



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Aquipta (atogepantum)
we wskazaniu:
**leczenie profilaktyczne dorosłych pacjentów
z migreną przewlekłą**
Analiza weryfikacyjna

DOWM.4130.1.2026

Data ukończenia: 14.10.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem AbbVie Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AbbVie Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

AAN	American Academy of Neurology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEMS	system monitorowania zdarzeń niepożądanych FDA (FDA Adverse Event Monitoring System)
AHS	American Headache Society
AIM-D	kwestionariusz upośledzenia aktywności w dzienniku migreny (The Activity Impairment in Migraine Diary Questionnaire)
AKL	analiza kliniczna
AMM	pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (autorisation de mise sur le marché)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	dotatkowa korzyść terapeutyczna (Amélioration du Service Médical Rendu)
ATO	atogepant
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BSC	najlepsza terapia standardowa (best standard care) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym (inaczej leczenie doraźne)
BTX	toksyna botulinowa typu A
CCA	analiza kosztów-konsekwencji (cost-consequences analysis)
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CIMP	Comision Interministerial de Precios de los Medicamentos
CGRP	peptyd związany z genem kalcytoniny (calcitonin gene-related peptide)
CM	migrena przewlekła (chronic migraine)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
EF	domena formularza MSQ v2.1 dot. wpływu migreny na funkcje emocjonalne pacjenta (emotional function)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPTI	eptinezumab
EQ5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (EuroQol 5D)
ERE	erenumab
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FRE	fremanezumab
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBD	Globalne obciążenie chorobami (Global Burden of Disease)
HAS	Haute Autorité de Santé
HIT-6	test wpływu bólu głowy (Headache Impact Test)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
HSE	Health Service Executive
ICHD	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (International Classification of Headache Disorders)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
MD	różnica średnich (mean difference)

MHD	miesięczna liczba dni z bólem głowy (monthly headache days)
MIC	minimalna istotna zmiana (minimally important change)
MID	minimalna istotna różnica (minimally important difference)
MIDAS	ocena niepełnosprawności związanej z migreną (Migraine Disability Assessment)
MISAN	Ministerio de Sanidad
MMD	miesięczna liczba dni z migreną (monthly migraine days)
MSQ	kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny (Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NMA	metaanaliza sieciowa (network meta-analysis)
OP	odpłatność pacjenta
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAS	Patient Access Scheme
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PL	program lekowy
PLC	placebo
PLN	polski złoty
p.o.	podanie doustne (per os)
PO	poziom odpłatności
Populacja 2+	pacjenci po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych migreny przewlekłej
Populacja 3+	pacjenci po niepowodzeniu co najmniej trzech terapii profilaktycznych migreny przewlekłej
Populacja 4+	pacjenci po niepowodzeniu co najmniej czterech terapii profilaktycznych migreny przewlekłej
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RFP	domena kwestionariusza MSQ v2.1 oceniająca wpływ migreny na codzienne funkcjonowanie oraz stopień ograniczenia aktywności (role function-preventive)
RFR	Domena kwestionariusza MSQ v. 2.1 oceniająca funkcjonalny wpływ migreny na ograniczenie codziennych aktywności społecznych i zawodowych (role function-restrictive)
RMP	Plan Zarządzania Ryzykiem (Risk Management Plan)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RWD	rzeczywista praktyka kliniczna (real-world data)
SAE	poważne zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SLR	przegląd systematyczny literatury (systematic literature review)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMR	korzyść terapeutyczna (Service Médical Rendu)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (Treatment-Emergent Adverse Event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)
VAS	wizualna skala analogowa (Visual Analogue Scale)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZIN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	17
3.1. Technologia wnioskowana	17
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	23
4. Ocena analizy klinicznej	26
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	26
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.1.2. Ocena badań	32
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	34
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	35
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	41
5. Ocena analizy ekonomicznej	45
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	45
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	46
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	48
5.2.2. Wyniki analizy progowej	49
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	50
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	53
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	55
6. Ocena analizy wpływu na budżet	56
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	56
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	56
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	56
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	57
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	57
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	58
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	60
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	60

7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	62
8.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	67
9.	Uwagi dodatkowe	70
10.	Źródła	72

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 03.07.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.732.2026.8.JWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Aquipta, atogepantum, tabl., 60 mg, 28 szt., GTIN: 08054083026121

- Wnioskowane wskazanie:

Dorośli pacjenci chorzy na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD, ang. *International Classification of Headache Disorders*) po minimum 2 nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego (definiowanych jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości początkowej) lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: a) topiramatu, stosowanego przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 100mg-200 mg na dobę; b) kwasu walproinowego lub jego pochodnych – stosowanego przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę; c) amitryptyliny stosowanej przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę lub przeciwwskazania do ich stosowania lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Warunkiem kontynuacji leczenia, jest uzyskanie i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, weryfikowanej przynajmniej raz na 12 tygodni (± 15 dni), definiowanej jako zmniejszenie o przynajmniej 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.

