

Warszawa, dnia 7 września 2026 r.

AbbVie Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B,
02-676 Warszawa,
numer KRS: 0000394107

**Szanowny Pan
Daniel Rutkowski
Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

ul. Przeskok 2
00-032 Warszawa

Pismo przewodnie do uzupełnienia analiz HTA

Sprawa PLR.4500.732.2026

Dotyczy pisma DOWM.4130.1.2026

Szanowny Panie Prezesie,

W odpowiedzi na pismo nr DOWM.4130.1.2026 dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego dotyczącego produktu leczniczego Aquipta, atogepantum, tabl., 60 mg, 28 szt., GTIN: 08054083026121 w kategorii dostępności refundacyjnej **w aptece na receptę** we wskazaniu określonym zdefiniowanym stanem klinicznym, przedstawiam odpowiedzi na uwagi zawarte w dokumencie:

Przedstawione uzasadnienie proponowanego zakresu wskazania refundacyjnego jest niewystarczające, ponieważ nie odnosi się w sposób kompleksowy do wyboru kategorii dostępności refundacyjnej ani do organizacyjnych i praktycznych aspektów prowadzenia terapii.

ODP: Równorzędność kliniczna poszczególnych terapii nie przesądza o konieczności zastosowania jednolitego modelu ich finansowania. Wybór kategorii dostępności refundacyjnej powinien uwzględniać nie tylko miejsce danej technologii w postępowaniu terapeutycznym, ale również charakter terapii, sposób i miejsce jej stosowania, wymagania dotyczące udziału personelu medycznego oraz możliwość zapewnienia właściwej kwalifikacji i monitorowania leczenia. Zachowanie możliwości indywidualnego doboru terapii do sytuacji klinicznej pacjenta wymaga przede wszystkim odpowiednich zasad kwalifikacji i prowadzenia leczenia, a nie objęcia wszystkich dostępnych opcji terapeutycznych jednakową kategorią refundacyjną.

Niezależnie od kategorii refundacji wybór konkretnej terapii pozostaje decyzją kliniczną lekarza, podejmowaną zgodnie z aktualną wiedzą medyczną oraz z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta. 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, zasadami etyki zawodowej oraz z należytą starannością. Zasada ta znajduje również odzwierciedlenie w Kodeksie Etyki Lekarskiej, w szczególności w art. 2, 6 i 8, odnoszących się odpowiednio do dobra chorego, swobody wyboru metod postępowania zgodnie z aktualnym stanem wiedzy oraz obowiązku prowadzenia postępowania z należytą starannością.

W konsekwencji wybór terapii nie powinien być podyktowany jej kategorią refundacyjną lub dostępnością w określonym modelu finansowania. Aktualne rekomendacje dotyczące leczenia profilaktycznego migreny podkreślają znaczenie indywidualizacji decyzji terapeutycznej. Zgodnie z zaleceniami w przypadku nieskuteczności lub nietolerancji początkowego leczenia profilaktycznego należy rozważyć zmianę na lek z innej klasy, natomiast u pacjentów z wieloma niepowodzeniami leczenia możliwe jest zastosowanie innej terapii profilaktycznej, w tym BTX lub anty-CGRP. Jednocześnie decyzja o rozpoczęciu leczenia profilaktycznego powinna być podejmowana wspólnie z pacjentem, z uwzględnieniem potencjalnych korzyści i ryzyka terapii oraz czynników indywidualnych, takich jak choroby współistniejące, możliwe interakcje lekowe, tolerancja leczenia czy możliwość przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania^{1,2}.

W związku z powyższym, jeżeli w ocenie lekarza specjalisty stan kliniczny pacjenta oraz spełnienie określonych kryteriów kwalifikacji uzasadniają zastosowanie terapii dostępnej w ramach programu lekowego B.133, pacjent powinien zostać zakwalifikowany do leczenia w ramach tego programu, zgodnie z obowiązującymi kryteriami i warunkami jego realizacji. Z kolei kategoria refundacji aptecznej nie obliguje lekarza do wyboru tej ścieżki, lecz stwarza możliwość zastosowania tak udostępnianej terapii wówczas, gdy jest ona klinicznie korzystniejsza dla pacjenta. Jednocześnie wskazanie refundacyjne ATO nie wskazuje na możliwość zastosowania tej terapii na wcześniejszym etapie leczenia, spójnie z kryteriami dla terapii finansowanych w ramach programu B.133. A zatem zastosowanie odmiennej kategorii refundacyjnej dla ATO nie ogranicza możliwości wyboru leczenia na podstawie przesłanek medycznych ani nie zmienia miejsca tej terapii w postępowaniu terapeutycznym.

Kluczowe znaczenie ma zapewnienie, aby wybór konkretnej metody leczenia pozostawał decyzją kliniczną podejmowaną z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji pacjenta, przy jednoczesnym zachowaniu odpowiednich zasad kwalifikacji do leczenia i monitorowania jego efektów. Specjalistyczna ocena pacjenta powinna obejmować nie tylko potwierdzenie rozpoznania i zasadności zastosowania leczenia profilaktycznego, ale również ocenę czynników mogących wpływać na wybór konkretnej terapii, w tym chorób współistniejących,

¹ Boczarska-Jedynak M., Waliszewska-Prosół M., Roźniecki J., Straburzyński M., Bott-Karóń M., Nowaczewska M., Rościszewska-Żukowska I., Świat M., Łukasik M. Leczenie pierwotnych bólów głowy — rekomendacje Sekcji Bólu Głowy Polskiego Towarzystwa Neurologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy Część I: Migrena. *Pol Przegl Neurol* 2026; 22: e03126015. DOI: 10.5603/ppn.112874

² Puledra F, Sacco S, Diener H-C, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. *Cephalalgia*. 2024;44(9). doi:10.1177/03331024241269735

potencjalnych interakcji lekowych, tolerancji leczenia oraz możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących dawkowania. Takie podejście jest zgodne z zasadą indywidualizacji i wspólnego podejmowania decyzji terapeutycznych wskazywaną w aktualnych zaleceniach dotyczących leczenia profilaktycznego migreny^{1,2}.

Odmienna kategoria refundacyjna ATO znajduje również uzasadnienie w różnicach pomiędzy analizowanymi terapiami w zakresie drogi podania oraz związanych z nią wymagań organizacyjnych. ATO jest produktem leczniczym stosowanym doustnie raz na dobę, samodzielnie przez pacjenta, w warunkach domowych. Jego zastosowanie nie wymaga procedury podania leku ani przeszkolenia pacjenta w zakresie wykonywania iniekcji. Odmiennie przedstawia się stosowanie pozostałych terapii celowanych i BTX: erenumab i fremanezumab są podawane podskórnie, eptinezumab wymaga infuzji dożylniej, natomiast BTX wymaga wielopunktowego podania przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza. W przypadku terapii realizowanych w ramach programu lekowego sposób ich faktycznego podawania wynika dodatkowo z warunków realizacji programu. Różnice te przedstawiono szczegółowo w Tabeli 1.

