące bezpieczeństwa, • Nie należy stosować gabapentyny w profilaktycznym leczeniu migreny. • Jeśli zarówno topiramát, propranolol, jak i amitryptylina są nieodpowiednie lub nieskuteczne, należy rozważyć do 10 sesji akupunktury w ciągu 5-8 tygodni, w zależności od preferencji pacjenta, chorób współistniejących i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych, • W przypadku osób, które są już leczone inną formą profilaktyki i których migrena jest dobrze kontrolowana, należy kontynuować dotychczasowe leczenie, • Należy rozważyć potrzebę kontynuowania profilaktyki migreny po 3-6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia profilaktycznego, • Osoby cierpiące na migrenę należy poinformować, że u niektórych osób ryboflawina (400 mg raz dziennie) może skutecznie zmniejszać częstotliwość i intensywność migreny. • Inhibitory CGRP są rekomendowane w leczeniu EM i CM u osób dorosłych z ≥ 4 MMD, tylko w przypadku, gdy co najmniej 3 inne leki profilaktyczne były nieskuteczne, źle tolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa. Zalicza się do nich: ◦ atogepant, ◦ eptinezumab, ◦ fremanezumab, ◦ erenumab, ◦ galcanezumab. • Toksyna botulinowa A jest zalecana w profilaktyce CM tylko w przypadku, gdy co najmniej 3 inne leki profilaktyczne były nieskuteczne, źle tolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa. • Terapię inhibitorami CGRP należy zatrzymać po 12 tygodniach, gdy częstotliwość migreny nie zostanie zredukowana o ≥ 30. • Terapię toksyną botulinową A należy wstrzymać w przypadku, gdy po dwóch cyklach leczenia częstość dni z bólem głowy w miesiącu nie uzyska redukcji o $\geq 30\%$ lub przez 3 kolejne miesiące stan zmieni się na EM.
NICE 2023 / 2022 / 2021 / 2020 [61–64]	Erenumab, fremanezumab, galcanezumab i eptinezumab są zalecane w profilaktycznym leczeniu migreny, u pacjentów, u których: • występują ≥ 4 dni z migreną w miesiącu, • ≥ 3 profilaktyczne terapie były nieskuteczne. Terapię należy przerwać po 12 tygodniach, gdy częstość migreny nie uzyska redukcji o $\geq 30\%$.
NICE 2012 [65]	Toksyna botulinowa typu A jest zalecana jako opcja leczenia profilaktycznego migreny u pacjentów, u których: • wystąpiło niepowodzenie 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych, • pomimo leczenia profilaktycznego występuje nadużywanie leków przeciwbólowych.

a) Leki rekomendowane do leczenia migreny epizodycznej z częstymi napadami (4 napadów/m-c).

Aneks B. Kwestionariusze do oceny jakości życia pacjentów z migreną

Tabela 29.
Wzór kwestionariusza MSQ

	Odpowiedź (Nigdy – 6 pkt, rzadko – 5 pkt., czasami – 4 pkt, często – 3 pkt, prawie zawsze – 2 pkt, zawsze – 1 pkt)
Jak często migrena wpływała na Twoje kontakty z rodziną, przyjaciółmi i bliskimi?	
Jak często migrena zakłócała Twoje zajęcia w czasie wolnym, takie jak czytanie lub ćwiczenia?	
Jak często miałeś trudności w wykonywaniu pracy lub innych codziennych czynności?	
Jak często migrena powstrzymywała Cię od wykonania tylu rzeczy, ile zwykle osiągasz w pracy lub w domu?	
Jak często migrena ograniczała Twoją zdolność do pracy lub wykonywania innych czynności z taką uwagą jak zwykle?	
Jak często musiałeś odwoływać lub opóźniać pracę lub zajęcia towarzyskie ze względu na zmęczenie?	
Jak często migrena powodowała u Ciebie spadek poziomu energii?	
Wynik:	(Wynik-7)*100/35
Jak często musiałeś przerywać pracę lub inne zajęcia?	
Jak często potrzebowałeś pomocy innych osób w wykonywaniu rutynowych zadań, takich jak codzienne prace domowe, zakupy, opieka nad innymi, gdy miałeś atak migreny?	
Jak często unikałeś zajęć towarzyskich lub rodzinnych w celu leczenia ataków migreny?	
Jak często miałeś trudności z życiem społecznym, np. udziałem w imprezach i spotkaniach towarzyskich?	
Wynik:	(Wynik-4)*100/20
Jak często czułeś się zmęczony lub sfrustrowany?	
Jak często czułeś, że jesteś ciężarem dla innych?	
Jak często bałeś się, że zawiedziesz innych?	
Wynik:	(Wynik-3)*100/15
Wynik całkowity:	