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Wnioskodawca

AbbVie Sp. z o.o.

ul. Postępu 21B

02-676 Warszawa, Polska

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen, Niemcy

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Aquipta (atogepant) we wskazaniu: dorośli pacjenci chorzy na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD, *ang. International Classification of Headache Disorders*) po minimum 2 nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego (definiowanych jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości początkowej) lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:

- topiramatu, stosowanego przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 100 mg-200 mg na dobę;
- kwasu walproinowego lub jego pochodnych – stosowanego przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 500-1 500 mg na dobę;
- amitryptyliny stosowanej przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 50 mg-150 mg na dobę lub przeciwwskazania do ich stosowania

lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Warunkiem kontynuacji leczenia, jest uzyskanie i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, weryfikowanej przynajmniej raz na 12 tygodni (± 15 dni), definiowanej jako zmniejszenie o przynajmniej 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.

Dodatkowo Ministerstwo Zdrowia zwróciło się z prośbą o ocenę precyzyjności proponowanego wskazania refundacyjnego, identyfikację ewentualnych wątpliwości interpretacyjnych oraz ocenę zasadności jego doprecyzowania, w szczególności w zakresie wymogów dotyczących kwalifikacji personelu odpowiedzialnego za rozpoznanie, inicjację i monitorowanie leczenia w warunkach obowiązującej organizacji systemu opieki zdrowotnej.

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Aquipta obejmuje leczenie doraźne migreny z aurą lub bez aury u osób dorosłych oraz profilaktykę migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe względem wskazania rejestracyjnego i dotyczy leczenia profilaktycznego dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą spełniających określone kryteria odnoszące się do wcześniejszego leczenia profilaktycznego oraz uzyskania i utrzymywania odpowiedzi na leczenie wnioskowanym produktem leczniczym.

Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka dla produktu leczniczego Aquipta.

Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Aquipta, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie dostępny w aptece na receptę za odpłatnością ryczałtową.

Ustalony poziom odpłatności oraz proponowana grupa limitowa nie budzą zastrzeżeń.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Aquipta (atogepant)

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	Typ odpłatności	PO [PLN]
60 mg, 28 tabletek						

Wykaz skrótów: CD, cena detaliczna; CHB, cena hurtowa brutto; CZN, cena zbytu netto; PO, poziom odpłatności; UCZ, urzędowa cena zbytu.

Problem zdrowotny

Migrena (ICD-10: G43) jest pierwotnym bólem głowy manifestującym się nawracającymi napadami bólu o umiarkowanym lub dużym nasileniu, zwykle jednostronnego i pulsującego, nasilającego się podczas rutynowej aktywności fizycznej. Bólowi mogą towarzyszyć nudności, wymioty oraz nadwrażliwość na światło i dźwięk. Zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 migrenę przewlekłą rozpoznaje się, gdy ból głowy występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, przy czym przez co najmniej 8 dni w miesiącu ma cechy bólu migrenowego. W ICD-10 migrena przewlekła nie została wyodrębniona jako odrębna jednostka, natomiast w ICD-11 przypisano jej kod 8A80.2 (Szczeklik 2024).

Patofizjologia migreny nie została w pełni poznana. Za istotne elementy jej mechanizmu uznaje się pierwotną dysfunkcję neuronalną, aktywację układu trójdzielno-naczyniowego oraz uwalnianie neuropeptydów, w szczególności peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *ang. calcitonin gene-related peptide*). Prowadzi to do rozwoju zapalenia neurogennego i sensytyzacji neuronów, które uczestniczą w powstawaniu bólu

i nadwrażliwości na bodźce. Na występowanie napadów wpływają predyspozycje genetyczne oraz czynniki środowiskowe, m.in. stres, zaburzenia snu, zmęczenie, alkohol, bodźce sensoryczne i zmiany hormonalne (Cutrer 2024).