Tabela 1.
Charakterystyka terapii zalecanych w CM – zgodnie z ChPL produktów leczniczych

Cecha	Substancja czynna				
	Atogepant	Erenumab	Fremanezumab	Eptinezumab	Toksyna botulinowa typu A (BTX)
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 (7 okolic głowy i szyi)
Warunki stosowania	domowe	domowe – po przeszkoleniu	domowe – po przeszkoleniu	placówka medyczna	placówka medyczna
Specjalny nadzór nad rozpoczęciem leczenia	brak wymogu udziału personelu przy podaniu; 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 posiadającego odpowiednie kwalifikacje i doświadczenie w prowadzeniu terapii i stosowaniu wymaganego sprzętu
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

Rp – wydawany na receptę; Rpz – wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania
a) u niektórych chorych możliwe

Zgodnie z § 4 rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 14 listopada 2008 r. w sprawie kryteriów zaliczenia produktu leczniczego do poszczególnych kategorii dostępności (t.j. Dz. U. z 2016 r. poz. 1769), kategoria Rpz obejmuje produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się m.in. z koniecznością diagnozowania pacjenta w warunkach szpitalnych lub w ośrodkach o odpowiednim zapleczu diagnostycznym albo ze specjalnym nadzorem lekarza w całym okresie terapii. Tak zdefiniowane kryteria kategorii Rpz wskazują, że leki nią objęte ze swej natury wymagają infrastruktury i nadzoru zapewnianego m.in. w ramach programu lekowego, co czyni ten model refundacji bardziej właściwym dla produktów takich jak erenumab, fremanezumab i eptinezumab, czyli

w ramach programu lekowego B.133. Natomiast w przypadku produktu leczniczego posiadającego kategorię Rp – takiego jak ATO – powyższe ograniczenia nie znajdują zastosowania, co przemawia za zasadnością refundacji w kategorii aptecznej.

W ramach programu lekowego B.133 finansowana jest również toksyna botulinowa typu A, która, mimo kategorii Rp, ze względu na charakter terapii wymaga podania przez odpowiednio wykwalifikowanego lekarza (posiadające odpowiednie przeszkolenie w zakresie podania preparatu). Tym samym sposób stosowania ATO istotnie różni się od pozostałych terapii finansowanych w ramach programu B.133. Jego zastosowanie nie wymaga procedury podania leku ani bezpośredniego udziału personelu medycznego przy kolejnych dawkach. Różnice te uzasadniają zastosowanie wobec ATO kategorii refundacji aptecznej, odpowiadającej charakterystyce produktu leczniczego i rzeczywistym wymaganiom organizacyjnym związanym z jego stosowaniem.

Z powyższego zestawienia wynika, że ATO różni się od terapii finansowanych w ramach programu B.133 brakiem wymogu specjalnego nadzoru przy rozpoczęciu leczenia, doustną drogą podania oraz brakiem wymogów identyfikowalności właściwych dla biologicznych produktów leczniczych. Jej profil nie uzasadnia zatem ograniczenia dostępności do ośrodków realizujących program lekowy i przemawia za refundacją w kategorii aptecznej. Tym samym kliniczna równorzędność dostępnych metod nie uzasadnia automatycznie objęcia ich identycznym modelem organizacyjnym refundacji.

Takie podejście znajduje również potwierdzenie w dotychczasowych pracach AOTMiT dotyczących organizacji finansowania terapii przewlekłych. W stanowisku Rady Przejrzystości nr 64/2023³ z dnia 19 czerwca 2023 r. pozytywnie oceniono rozwiązanie zakładające 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. Wskazano przy tym m.in. na możliwość poprawy dostępności terapii, prowadzenia lub kontynuowania leczenia w warunkach domowych oraz ograniczenia obciążeń organizacyjnych związanych z realizacją programów lekowych. Rozwiązanie to zostało następnie pozytywnie zarekomendowane przez Prezesa AOTMiT w rekomendacji nr 65/2023 z dnia 30 czerwca 2023 r.

Jednocześnie refundacja apteczna ATO nie oznacza rezygnacji z kontroli prawidłowości kwalifikacji ani oceny skuteczności i bezpieczeństwa oraz zasadności kontynuacji leczenia. Wnioskowane wskazanie określa kryteria rozpoczęcia i kontynuacji terapii, a rozpoznanie migreny przewlekłej i kwalifikacja pacjenta mogą zostać potwierdzone przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii. Dalsza ordynacja i okresowa weryfikacja spełnienia kryteriów kontynuacji mogą być prowadzone w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub – o ile jest to możliwe w konkretnej sytuacji klinicznej i taką decyzję podejmie lekarz specjalista - podstawowej opieki zdrowotnej. Kryteria te są jednoznaczne i mierzalne – obejmują ocenę zmiany liczby dni z bólem głowy na

³ 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.

podstawie dzienniczka pacjenta oraz wyniku w skali MIDAS. Nie wymagają specjalistycznej procedury diagnostycznej ani podania produktu leczniczego w ośrodku specjalistycznym. Tym samym właściwa kwalifikacja i monitorowanie leczenia mogą zostać zapewnione bez konieczności realizacji terapii w ramach programu lekowego.

Powyższe znajduje również odzwierciedlenie w przepisach ustawy o refundacji, które nie wskazują na konieczność objęcia ATO refundacją wyłącznie w ramach programu lekowego ani nie wykluczają jego refundacji w kategorii „w aptecce na receptę” we wnioskowanym wskazaniu.⁴

Dodatkowo, nie określono zasad praktycznej realizacji proponowanego wskazania refundacyjnego.

ODP: W odpowiedzi na szczegółowe pytania Agencji dotyczące organizacyjnych i praktycznych aspektów prowadzenia terapii, Wnioskodawca przedstawia poniżej doprecyzowane zasady możliwej realizacji proponowanego wskazania refundacyjnego.

Kwalifikacja pacjenta do leczenia i potwierdzenie spełnienia kryteriów refundacyjnych

Rozpoznanie CM oraz potwierdzenie spełnienia kryteriów rozpoczęcia refundowanego leczenia ATO powinno pozostawać w kompetencji lekarza specjalisty w dziedzinie neurologii. Wynika to m.in. z konieczności oceny zaawansowanej postaci migreny, dotychczasowego leczenia profilaktycznego oraz spełnienia określonych kryteriów klinicznych. Rozpoczęcie terapii ATO przez lekarza POZ lub lekarza innej specjalizacji niż neurologia może być zatem niewystarczające z uwagi na specjalistyczny charakter procesu kwalifikacji. Specjalista dokonuje w szczególności oceny rozpoznania zgodnego z aktualną edycją ICHD, dokumentacji dotyczącej wcześniejszych terapii profilaktycznych (czasu trwania, dawkowania oraz efektu terapeutycznego), aktualnej liczby dni z bólem głowy oraz z migreną oraz wartości wyjściowej w skali MIDAS. Potwierdzenie nieskuteczności co najmniej dwóch z trzech wskazanych w treści wskazania terapii profilaktycznych powinno zostać odpowiednio udokumentowane w dokumentacji medycznej pacjenta.