Tabela 30.
Wzór kwestionariusz do testu HIT-6

Odpowiedź (Nigdy – 6 pkt, rzadko – 8 pkt, czasami – 10 pkt, bardzo często – 11 pkt, zawsze – 13 pkt)	
Kiedy odczuwasz bóle głowy, jak często jest to ból o dużym nasileniu?	
Jak często bóle głowy ograniczają Twoją zdolność do wykonywania codziennych czynności, w tym prac domowych, pracy, szkoły lub zajęć towarzyskich?	
Kiedy boli Cię głowa, jak często chciałbyś się położyć?	
Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni czułeś się zbyt zmęczony, aby pracować lub wykonywać codzienne czynności z powodu bólów głowy?	
Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni czułeś się zmęczony lub rozdrażniony z powodu bólów głowy?	
Jak często w ciągu ostatnich 4 tygodni bóle głowy ograniczały zdolność koncentracji przy pracy lub codziennych czynności?	
Całkowity wynik HIT-6^a	

a) Wyższy całkowity wynik wskazuje na większy wpływ bólu głowy na życie pacjenta (zakres 36-78).

Tabela 31.
Schemat oceny za pomocą skali AIM-D

Domena		Elementy
Upośledzenie aktywności w dzienniku migreny	Wykonywanie codziennych czynności	Trudności w obowiązkach domowych
		Trudności w załatwianiu codziennych spraw (np. zakupów spożywczych)
		Trudności w wolnego czasu w domu
		Trudności w spędzaniu czasu wolnego lub społecznych aktywnościach poza domem
		Trudności w wykonywaniu intensywnych aktywności fizycznych
		Trudności w utrzymaniu koncentracji
		Trudności w jasnym myśleniu
	Upośledzenie fizyczne	Trudności w chodzeniu
		Trudności w poruszaniu ciałem
		Trudności z pochyleniem się do przodu
		Trudności w poruszaniu głową

Aneks C. Dostępne dowody naukowe w leczeniu profilaktycznym CM – przeciwciała monoklonalne anty-CGRP

Dowody z przeglądów systematycznych i analiz pośrednich (NMA) wskazują na ogólną porównywalność skuteczności leków z grupy anty-CGRP, w tym erenumabu, fremanezumabu, galcanezumabu i eptinezumabu. Wyniki wskazywały na istotne korzyści kliniczne wszystkich leków w zakresie wcześniej zdefiniowanych punktów końcowych w porównaniu z placebo. W zakresie przeprowadzonych porównań pośrednich nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi przeciwciałami anty-CGRP. Odnotowano jedynie niewielkie różnice punktowe między poszczególnymi przeciwciałami anty-CGRP w niektórych punktach końcowych, takich jak odsetek pacjentów osiągających $\geq 50\%$ redukcję liczby dni migrenowych w miesiącu, średnia redukcja liczby dni migrenowych (MMD) oraz czas do pierwszej znaczącej redukcji MMD. Różnice te były niewielkie i nie wskazywały na istotną przewagę żadnego z preparatów. Profile bezpieczeństwa są zbliżone, choć poszczególne przeciwciała mogą wykazywać charakterystyczne sygnały wymagające monitorowania, takie jak zaparcia i kontrola ciśnienia przy erenumabie. Eptinezumab wyróżnia się drogą podania dożylną oraz szybkim początkiem działania (Tabela 32).