Migrena przewlekła wiąże się ze znacznym obniżeniem jakości życia, niepełnosprawnością funkcjonalną oraz ograniczeniem aktywności rodzinnej, społecznej i zawodowej. W porównaniu z migreną epizodyczną pacjenci z postacią przewlekłą wykazują większą niesprawność związaną z migreną, częściej występują u nich również zaburzenia depresyjne i lękowe. Istotnym powikłaniem niewłaściwie prowadzonego leczenia jest polekowy ból głowy, związany z nadmiernym stosowaniem leków doraźnych (NIZP-PZH 2019).

Migrena stanowi również istotne obciążenie populacyjne i ekonomiczne. Według danych GBD w 2023 r. odpowiadała globalnie za 40,9 mln lat przeżytych z niepełnosprawnością, a obciążenie chorobą było ponad dwukrotnie wyższe u kobiet niż u mężczyzn. W Polsce liczbę osób chorujących na migrenę oszacowano w 2023 r. na około 5,90 mln, natomiast częstość występowania migreny przewlekłej szacowana jest na około 2% populacji. Dane krajowe wskazują ponadto na znaczny wpływ migreny na absencję chorobową i produktywność zawodową (Wijeratne 2025; APD Wnioskodawcy).

Rozpoznanie migreny przewlekłej opiera się przede wszystkim na wywiadzie, badaniu przedmiotowym oraz kryteriach ICHD-3. Badania laboratoryjne i obrazowe nie są rutynowo wymagane do potwierdzenia rozpoznania, ale mogą być wykonywane w celu wykluczenia wtórnych przyczyn bólu głowy, szczególnie w przypadku nietypowego przebiegu choroby, zmiany charakteru bólu lub obecności objawów neurologicznych. Do oceny nasilenia bólu, niepełnosprawności i wpływu choroby na funkcjonowanie stosuje się m.in. skale VAS (ang. *Visual Analogue Scale*), MIDAS (ang. *Migraine Disability Assessment*), HIT-6 (ang. *Headache Impact Test*), MSQ (ang. *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire*) i AIM (ang. *The Activity Impairment in Migraine Diary Questionnaire*) (Stępień 2024).

Alternatywne technologie medyczne

W analizach wnioskodawcy jako komparatory dla ATO przyjęto terapie dostępne w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”, tj. BTX (toksyna botulinowa A), ERE (erenumab), FRE (fremanezumab) i EPTI (eptinezumab) oraz najlepszą terapię standardową (BSC, ang. *Best Standard Care*) rozumianą jako brak terapii o charakterze profilaktycznym (inaczej leczenie doraźne). Wnioskodawca wskazał BSC jako komparator w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia profilaktycznego, którzy nie otrzymują kolejnej aktywnej terapii profilaktycznej, w tym ze względu na brak możliwości lub brak woli uczestnictwa w programie lekowym.

Wybór terapii dostępnych w ramach programu lekowego B.133 jest zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.

W opinii analityków Agencji przyjęcie BSC jako komparatora jest zasadne tylko dla części wnioskowanej populacji. Należy wskazać, że populacja docelowa jest populacją heterogeniczną i obejmuje m.in. pacjentów, u których wstąpiły 2 nieskuteczne próby leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: topiramatu, kwasu walproinowego lub amitryptyliny lub przeciwwskazania do ich stosowania lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków, a nie uczestniczą oni i nie uczestniczyli w przeszłości w programie lekowym (populacja 2+), ale także pacjentów, którzy zakończyli udział w programie lekowym po niepowodzeniu leków tradycyjnych, toksyny botulinowej i przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP (populacja zawierająca się w populacji 4+).

W opinii analityków Agencji poza terapiami dostępnymi w PL B.133 i BSC należy również uwzględnić inne dostępne metody leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej, tj. leki z grupy β -adrenolityków, w tym propranolol finansowany ze środków publicznych we wskazaniu profilaktyka migreny. Pominięcie ww. opcji terapeutycznych jest niespójne z najnowszymi polskimi wytycznymi praktyki klinicznej (PTBG-PTN 2026), które wskazują, że wszystkie wymienione wyżej opcje leczenia profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej uznaje się za równorzędne. Wytyczne praktyki klinicznej wskazują na możliwość zmiany nieskutecznego lub źle tolerowanego leczenia na inną rekomendowaną terapię profilaktyczną (PTBG-PTN 2026, NICE 2025, IHS 2024). Powyższe znajduje również potwierdzenie w opiniach ekspertów, którzy jako technologie alternatywne we wnioskowanej populacji wskazali m.in. propranolol (3 z 5) i metoprolol (2 z 5). Jeden z ekspertów doprecyzował, że pacjenci nieuczestniczący w programie lekowym B.133 po co najmniej dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego mogą otrzymywać kolejne tradycyjne leki, przede wszystkim propranolol lub metoprolol, a także kandesartan lub flunarazynę. Odmienna jest sytuacja pacjentów, u których niepowodzeniem zakończyło się leczenie lekami tradycyjnymi, toksyną botulinową oraz przeciwciałami anty-CGRP w ramach programu B.133. W opinii eksperta w tej grupie pacjentów możliwości leczenia profilaktycznego są w znacznym stopniu wyczerpane, a dalsze postępowanie obejmuje przede wszystkim leczenie doraźne lub próby zastosowania wcześniej niestosowanych leków tradycyjnych o ograniczonej użyteczności. Brak aktywnej profilaktyki znajduje