Na tej podstawie specjalista podejmuje decyzję o rozpoczęciu terapii, wystawia pierwszą receptę na ATO i sporządza dokumentację kwalifikacyjną. Informacja o rozpoznaniu, spełnieniu kryteriów refundacyjnych, zastosowanym leczeniu oraz wartościach wyjściowych powinna pozostawać dostępna dla lekarza kontynuującego leczenie, jeżeli specjalista zdecyduje o przekazaniu dalszego prowadzenia terapii w ramach POZ.

Ocena odpowiedzi na leczenie i kontynuacja terapii

Warunkiem kontynuacji leczenia jest uzyskanie i utrzymywanie odpowiedzi na leczenie w porównaniu ze stanem wyjściowym. Ocena skuteczności powinna być przeprowadzana okresowo, co najmniej raz na 12 tygodni (± 15

⁴ Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253, dalej: „ustawa o refundacji”)

dni), zgodnie z kryteriami określonymi we wnioskowanym wskazaniu. W razie wystąpienia wskazań klinicznych możliwa jest wcześniejsza konsultacja, w szczególności w celu oceny tolerancji i bezpieczeństwa terapii

Ocena odpowiedzi na leczenie może być prowadzona według następującego modelu:

- **przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii (AOS)**, który w pierwszych 12 tygodniach leczenia dokonuje oceny tolerancji i bezpieczeństwa terapii oraz ocenia odpowiedź na leczenie zgodnie z kryteriami określonymi we wnioskowanym wskazaniu. Następnie, w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, w szczególności stabilności stanu klinicznego i uzyskiwanej odpowiedzi na leczenie, specjalista może zdecydować o przekazaniu dalszego prowadzenia terapii lekarzowi POZ,
- **przez lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)**: kolejne okresowe oceny odpowiedzi na leczenie mogą być przeprowadzane przez lekarza POZ, pod warunkiem posiadania przez niego niezbędnych kompetencji oraz aktualnej dokumentacji medycznej dotyczącej leczenia ATO, przekazanej przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii, obejmującej w szczególności informacje z ostatniej oceny leczenia, w tym co najmniej: rozpoznanie, datę włączenia terapii i dawkowanie, wartości wyjściowe liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz wyniku w skali MIDAS, a także kryteria odpowiedzi na leczenie i kryteria zaprzestania terapii.

Decyzja o przekazaniu dalszego prowadzenia terapii lekarzowi POZ byłaby podejmowana przez lekarza specjalistę w dziedzinie neurologii, z uwzględnieniem indywidualnej sytuacji klinicznej pacjenta, w szczególności stabilności stanu klinicznego oraz dotychczasowego czasu i przebiegu leczenia.

Lekarz POZ jest również uprawniony do wystawiania recept na atogepant pomiędzy kolejnymi ocenami okresowymi, o ile dysponuje aktualną dokumentacją medyczną, a kontynuacja leczenia jest uzasadniona stanem zdrowia pacjenta. Lekarz POZ dokonuje oceny odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami określonymi we wnioskowanym wskazaniu i podejmuje decyzję o kontynuacji leczenia lub, w przypadku wątpliwości dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa lub zmiany stanu klinicznego pacjenta, o konieczności ponownej konsultacji neurologicznej.

Ordynacja leku w ramach kontynuacji leczenia

Po specjalistycznej kwalifikacji ATO może być ordynowany w ramach kontynuacji leczenia przez lekarza POZ, jeżeli lekarz ten dysponuje aktualną dokumentacją potwierdzającą rozpoznanie, spełnienie kryteriów refundacyjnych oraz dotychczasowy przebieg leczenia, a kontynuacja terapii jest uzasadniona stanem zdrowia pacjenta. Nie ma przy tym bezwzględnej konieczności, aby każda kolejna ordynacja leku wymagała ponownej konsultacji neurologicznej.

Proponowany model jest spójny z powszechnie stosowaną praktyką kliniczną, w której lekarz POZ kontynuuje i ordynuje leki w schorzeniach przewlekłych inicjalnie diagnozowanych i prowadzonych przez specjalistę – m.in. w chorobach tarczycy (po kwalifikacji przez endokrynologa) czy chorobach sercowo-naczyniowych (po

kwalifikacji przez kardiologa). We wszystkich tych przypadkach decyzja refundacyjna nie definiuje, jaki specjalista kwalifikuje do terapii ani jaki lekarz wystawia receptę.

Takie rozwiązanie pozostaje zgodne z art. 42 ust. 2 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 r. o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2026 r. poz. 37 z późn. zm.), który dopuszcza wystawienie recepty w celu kontynuacji leczenia bez osobistego badania pacjenta, jeżeli jest to uzasadnione jego stanem zdrowia odzwierciedlonym w dokumentacji medycznej. Pozostaje również zgodne z zakresem kompetencji lekarza POZ⁵ obejmującym m.in. zlecanie i monitorowanie leczenia farmakologicznego oraz kontynuowanie działań leczniczych podejmowanych przez innych świadczeniodawców, w ramach kompetencji zawodowych i zgodnie z aktualną wiedzą medyczną.

Powyższe potwierdza, że kontynuacja leczenia farmakologicznego zainicjowanego przez lekarza specjalistę, w tym ordynacja leku i monitorowanie jego skuteczności, mieści się w ustawowo określonym zakresie kompetencji lekarza POZ, działającego w ramach swoich kompetencji i we współpracy z lekarzem specjalistą.

Proponowany model jest zgodny z obecnie obowiązującymi przepisami prawa, zakłada możliwość rozdzielenia specjalistycznego rozpoznania i początkowej kwalifikacji pacjenta od bieżącej ordynacji oraz okresowej weryfikacji spełnienia jasno zdefiniowanych kryteriów kontynuacji leczenia. Zapewnia to specjalistyczne potwierdzenie zasadności rozpoczęcia terapii, przy jednoczesnym umożliwieniu jej dalszego prowadzenia w ramach ambulatoryjnej opieki zdrowotnej, bez nakładania na doustną terapię ATO dodatkowych wymagań organizacyjnych właściwych dla programu lekowego.

W przedłożonych analizach jako komparator poza lekami finansowanymi w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)” tj. toksyna botulinowa typu A (BTX) i przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP (erenumab [ERE], fremanezumab [FRE], eptinezumab [EPTI]) należy również uwzględnić inne metody leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej: propranolol, metoprolol oraz świadczenie blokady nerwu potylicznego większego finansowane ze środków publicznych.

ODP: Uwzględniając uwagę AOTMiT, ponownie przeanalizowano zasadność uwzględnienia propranololu, metoprololu oraz blokady nerwu potylicznego większego (GON) jako komparatorów dla ATO. Weryfikację przeprowadzono z uwzględnieniem aktualnych wytycznych klinicznych, charakterystyki populacji objętej wnioskowanym wskazaniem, miejsca poszczególnych metod w ścieżce terapeutycznej oraz ich rzeczywistego wykorzystania w praktyce klinicznej w Polsce.