Tabela 32.
Przeglądy systematyczne oceniające przeciwciała monoklonalne anty-CGRP

Akronim badania	Typ analizy	Bazy (przeszukanie)	Badania	Populacja	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
Aleksovska 2023 [117]	Jakościowa	PubMed, Scopus, baza Cochrane	RCT	Dorośli z EM lub CM	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab	Wszystkie przeciwciała monoklonalne są skuteczniejsze niż placebo w redukcji liczby dni migrenowych w miesiącu u uczestników z migreną epizodyczną i przewlekłą. Nie ma istotnych różnic pomiędzy poszczególnymi przeciwciałami monoklonalnymi pod względem skuteczności.
Garcia 2023 (abstrakt) [118]	Ilościowa	PubMed	RCT	Dorośli z CM	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab	Zgodnie z uzyskanymi wynikami, biorąc pod uwagę, że nie wykazano statystycznie istotnych różnic w skuteczności pomiędzy poszczególnymi lekami, wybór jednego z nich powinien opierać się na kryteriach bezpieczeństwa. Zalecane jest przeprowadzenie bezpośrednich badań porównawczych tych leków w celu potwierdzenia ich równoważności.
Haghdoost 2023 [119]	Ilościowa (NMA)	PubMed/MEDLINE, Embase, Cochrane Central	RCT	Dorośli z EM lub CM	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab Atogepant Rimegepant	Nowe terapie ukierunkowane na szlak CGRP, w tym atogepant, rimegepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galcanezumab, są skuteczne w zapobieganiu migrenie w porównaniu z placebo. Różnice między lekami były niewielkie.
Haridas 2024 [120]	Ilościowa (NMA)	PubMed, MEDLINE, baza Cochrane, ICTRP	RCT	Dorośli z CM	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab	Wszystkie przeciwciała monoklonalne zatwierdzone w leczeniu migreny mają podobny profil skuteczności i bezpieczeństwa.
Medrea 2025 [58]	Ilościowa	Medline, Embase, Cochrane Central	RCT	Dorośli z EM lub CM	Leki klasyczne Toksyna botulinowa A Gepanty (rimegepant, atogepant) Przeciwciała monoklonalne (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab, erenumab)	Erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galcanezumab są zalecane w terapii migreny przewlekłej (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). Erenumab, eptinezumab, fremanezumab i galcanezumab są lekami pierwszego wyboru w prewencji migreny.
Muddam 2023 [121]	Jakościowa	PubMed, Cochrane Library, Web of Science, Scopus, Embase	RCT, RWD	Dorośli z migreną	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab	Zarówno badania kliniczne, jak i RWD wskazują na zmniejszenie częstości napadów migreny oraz poprawę jakości życia u pacjentów leczonych przeciwciałami (erenumabem, eptinezumabem, fremanezumabem i galcanezumabem). Wyniki podkreślają potencjał przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP jako skutecznej i dobrze tolerowanej opcji terapeutycznej w migrenie przewlekłej. Leki te