zatem odzwierciedlenie w praktyce klinicznej. Zgodnie z opinią eksperta dla ok. 34–40% pacjentów jedyną opcją terapeutyczną pozostaje leczenie doraźne, m.in. z powodu nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do dostępnych opcji terapeutycznych, a w przypadku najnowszych leków (BTX, przeciwciała anty-CGRP, gepanty) również ze względu na barierę ekonomiczną przy braku refundacji pozaprogramowej.

Wśród technologii nierefundowanych większość ekspertów (4 z 5) wskazała również kwas walproinowy, topiramát i galkanezumab, amitryptylinę (2 z 5), a pojedyncze wskazania dotyczyły zastosowania flunaryzyny i rimagepantu.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie pięciu ekspertów klinicznych: prof. dr hab. n. med. Wojciecha Kozubskiego, dr hab. n. med. Jacka Rożnieckiego, prof. dr hab. n. med. Aliny Kułakowskiej, [REDAKTOWANE] oraz przedstawiciela stowarzyszeń pacjenckich, pani Urszuli Szybowicz Prezes Nie Widać Po Mnie oraz Federacji dla Zdrowia Mózgu.

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wszyscy eksperci kliniczni pozytywnie ocenili zasadność objęcia refundacją ATO, wskazując przede wszystkim na społeczno-ekonomiczne konsekwencje nieskutecznego leczenia migreny, potrzebę poszerzenia dostępnych możliwości terapeutycznych oraz korzystny profil bezpieczeństwa ocenianej technologii. Zdaniem ekspertów z leczenia ATO w szczególności mogliby skorzystać pacjenci, którzy zakończyli leczenie w PL B.133 i nie mogą ponownie zostać nim objęci, osoby z przeciwwskazaniami do stosowania klasycznych leków profilaktycznych, toksyny botulinowej czy przeciwciał anty-CGRP/CGRP-R, a także kobiety w wieku rozrodczym³ i osoby ze współistniejącymi chorobami układu sercowo-naczyniowego.

Ekspertki wskazywali na ograniczenia klasycznych leków stosowanych w profilaktyce migreny, związane m.in. z ich niewystarczającą skutecznością, złą tolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania. W odniesieniu do nowoczesnych terapii profilaktycznych finansowanych w ramach programu lekowego B.133 zwracali natomiast uwagę przede wszystkim na bariery organizacyjne, w tym niewystarczającą liczbę ośrodków oraz lekarzy posiadających odpowiednie kompetencje w zakresie leczenia migreny przewlekłej. Ogranicza to przepustowość programu i sprawia, że leczeniem obejmowany jest jedynie niewielki odsetek pacjentów. Dwóch ekspertów wskazało ponadto, że możliwość tylko jednokrotnego powrotu do terapii w programie B.133 może, ze względu na przewlekły charakter choroby, prowadzić do utraty dostępu do nowoczesnego leczenia pomimo ponownego spełnienia kryteriów kwalifikacji. Jako dodatkową barierę wskazano wysokie koszty terapii lekami anty-CGRP stosowanymi poza systemem refundacyjnym.