Aktualne wytyczne PTBG-PTN 2026 wskazują szereg metod profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej (CM), obejmujących klasyczne leki doustne, toksynę botulinową typu A, przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP/CGRP-R, gepanty oraz blokadę nerwu potylicznego większego. Wytyczne podkreślają potrzebę indywidualizacji leczenia, z uwzględnieniem m.in. chorób współistniejących, bezpieczeństwa, tolerancji oraz

⁵ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 27 listopada 2019 r. w sprawie zakresu zadań lekarza podstawowej opieki zdrowotnej, pielęgniarki podstawowej opieki zdrowotnej i położnej podstawowej opieki zdrowotnej (Dz. U. poz. 2335); Zał. nr 1 ust. 3 pkt 1; Zał. nr 1 ust. 4 pkt 3; Zał. Nr 1 ust. 4 pkt 12

dostępności poszczególnych metod. Jednocześnie miejsce poszczególnych opcji terapeutycznych powinno być rozpatrywane z uwzględnieniem etapu leczenia i wcześniejszych niepowodzeń terapeutycznych.

Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów z CM po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród topiramatu, kwasu walproinowego lub jego pochodnych oraz amitryptyliny, lub z przeciwwskazaniami bądź brakiem tolerancji tych terapii. Oznacza to, że ATO jest proponowany u chorych, u których wykorzystano lub wyczerpano możliwości zastosowania terapii profilaktycznych określonych jako wcześniejsze linie leczenia w ramach wnioskowanego wskazania.

W odniesieniu do propranololu i metoprololu należy wskazać, że możliwość zastosowania kolejnego klasycznego leku doustnego u pojedynczego pacjenta nie oznacza, że stanowi on najbardziej prawdopodobną alternatywę terapeutyczną dla ATO w całej populacji wnioskowanej. Wytyczne PTBG-PTN 2026 zwracają uwagę na liczne działania niepożądane klasycznych leków doustnych i wynikającą z nich niską adherencję. Jednocześnie wraz z kolejnymi niepowodzeniami klasycznych terapii rośnie znaczenie zastosowania terapii o mechanizmie swoistym dla migreny – autorzy wytycznych wskazują, że u pacjentów po niepowodzeniu terapii profilaktycznych z co najmniej 3 grup należy dążyć do zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP/CGRP-R, gepantów lub onabotulinumtoksyny A, jeżeli nie były wcześniej stosowane.

Za takim pozycjonowaniem przemawia również siła dostępnych dowodów w CM. Dla propranololu jakość dowodów w CM oceniono jako bardzo niską, przy słabej sile rekomendacji, natomiast dane dotyczące metoprololu są bardzo ograniczone. Dla ATO, EPTI, FRE i BTX jakość dowodów w CM oceniono jako wysoką, a rekomendacje jako silne; dla ERE jakość dowodów jest umiarkowana, przy silnej rekomendacji. W konsekwencji dalsze sekwencyjne stosowanie kolejnych klasycznych leków doustnych pozostaje możliwe u wybranych chorych, jednak nie zostało uznane za dominujący kierunek dalszego postępowania w populacji po wcześniejszych niepowodzeniach klasycznej profilaktyki.

Odmierna sytuacja dotyczy GON. Metoda ta jest uwzględniona w PTBG-PTN 2026 jako możliwość profilaktycznego leczenia CM, samodzielnie lub w skojarzeniu z inną rekomendowaną terapią. Podstawa dowodowa pozostaje jednak ograniczona – jakość dowodów oceniono jako niską, a siłę rekomendacji jako słabą. Co istotniejsze z perspektywy doboru komparatora, pomimo finansowania GON ze środków publicznych, jego rzeczywiste wykorzystanie w leczeniu migreny w Polsce pozostaje marginalne. Liczba rozliczonych porad wynosiła 119 w 2018 r., 147 w 2019 r., 76 w 2020 r., 66 w 2021 r., 57 w 2022 r., 74 w 2023 r., 111 w 2024 r. i 170 w 2025 r. Nawet w roku o najwyższym wykorzystaniu oznacza to zatem jedynie 170 świadczeń w skali całego kraju. Dane dotyczą liczby porad, a nie liczby unikalnych pacjentów.

Formalna dostępność GON w systemie publicznym nie przekłada się zatem na istotne wykorzystanie tej metody w rzeczywistej praktyce klinicznej. Skala jej stosowania nie wskazuje, aby GON stanowił obecnie istotną alternatywę terapeutyczną, której wykorzystanie mogłoby zostać w znaczącym stopniu zastąpione przez ATO po objęciu go refundacją.

W konsekwencji, po ponownej weryfikacji doboru komparatorów, jako podstawowe komparatory dla ATO pozostawiono toksynę botulinową typu A oraz przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP/CGRP-R, tj. technologie stosowane na porównywalnym etapie postępowania u pacjentów z CM po wcześniejszych niepowodzeniach profilaktyki i posiadające silne rekomendacje kliniczne. Propranolol, metoprolol oraz GON uwzględniono natomiast w opisie dostępnych metod profilaktycznych, ich miejsca w aktualnych wytycznych oraz – w przypadku GON – rzeczywistego wykorzystania w praktyce klinicznej w Polsce.

Wobec dostępności terapii profilaktycznych finansowanych ze środków publicznych przyjęcie jako komparatora najlepszej terapii standardowej (BSC, ang. Best Standard Care) rozumianej jako brak profilaktyki i stosowanie wyłącznie leczenia doraźnego jest niezasadne, ponieważ nie odzwierciedla rzeczywistej praktyki klinicznej w ocenianym wskazaniu. Jednocześnie nie przedstawiono szczegółowej charakterystyki BSC, w tym wykazu interwencji składających się na leczenie doraźne oraz ich sposobu i poziomu finansowania. W analizach nie uwzględniono również finansowanej ze środków publicznych blokady nerwu potylicznego większego.

ODP: W odpowiedzi na uwagę AOTMiT uzupełniono charakterystykę BSC, w tym przedstawiono metody leczenia doraźnego stosowane zgodnie z aktualnymi polskimi wytycznymi oraz informacje dotyczące ich finansowania ze środków publicznych. Ze względu na szeroki zakres możliwych do zastosowania substancji w charakterystyce uwzględniono przede wszystkim interwencje, którym w aktualnych polskich wytycznych przypisano silną moc rekomendacji.

Jednocześnie podtrzymano zasadność uwzględnienia BSC jako komparatora. BSC nie jest w analizie rozumiane jako rekomendowana alternatywa dla leczenia profilaktycznego u pacjenta spełniającego wskazania do jego zastosowania, lecz jako odzwierciedlenie rzeczywistej sytuacji klinicznej części pacjentów, którzy pomimo wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego nie otrzymują kolejnej terapii profilaktycznej i pozostają w leczeniu doraźnym⁶⁷.