Akronim badania	Typ analizy	Bazy (przeszukanie)	Badania	Populacja	Oceniane interwencje	Najważniejsze wnioski
						wykazują skuteczność, długoterminowe bezpieczeństwo i mogą przynosić dodatkowe korzyści w skojarzeniu z innymi terapiami.
Fawsitt 2023 [122]	Ilościowa (NMA)	Embase, MEDLINE, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, strony organizacji HTA, strony konferencji	RCT	Dorośli z migreną	Eptinezumab Fremanezumab Erenumab	Wyniki NMA w większości przypadków nie przedstawiały istotnych różnic między porównywanymi lekami, przy czym odnotowano nieznacznie korzystniejszy efekt eptinezumabu względem fremanezumabu w zakresie redukcji dni z migreną w miesiącu (MMD).
Naghdi 2023 [123]	Ilościowa (NMA)	Embase, MEDLINE, Cochrane Central, Science Citation Index, Global Index Medicus	RCT	Dorośli z CM	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab Toksyna botulinowa A Topiramát	Wszystkie interwencje były skuteczniejsze niż placebo w redukcji miesięcznej liczby dni z bólem głowy i migreną. Bezwzględne różnice w liczbie dni były co najwyżej umiarkowane. Nie znaleziono dowodów wskazujących na klinicznie istotną przewagę któregośkolwiek z leków nad pozostałymi.
Oliveira 2024 [124]	Jakościowa	MEDLINE/PubMed, Embase	RCT	Dorośli z CM	Atogepant, Eptinezumab, Fremanezumab, Galcanezumab, Erenumab	Antagoniści CGRP są efektywną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną, zwłaszcza w migrenie przewlekłej.
Ray 2025 [125]	Jakościowa	PubMed, Embase, Cochrane Central, Scopus, Web of Science, ClinicalTrials.gov, Międzynarodowy Rejestr Badań Klinicznych WHO, materiały konferencyjne, prace dyplomowe	PS, NMA, RWD	Dorośli z migreną	Erenumab Fremanezumab Galcanezumab Eptinezumab Toksyna botulinowa A Topiramát Propranolol	Wszystkie przeciwciała monoklonalne anti-CGRP wykazują dobrą tolerancję oraz korzystne wskaźniki przestrzegania terapii, a ich skuteczność w profilaktyce migreny wydaje się wykazywać przewagę w porównaniu z tradycyjnie stosowanymi metodami. Dostępne dowody są jednak nadal ograniczone przez stosunkowo krótki okres obserwacji (głównie ≤12 miesięcy), ograniczoną liczbę danych z rzeczywistej praktyki klinicznej oraz heterogeniczność w raportowaniu wyników.
Yang 2021 [126]	Ilościowa (NMA)	PubMed, Embase, ProQuest, ScienceDirect, Cochrane Central, ClinicalKey, Web of Science, ClinicalTrials.gov	RCT	Dorośli z CM	Eptinezumab Fremanezumab Galcanezumab Erenumab Toksyna botulinowa A Topiramát	Wszystkie cztery przeciwciała anti-CGRP (eptinezumab, fremanezumab, erenumab, galcanezumab) znacząco redukują liczbę dni migrenowych i wykazują korzystny profil bezpieczeństwa w porównaniu z placebo lub tradycyjną profilaktyką. Eptinezumab i fremanezumab wykazywały niewielką przewagę w niektórych punktach końcowych (liczba dni migrenowych, odsetek ≥50% responderów), a erenumab 140 mg miesięcznie redukował stosowanie leków przeciwbólowych. galcanezumab 240 mg wiązał się z najniższym odsetkiem przerwania leczenia, podczas gdy pozostałe schematy charakteryzowały się nieco wyższą częstością działań niepożądanych, pozostając jednak w zakresie korzystnego profilu bezpieczeństwa.

Aneks D. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA

Tabela 33.

Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4130.1.2026 dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA

Uwaga AOTMiT	Rozdział APD	Rodzaj zmiany	Opis zmiany
Ad 1	7. Organizacja i model realizacji leczenia	Dodanie informacji	Dodano rozdział opisujący proponowany model finansowania oraz jego organizację
Ad 2	4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	Uzupełnienie	Dodanie informacji dotyczących finansowania oraz rzeczywistego wykorzystania blokady nerwu potylicznego większego (GON) i leczenia doraźnego migreny.
	6. Aktualna praktyka kliniczna		Uzupełnienie uzasadnienia wyboru komparatorów o informacje dotyczące miejsca GON i leczenia doraźnego w praktyce klinicznej oraz doprecyzowanie uzasadnienia uwzględnienia BSC jako komparatora.
	7. Definiowanie problemu decyzyjnego		
	8. Charakterystyka interwencji i komparatorów	Dodanie informacji	Dodanie szczegółowego opisu technologii wchodzących w skład komparatora stanowiącego najlepszą opiekę medyczną tj. terapia doraźna. W charakterystyce uwzględniono przede wszystkim interwencje, którym w aktualnych polskich wytycznych przypisano silną moc rekomendacji.
Ad.3b	3. Wytyczne postępowania terapeutycznego	Uzupełnienie	Uzupełnienie o zalecenia towarzystw naukowych wskazanych przez Agencję – bez wpływu na ocenę miejsca terapii w aktualnej praktyce klinicznej.
Ad.3c			
Dodatkowe	5. Rekomendacje finansowe	Uzupełnienie	Uzupełnienie o opinie wskazanych przez Agencję instytucji opublikowanych przed i po dacie złożenia wniosku, wszystkie uwzględnione opinie były pozytywne i nie miały wpływu na wnioskowanie.