Trzech ekspertów nie dostrzegało ryzyka nadużyć ani niewłaściwego stosowania ATO po objęciu go refundacją. Natomiast dwóch ekspertów wskazało na ryzyko nieprawidłowego rozpoznania migreny przewlekłej, nieprzestrzegania kryterium wcześniejszej nieskuteczności leczenia oraz nieuzasadnionego kontynuowania terapii w przypadku braku jej skuteczności. Jeden z ekspertów zwrócił ponadto uwagę, że dokumentacja potwierdzająca nieskuteczność co najmniej dwóch leków stosowanych w warunkach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej może być niepełna i niedostępna. W związku z tym wskazał na potrzebę ustrukturyzowanego potwierdzania wcześniejszego leczenia w dokumentacji medycznej. Jeden z ekspertów uznał, że optymalnym rozwiązaniem byłaby refundacja apteczna z częściową odpłatnością pacjenta. W jego ocenie takie rozwiązanie mogłoby ograniczyć stosowanie leku do pacjentów najbardziej potrzebujących i odnoszących korzyści z terapii.

Większość ekspertów (4 z 5) wskazała, że wybór terapii może zależeć od kategorii dostępności refundacyjnej. Refundacja apteczna zapewniłaby łatwiejszy dostęp do leczenia, w związku z czym ATO mógłby być wybierany przed terapiami dostępnymi w ramach PL B.133.

Przedstawicielka organizacji pacjenckich, pani Urszula Szybowicz, prezes Stowarzyszenia „Nie Widać Po Mnie” oraz Federacji dla Zdrowia Mózgu, również pozytywnie oceniła zasadność objęcia ATO refundacją. W jej ocenie refundacja apteczna mogłaby zwiększyć dostępność leczenia oraz ograniczyć część barier i obciążeń organizacyjnych związanych z terapiami realizowanymi w ramach programu lekowego B.133, wymagającymi świadczeń w wyspecjalizowanych ośrodkach. Za refundacją przemawiają również doustna droga podania, dawkowanie raz na dobę oraz mechanizm działania ukierunkowany na szlak CGRP. Migrena przewlekła stanowi istotne obciążenie dla pacjentów oraz znacząco wpływa na ich funkcjonowanie zawodowe, rodzinne i społeczne, a także na zdrowie psychiczne. Zaznaczyła, że klasyczne leki profilaktyczne często charakteryzują się ograniczoną tolerancją oraz niewystarczającą adherencją, dlatego ATO może stanowić wartościową opcję terapeutyczną. Zwróciła uwagę, że wymóg przeprowadzania pełnej oceny co 12 tygodni przez cały okres stabilnego leczenia może, w warunkach refundacji aptecznej, niepotrzebnie zwiększać obciążenie pacjentów oraz

³ Zgodnie z ChPL Aquipta nie zaleca się stosowania atogepantu w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących antykoncepcji. Polskie wytyczne PTBG-PTN 2026 wskazują, że przeciwwskazaniami do leczenia ATO są ciąża i laktacja. Nie odnoszą się do kobiet w wieku rozrodczym w kontekście ATO.

systemu ochrony zdrowia. Ponadto wskazała na potrzebę odpowiedniej edukacji pacjentów oraz ustalenia alternatywnego schematu leczenia doraźnego, ponieważ pacjent stosujący ATO w maksymalnej dawce profilaktycznej wynoszącej 60 mg na dobę nie może przyjąć dodatkowej dawki tego samego produktu w celu leczenia ostrego napadu migreny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności wnioskodawcy włączono 6 badań dla ATO, w tym 1 RCT porównujące analizowaną interwencję z PLC (PROGRESS), 1 badanie oceniające długotrwałe stosowanie ATO (Ashina 2025) i 4 badania RWD (GIANT, GIANT-2, Russo 2025, Muñoz-Vendrell 2025), 10 RCT dla leków dostępnych w PL B.133 umożliwiających stworzenie sieci połączeń do NMA, 10 przeglądów systematycznych (Christofilos 2025, Ladhvani 2025, Medrea 2025, Shaukat 2025, Hou 2024, Lopes 2024, Oliveira 2024, Raja 2024, Argyriou 2022, Scuteri 2022) oraz analizę NMA i SLR wykonane na zlecenie Zamawiającego przez firmę zewnętrzną.