Rozróżnienie to ma szczególne znaczenie w populacji objętej wnioskiem, obejmującej chorych po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lub z przeciwwskazaniami bądź brakiem tolerancji określonych terapii. Dostępność innych metod profilaktycznych finansowanych ze środków publicznych nie oznacza, że każdy pacjent z tej populacji w praktyce otrzymuje kolejną terapię profilaktyczną⁵⁸. Tym samym brak kolejnej profilaktyki przy jednoczesnym stosowaniu leczenia doraźnego stanowi jeden z rzeczywistych sposobów postępowania w populacji docelowej, który może zostać zastąpiony przez ATO.

⁶ Hepp Z, Dodick DW, Varon SF, Chia J, Matthew N, Gillard P, Hansen RN, Devine EB. Persistence and switching patterns of oral migraine prophylactic medications among patients with chronic migraine: A retrospective claims analysis. *Cephalalgia*. 2017 Apr;37(5):470-485. doi: 10.1177/0333102416678382

⁷ Waliszewska-Prosół, M., Straburzyński, M., Czapińska-Ciepiela, E.K. *et al.* Migraine symptoms, healthcare resources utilization and disease burden in a large Polish migraine cohort. *J Headache Pain* **24**, 40 (2023). <https://doi.org/10.1186/s10194-023-01575-4>

⁸ Waliszewska-Prosół M, Straburzyński M, Budrewicz S, et al. Consulting, diagnosis and treatment patterns in migraine: results from the Migraine in Poland cross-sectional survey. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 2025;18. doi:10.1177/17562864251338675

Znaczenie tej ścieżki potwierdzają założenia i wyniki analizy wpływu na budżet. Spośród populacji docelowej

pacjentów, którzy po objęciu ATO refundacją rozpoczną jego stosowanie, w przypadku braku refundacji ATO pozostałoby na BSC. Oznacza to, że BSC jest opcją najczęściej zastępowaną przez ATO.

Pominięcie BSC jako komparatora prowadziłoby tym samym do nieuwzględnienia najliczniejszej grupy pacjentów, u których wprowadzenie ATO powoduje rzeczywistą zmianę sposobu postępowania, i nie odzwierciedlałoby przewidywanego wpływu refundacji ATO na aktualną praktykę kliniczną.

Blokada nerwu potylicznego większego została uwzględniona w zaktualizowanych analizach w zakresie jej finansowania ze środków publicznych i rzeczywistego wykorzystania. Nie została natomiast przyjęta jako komparator ATO. Pomimo formalnej dostępności ze środków publicznych jej wykorzystanie w leczeniu migreny w Polsce pozostaje marginalne – w 2025 r. rozliczono 170 porad związanych z GON w skali całego kraju. Nie wskazuje to, aby GON stanowił istotną praktykę kliniczną, która mogłaby być w znaczącym stopniu zastępowana przez ATO. Szczegółowe uzasadnienie przedstawiono w odpowiedzi dotyczącej wyboru komparatorów.

Analizy nie są aktualne na dzień składania wniosku, tj. 28.04.2026

ODP: Analizy przedłożone wraz z wnioskiem były aktualne zgodnie z wymaganiami określonymi w rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań oraz Wytycznych HTA AOTMiT.

Przegląd analiz ekonomicznych przeprowadzono 16.04.2026 r., tj. 12 dni przed złożeniem wniosku refundacyjnego. Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań wskazuje zakres informacji, które powinny być aktualne na dzień złożenia wniosku, obejmujący co najmniej dane dotyczące skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. Wyniki przeglądu opublikowanych analiz ekonomicznych nie zostały wskazane wśród informacji objętych takim wymogiem. Niezależnie od powyższego, przegląd wykonany 12 dni przed złożeniem wniosku należy uznać za aktualny.

Przegląd użyteczności stanów zdrowia przeprowadzono 02.02.2026 r. Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań nie określa wymogu jego aktualizacji na dzień złożenia wniosku. Jednocześnie Wytyczne HTA AOTMiT wskazują, że za aktualny uznaje się przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia przeprowadzony w okresie do 5 lat przed datą złożenia wniosku. Przeprowadzony przegląd spełnia zatem kryterium aktualności.

Przegląd wytycznych klinicznych oraz rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono w wybranych towarzystwach naukowych i agencjach HTA. Rozporządzenie w sprawie minimalnych wymagań ani Wytyczne HTA AOTMiT nie określają zamkniętego katalogu źródeł podlegających obowiązkowemu przeszukaniu ani obowiązku raportowania daty przeszukania każdej ze stron internetowych. Wytyczne kliniczne i rekomendacje refundacyjne nie zostały również wskazane w rozporządzeniu jako odrębna kategoria informacji wymagających

aktualności na dzień złożenia wniosku. Niemniej, uwzględniając uwagę Agencji, przeprowadzono dodatkową aktualizację przeglądu i uzupełniono analizę o wskazane dokumenty.

W analizie ekonomicznej wykorzystano dane z obwieszczenia 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., a zatem obowiązującego w dniu złożenia wniosku refundacyjnego. Nieaktualne oznaczenie pozycji bibliograficznych nr 5 i 7 miało charakter wyłącznie edytorski i nie wpływało na dane wykorzystane w obliczeniach ani na wyniki analizy. Opisy tych pozycji zostały odpowiednio skorygowane w zaktualizowanej wersji analizy przeznaczonej do publikacji w BIP AOTMiT.

Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Nie przedstawiono uzasadnienia dla odstąpienia od przeprowadzenia przeglądu systematycznego badań pierwotnych de novo ani informacji umożliwiających ocenę prawidłowości zastosowanego podejścia. Analizę kliniczną opracowano na podstawie przeglądu systematycznego oraz porównania pośredniego dostarczonego przez Zamawiającego, uzupełnionego o aktualizację wyszukiwania.

ODP: W analizie klinicznej zastosowano podejście łączące wykorzystanie istniejącego przeglądu systematycznego i NMA z własnym wyszukiwaniem de novo oraz wyszukiwaniem aktualizacyjnym. Nie przeprowadzono ponownego pełnego wyszukiwania de novo dla wszystkich komparatorów, jednak nie oznacza to odstąpienia od systematycznej identyfikacji i selekcji badań pierwotnych.

Dostarczony SLR/NMA wykorzystano jako źródło identyfikacji badań pierwotnych dla komparatorów. Przed jego wykorzystaniem zweryfikowano metodykę przeglądu, w tym zastosowane źródła informacji, strategie wyszukiwania, kryteria selekcji oraz sposób identyfikacji badań, i nie stwierdzono nieprawidłowości podważających możliwość wykorzystania jego wyników jako punktu wyjścia do identyfikacji dowodów. Badania zidentyfikowane w SLR/NMA zostały następnie niezależnie zweryfikowane pod kątem zgodności z kryteriami włączenia przyjętymi w niniejszej analizie klinicznej.

Dla ATO przeprowadzono pełne wyszukiwanie de novo. Dla komparatorów wykorzystano badania pierwotne zidentyfikowane w zweryfikowanym SLR/NMA, a następnie przeprowadzono własne wyszukiwanie aktualizacyjne obejmujące okres od daty ostatniego wyszukiwania w wykorzystanym SLR/NMA. Tym samym zakres czasowy identyfikacji dowodów dla komparatorów obejmował zarówno okres objęty istniejącym przeglądem systematycznym, jak i okres późniejszy objęty własnym wyszukiwaniem aktualizacyjnym.

Przyjęcie takiego podejścia miało na celu uniknięcie nieuzasadnionego powielania prawidłowo przeprowadzonego i aktualnego wyszukiwania, przy jednoczesnym zapewnieniu kompletności materiału dowodowego wykorzystanego w analizie.

W celu umożliwienia pełnej oceny prawidłowości zastosowanego podejścia do niniejszego pisma załączono dokumentację źródłową wykorzystanego SLR/NMA, w tym jego metodykę i wyniki wyszukiwania, oraz dodatkową ocenę jakości metodologicznej przeprowadzoną z wykorzystaniem narzędzia AMSTAR 2.

Metodyka identyfikacji i selekcji badań oraz jej wyniki zostały przedstawione w analizie klinicznej, w tym w schemacie PRISMA. Dodatkowo, w odpowiedzi na uwagę Agencji, analizę uzupełniono o schemat jednoznacznie przedstawiający źródła badań pierwotnych oraz kolejne etapy ich identyfikacji, weryfikacji i selekcji.

Zastosowane podejście zapewnia zatem systematyczną identyfikację badań pierwotnych wykorzystanych w analizie: poprzez pełne wyszukiwanie de novo dla ATO oraz zweryfikowany SLR/NMA uzupełniony własnym wyszukiwaniem aktualizacyjnym dla komparatorów.

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności charakterystyki populacji, w której były prowadzone badania z populacją docelową wskazaną we wniosku. Proszę o przedstawienie danych dotyczących wcześniejszego stosowania ww. terapii w poszczególnych podgrupach badania PROGRESS albo o uzasadnienie wykorzystania wyników tego badania do wnioskowania w populacji objętej wnioskiem refundacyjnym. Proszę o przedstawienie danych dotyczących wcześniejszego stosowania toksyny botulinowej w populacji 3+ albo o uzasadnienie wykorzystania wyników tej podgrupy do wnioskowania w populacji pacjentów po niepowodzeniu leczenia BTX. Proszę o przedstawienie porównania ATO z EPTI w populacji po wcześniejszym leczeniu BTX albo o uzasadnienie wykorzystania wyników uzyskanych w populacji 2+.

ODP: Wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Agencji, uzupełniono analizę kliniczną o dostępne dane dotyczące wcześniejszego stosowania terapii w badaniu PROGRESS. Przedstawiono dane dotyczące wcześniejszego stosowania poszczególnych terapii, z uwzględnieniem amitryptyliny, kwasu walproinowego, topiramatu oraz toksyny botulinowej. Dane zestawiono w możliwie największym stopniu szczegółowości, na jaki pozwalały dane źródłowe.

[Redacted content]

[REDACTED] wyniki badania DELIVER dla populacji pacjentów po wcześniejszych niepowodzeniach leczenia profilaktycznego (2+). Populacja ta nie odpowiada w pełni populacji pacjentów po niepowodzeniu BTX, jednak spośród dostępnych danych stanowi najbliższe możliwe przybliżenie populacji objętej analizą.

Za zasadnością wykorzystania tych danych przemawia również podejście zastosowane wcześniej w ocenie refundacyjnej EPTI. W ramach tej oceny, na prośbę Agencji, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem danych z badania DELIVER, a populację tego badania uznano za odpowiednią do przeprowadzenia wnioskowania w analizowanym wskazaniu. Zastosowanie obecnie danych z tej samej populacji pozwala zatem zachować spójność z podejściem zaakceptowanym w dotychczasowej ocenie technologii stosowanej w tym samym obszarze klinicznym.

Należy jednocześnie podkreślić, że wykorzystanie populacji 2+ nie jest równoznaczne z przyjęciem pełnej zgodności jej charakterystyki z populacją pacjentów po niepowodzeniu BTX. Wynika ono z ograniczeń dostępnej bazy dowodowej i stanowi najlepsze możliwe przybliżenie pozwalające na przeprowadzenie porównania ATO z EPTI. Ograniczenie to zostało jednoznacznie wskazane przy interpretacji wyników i dodatkowo doprecyzowane w rozdziale 9 AKL.

W analizie ekonomicznej przyjęto założenie, że pacjent leczony ATO odbywa dwie wizyty w AOS rocznie. Zgodnie z warunkami wnioskowanego wskazania refundacyjnego odpowiedź na leczenie ma być weryfikowana przynajmniej raz na 12 tygodni (± 15 dni). Nie przedstawiono uzasadnienia, w jaki sposób przy założeniu dwóch wizyt rocznie zostanie zapewniona wymagana częstość monitorowania terapii. Wariant obejmujący cztery wizyty rocznie uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości. Proszę o weryfikację i uwzględnienie prawidłowych założeń w analizie podstawowej zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym oraz aktualizację wyników analizy.

ODP: W analizie ekonomicznej, w każdym z jej wariantów założono, że pacjent leczony ATO odbywa 4 wizyty monitorujące, natomiast różne jest miejsce udzielania takich wizyt. W analizie podstawowej przyjęto, że dwie odbywają się w ramach AOS i dwie w ramach POZ (łącznie 4 wizyty). W scenariuszach analizy wrażliwości uwzględniono sytuację, w której wszystkie 4 wizyty monitorujące mają miejsce w ramach AOS lub wszystkie 4 wizyty monitorujące odbywają się w ramach opieki POZ. W każdym z wariantów pacjent odbywa 4 wizyty, które w zależności od miejsca ich udzielenia generują dodatkowe koszty dla płatnika (AOS) lub nie (POZ).

Analizowane warianty umożliwiają przedstawienie wyników analizy ekonomicznej przy uwzględnieniu możliwego zakresu co do kosztu monitorowania ATO. W wariantie podstawowym uwzględniono koszt „środkowy” (dwie wizyty AOS dodatkowo obciążające budżet płatnika oraz dwie w ramach POZ), w ramach analiz wrażliwości uwzględniono skrajne możliwości.

Nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, która pozwoliłaby na dopuszczenie przedstawienia oszacowania różnicy między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej. AKL nie wykazano terapeutycznej równorzędności ATO i technologii opcjonalnych. W porównaniach pośrednich stwierdzono istotne statystycznie różnice na niekorzyść ATO względem FRE w zakresie skuteczności oraz względem EPTI w zakresie bezpieczeństwa. Tym samym nie zostały spełnione przesłanki uzasadniające zastosowanie analizy minimalizacji kosztów (CMA). Proszę o przeprowadzenie analizy kosztów-żyteczności (CUA), uwzględniającej różnice w efektach zdrowotnych pomiędzy ATO a technologiami opcjonalnymi.

ODP: Wyniki analizy klinicznej, rozpatrywane łącznie, nie wskazują na występowanie klinicznie istotnych różnic w efektach zdrowotnych pomiędzy ATO a technologiami opcjonalnymi, które uzasadniałyby konieczność zastosowania analizy kosztów-żyteczności zamiast analizy minimalizacji kosztów. Zidentyfikowane różnice istotne statystycznie dotyczą pojedynczych punktów końcowych i powinny być interpretowane w kontekście całokształtu dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych terapii.

Wniosek o zbliżonych efektach klinicznych porównywanych terapii jest spójny z aktualnymi polskimi wytycznymi PTBG-PTN 2026. Autorzy rekomendacji wskazują na znikomą liczbę wysokiej jakości bezpośrednich badań porównawczych oraz ograniczone dowody sugerujące przewagę jednej z rekomendowanych metod profilaktycznych nad innymi, stwierdzając wprost, że terapie te należy traktować jako równorzędne opcje terapeutyczne. Wybór pomiędzy nimi powinien uwzględniać przede wszystkim postać migreny, choroby współistniejące, potencjalne interakcje, działania niepożądane oraz dostępność leczenia. Takie pozycjonowanie

ATO, BTX oraz terapii anty-CGRP/CGRP-R stanowi dodatkowe wsparcie dla oceny, że pojedyncze różnice istotne statystycznie stwierdzone w porównaniach pośrednich nie przesądzają o występowaniu klinicznie istotnych różnic w całkowitych efektach zdrowotnych porównywanych terapii.

Rozróżnienie to ma znaczenie kliniczne i decyzyjne. Redukcja MMD o $\geq 50\%$ odpowiada kryterium skuteczności stosowanemu przy podejmowaniu decyzji o kontynuacji terapii w programie lekowym B.133 oraz kryterium przyjętemu we wnioskowanym wskazaniu refundacyjnym dla ATO. Znaczenie tego progu znajduje również odzwierciedlenie w rekomendacjach PTBG-PTN 2026, zgodnie z którymi zmniejszenie liczby dni z migreną lub dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem głowy o co najmniej 50% stanowi jedno z podstawowych kryteriów skuteczności leczenia profilaktycznego.

Dostępne dane nie pozwalają również na wiarygodne przełożenie obserwowanej różnicy w TEAE ogółem na parametry analizy kosztów-użyteczności. Nie zidentyfikowano danych umożliwiających określenie struktury zdarzeń odpowiadających za obserwowaną różnicę oraz przypisanie im odpowiednich wartości użyteczności i kosztów. Próba modelowania wpływu zagregowanego punktu końcowego TEAE na QALY wymagałaby zatem przyjęcia dodatkowych, niepopartych dostępnymi danymi założeń, zwiększając niepewność oszacowań bez zapewnienia wiarygodnego odzwierciedlenia różnicy w efektach zdrowotnych.

Zasadność przyjętego podejścia znajduje dodatkowe wsparcie w dotychczasowych ocenach ekonomicznych terapii profilaktycznych migreny. W analizie ekonomicznej dla eptinezumabu (ZLC 208/2024⁹) zastosowano analizę minimalizacji kosztów w porównaniu z fremanezumabem i erenumabem pomimo występowania istotnej

⁹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8773-208-2024-zlc?highlight=WyJlcHRpbmV6dW1hYnVtIl0=>

statystycznie różnicy pomiędzy EPTI i ERE w jednym z analizowanych punktów końcowych, dotyczącym liczby dni w miesiącu z zastosowaniem leków doraźnych. Próg redukcji MMD o $\geq 30\%$ nie był natomiast oceniany w tamtej analizie klinicznej. W analizach dla pozostałych terapii zakres dostępnych porównań był dodatkowo ograniczony. Wskazuje to, że wystąpienie pojedynczej różnicy istotnej statystycznie w jednym z punktów końcowych nie przesądza samo w sobie o konieczności zastosowania CUA, jeżeli całokształt dostępnych danych nie wskazuje na klinicznie istotną różnicę w efektach zdrowotnych możliwą do wiarygodnego uwzględnienia w modelowaniu. Podejście przyjęte w niniejszej analizie dla porównania ATO względem innych leków jest więc spójne z podejściem stosowanym w ocenionej w przeszłości przez AOTMiT analizie ekonomicznej dotyczącej profilaktycznego leczenia migreny przy porównywaniu terapii o zbliżonych efektach klinicznych.

Podsumowując, całokształt dostępnych danych klinicznych oraz aktualne wytyczne kliniczne wskazują na zbliżone efekty kliniczne ATO i technologii opcjonalnych. Zidentyfikowane różnice dotyczą pojedynczego punktu końcowego skuteczności dla porównania z FRE oraz zagregowanego punktu końcowego bezpieczeństwa dla porównania z EPTI i nie dostarczają podstaw do wiarygodnego oszacowania różnic w QALY pomiędzy porównywanymi technologiami. W konsekwencji podtrzymano zastosowanie analizy minimalizacji kosztów jako podstawowej techniki analitycznej.

Nie przedstawiono oszacowań wynikających z artykułu 13 ust. 3 UoR. W AE odstąpiono od przedstawienia oszacowań wymaganych w przypadku wystąpienia okoliczności określonych w art. 13 ust. 3 UoR. Wnioskodawca uzasadnił takie podejście wynikami RCT PROGRESS, uznając je za wystarczające do bezpośredniego porównania ATO z BSC.

ODP: Jak wskazano powyżej, BSC stanowi komparator uwzględniony w analizie, dla którego odnaleziono porównanie bezpośrednie efektywności ATO. Zgodnie z oszacowaniami analizy wpływu na budżet około 7 tys. pacjentów, którzy będą rozpoczynać leczenie ATO, w scenariuszu istniejącym stosują BSC, a zatem będzie to opcja najczęściej zastępowana przez ATO. Jak wskazują wyniki analizy klinicznej, dla porównania ATO względem BSC wykazano istotną przewagę ATO względem BSC. W konsekwencji należy uznać, że dla tego porównania nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 UoR.

W kontekście porównania ATO względem pozostałych komparatorów (leki z programu lekowego) należy podkreślić, że głównym celem art. 13 ust. 3 UoR jest, w przypadku spełnienia opisanych okoliczności, wskazanie ceny progowej leku wnioskowanego zrównującego koszty analizowanych terapii; w przypadku analizy minimalizacji kosztów ceny progowe są wyznaczone właśnie w ten sposób. Dodatkowe wyznaczenie wartości CUR w świetle podobnej efektywności interwencji nie zmieni wniosków płynących z analizy. Hipotetyczne wartości CUR zmieniałyby się proporcjonalnie względem aktualnych relacji kosztowych, gdyż wyznaczone wartości efektu zdrowotnego obliczonego w postaci QALY byłyby stałe niezależnie od rozważanego leczenia ATO, ERE, FRE i EPTI). Wartość QALY byłaby taka sama dla każdej z interwencji, ze względu na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych.

Analiza wpływu na budżet nie zawiera oszacowania aktualnych rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje. W BIA (str. 12) w tabeli 4 dotyczącej aktualnych wydatków w populacji docelowej w 2026 roku wskazano, że koszty leków w programie lekowym obejmują wyłącznie pacjentów rozpoczynających leczenie w 2026 r., a nie wszystkich pacjentów leczonych w ramach PL B.133. Proszę o przedstawienie oszacowania aktualnych rocznych wydatków obejmujących wszystkich pacjentów w analizowanej populacji leczonej w PL B.133 lub uzasadnienie przyjętych założeń.

ODP: Oszacowanie aktualnych wydatków w 2026 roku przeprowadzono zgodnie z metodyką analizy w latach 2027-2028. Dla uproszczenia obliczeń analizy, w przypadku osób otrzymujących leczenie w programie lekowym uwzględniono tylko chorych, którzy rozpoczynają leczenie w danym roku, gdyż w przypadku rozpoczęcia refundacji ATO, tylko chorzy rozpoczynający obecnie leczenie w programie lekowym będą mieć możliwość wyboru terapii pomiędzy ATO a lekiem z programu. Taka metodyka pozwala w sposób wystarczający, bez dodatkowego modelowania pacjentów będących trakcie leczenia, oszacować wydatki inkrementalne analizy wpływu na budżet. Dla uproszczenia analizy, w analogiczny sposób wyznaczono wydatki aktualne. W momencie opracowania analizy rzeczywiste dane dotyczące wydatków (leki, procedury) w programach lekowych w roku 2026 nie były dostępne.

W dniu 18.08.2026¹⁰ oraz w dniu 31.08.2026¹¹ na stronie internetowej portalu ezdrowie opublikowano dane w zakresie liczby pacjentów oraz wydatków na program lekowy B.133 obejmujące m.in. dane za rok 2026 odpowiednio do maja lub czerwca. Zgodnie z danymi z 31.08.2026 w pierwszej połowie 2026 roku w programie lekowym B.133 świadczenia otrzymało 3 078 pacjentów oraz kwota refundacji rozliczonych świadczeń wyniosła 8,67 mln zł.

W analizie BIA (str. 14) uzasadniając zasadność utworzenia nowej grupy limitowej wskazano, że refundowane są m.in. metoprolol oraz propranolol we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, w tym także w leczeniu profilaktycznym migreny. Jednocześnie leki te nie zostały uwzględnione jako komparatory w APD. Wnioskodawca nie powinien uzasadniać zasadności utworzenia grupy limitowej w oparciu o leki, których wcześniej nie uznał za właściwe komparatory dla ocenianej technologii. W przeciwnym razie argumentacja przedstawiona w BIA pozostaje niespójna z założeniami przyjętymi w APD.

ODP:. Analizę zmieniono w omawianym zakresie.

Wnioskodawca powołuje się na wytyczne UpToDate bez wskazania kto jest autorem wytycznych (towarzystwo, organizacja, konsensus ekspertów). Przedstawione informacje nie pozwalają na weryfikację

¹⁰ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/program-lekowy-b133-migrena-przewlekla-substancje-czynne-narastajaco>

¹¹ <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/programy-lekowe-liczba-pacjentow-wartosc-refundacji>

czy włączone do analizy wnioskodawcy opracowanie UpToDate stanowi wytyczne kliniczne, czy jest pracą poglądową lub przeglądową. Proszę o precyzyjne wskazanie informacji dotyczących autorstwa opracowania UpToDate, a także dołączenie pliku źródłowego w celu weryfikacji przez analityków Agencji.

W APD (str. 2) wskazano, że przy opracowaniu analizy brali udział eksperci. Nie wskazano ich nazwisk ani nie załączono treści udzielonych przez nich opinii. Proszę o przekazanie oryginalnych danych źródłowych wraz z danymi osobowymi ekspertów.

W przedłożonych analizach występują odwołania do materiałów udostępnionych przez Zamawiającego (AKL: pozycje 4, 5 w bibliografii; AE: pozycja 37 w bibliografii). Materiały te nie zostały załączone do analiz, w związku z czym nie mogą zostać zweryfikowane przez Analityków Agencji. Proszę o dołączenie materiałów źródłowych lub rezygnację z ww. materiałów w analizie.

ODP:. UpToDate jest międzynarodowym, eksperckim źródłem zaleceń dotyczących postępowania klinicznego, opracowywanym według ustrukturyzowanej metodyki opartej na zasadach evidence-based medicine. Poszczególne opracowania przygotowywane są przez wskazanych z imienia i nazwiska ekspertów klinicznych, podlegają procesowi recenzji i nadzoru redakcyjnego oraz są regularnie aktualizowane wraz z pojawianiem się nowych dowodów naukowych. Siła zaleceń i jakość dowodów stanowiących ich podstawę są oceniane z wykorzystaniem metodyki GRADE. UpToDate nie stanowi formalnych wytycznych wydawanych przez towarzystwo naukowe, jednak ma charakter systematycznie aktualizowanego, opartego na dowodach źródła rekomendacji klinicznych i z tego względu zostało uwzględnione w APD jako źródło informacji dotyczących aktualnego postępowania klinicznego. W celu umożliwienia Analitykom Agencji pełnej weryfikacji wykorzystanych informacji do niniejszego pisma dołączono dokument źródłowy, zawierający informacje dotyczące autorów opracowania, procesu redakcyjnego oraz aktualności dokumentu.

W odniesieniu do informacji zawartej w APD dotyczącej udziału ekspertów wyjaśniamy, że zapis ten stanowił błąd edytorski. Eksperci zewnątrz nie uczestniczyli w przygotowaniu APD ani pozostałych przedłożonych analiz, a w analizach nie wykorzystano niepublikowanych opinii eksperckich. W konsekwencji nie istnieją opinie eksperckie ani dane osobowe ekspertów stanowiące dane źródłowe analiz, które mogłyby zostać przekazane Agencji. Odpowiedni zapis w APD został skorygowany (usunięty).

Źródła poufne cytowane w analizach zostaną przekazane wraz z bibliografią do raportu HTA.

Dodatkowe aktualizacje analiz:

ODP: Na prośbę Agencji zaktualizowano informacje dotyczące ostrzeżeń i komunikatów bezpieczeństwa. Ze względu na brak możliwości retrospektywnego odtworzenia zawartości wszystkich właściwych źródeł dokładnie na dzień złożenia wniosku refundacyjnego, przedstawiono aktualnie dostępne informacje według stanu na dzień przygotowania niniejszych uzupełnień (AKL, rozdz. 6).

Dodatkowo, przychylając się do prośby Agencji, zaktualizowano przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji refundacyjnych. APD uzupełniono o rekomendacje PTBG-PTN 2026 oraz rekomendację refundacyjną Medicinrådet 2026, opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego. Dokumenty te nie były zatem dostępne w momencie przygotowania i złożenia pierwotnych analiz, a ich uwzględnienie stanowi aktualizację materiału dowodowego dokonaną w ramach niniejszych uzupełnień.

Załączniki:

1. Uzupełnione analizy HTA.

[Redacted content]

Otrzymują:

- 1) Ministerstwo Zdrowia, Departament Polityki Lekowej i Farmacji,
- 2) a/a.

W razie jakichkolwiek pytań bądź wątpliwości, Spółka pozostaje do dyspozycji Pana Prezesa.

Z wyrazami szacunku

Piotr Bulica
Przedstawiciel Wnioskodawcy
AbbVie Sp. z o.o.