ATO+BSC vs. PLC+BSC

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ATO względem PLC w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany miesięcznej liczby dni z migreną (MMD, ang. *monthly migraine days*) względem wartości wyjściowych [MD=-1,83 (95%CI: -2,96; -0,70)], a także w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany miesięcznej liczby dni z bólem głowy (MHD, ang. *monthly headache days*) [MD=-1,87 (95%CI: -2,99; -0,75)], zmiany w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu [MD=-2,13 (95%CI: -3,21; -1,05)], redukcji MMD o $\geq 30\%$ [OR=1,90 (95%CI: 1,34; 2,72)] i $\geq 50\%$ [OR=1,98 (95%CI: 1,36; 2,90)] względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ATO względem PLC w populacji ogólnej w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 [domeny aktywności społecznych zawodowych (RFR, ang. *role function-restrictive*; LSM=6,1; 95%CI: 2,5; 9,8), domeny codziennego funkcjonowania (RFP, ang. *role function-preventive*; LSM=6,9 95%CI: 3,6; 10,1) i domeny funkcji emocjonalnych pacjenta (EF, ang. *emotional function*; LSM=6,8; 95%CI: 3,0; 10,7)], AIM-D [domena wykonywania codziennych czynności (LSM=-3,4 95%CI: -5,3; -1,5), domena upośledzenia fizycznego (LSM=-2,7; 95%CI: -4,5; -1,0)] oraz HIT-6 [LSM=-2,8 (95%CI: -4,1; -1,4)].

ATO vs. BTX

ATO vs. anty-CGRP

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera w populacji 2+ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ATO i EPTI w zakresie zmiany MMD oraz odsetka pacjentów uzyskujących redukcję MMD o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$.

Dane w zakresie jakości życia dostępne były dla populacji ogólnej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ATO a EPTI w zakresie wpływu bólu głowy na życie pacjenta ocenianego za pomocą całkowitego wyniku HIT-6, a także między ATO a FRE w zakresie jakości życia ocenianej w domenach RFR, RFP i EF kwestionariusza MSQ v2.1

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań bezpośrednio porównujących ATO z komparatorami. Należy podkreślić, że RCT PROGRESS pozwala na wnioskowanie o wyższości ATO+BSC względem PLC+BSC, leczenie doraźne (BSC) podczas skriningu stosowało 99% i 98% pacjentów odpowiednio w ramieniu ATO i PLC

i było ono dozwolone bez ograniczeń co do częstotliwości i czasu trwania. Wnioskodawca nie uwzględnił tradycyjnych leków stosowanych w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej jako komparatorów. Ponadto populacje uwzględnione w badaniach nie odpowiadały w pełni populacji wnioskowanej (obejmowały szerszą populację niż wnioskowana). W RCT PROGRESS liczebność populacji po niepowodzeniu co najmniej trzech terapii profilaktycznych była ograniczona, a porównanie ATO z PLC nie obejmowało pacjentów po niepowodzeniu więcej niż czterech metod profilaktycznych. Dostępne dane dla EPTI nie pozwalają na wyodrębnienie wyników dla populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej dla ATO. Dodatkowe ograniczenia stanowią [REDAKTOWANO] i krótki (12-tygodniowy) okres obserwacji w badaniu PROGRESS.

Analiza bezpieczeństwa

W RCT PROGRESS stosowanie ATO wiązało się z istotnie statystycznie większą częstością TEAE ogółem w porównaniu z PLC [63,2% vs. 49,4%; RR=1,28 (95%CI: 1,10; 1,49); NNH=8]. Nie wykazano jednak istotnych statystycznie różnic w zakresie TEAE uznanych za związane z leczeniem, poważnych TEAE ani TEAE prowadzących do przerwania leczenia, a żadnego poważnego TEAE nie uznano za związanego z ATO. W obserwacji długoterminowej większość zdarzeń miała łagodne lub umiarkowane nasilenie; również nie odnotowano poważnych TEAE związanych ze stosowaniem ATO.

Wyniki badań RWD wskazują na zróżnicowaną częstość zdarzeń niepożądanych, przy czym najczęściej raportowano zaparcia, nudności i zmęczenie, a leczenie z ich powodu przerywało do 7,9% pacjentów.

[REDAKTOWANO] [HR=1,56 (95%CI: 1,15; 2,11)].

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy dla porównania ATO+BSC⁴ vs. BSC została przeprowadzona techniką kosztów użyteczności (CUA) w 5-letnim horyzoncie czasowym, natomiast dla porównania ATO vs. leki z PL B.133. techniką minimalizacji kosztów (CMA) w rocznym horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy NFZ.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATO+BSC w miejsce BSC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ok. 91 tys. PLN/QALY natomiast z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ICUR wyniósł ok. 89 tys. PLN/QALY. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności⁵ o którym mowa w ustawie o refundacji.

Według obliczeń wnioskodawcy całkowity roczny koszt stosowania ATO wynosi [REDAKTOWANO] PLN z perspektywy NFZ oraz [REDAKTOWANO] PLN z perspektywy wspólnej i jest wyższy od wszystkich analizowanych komparatorów o:

- [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ) oraz [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna) względem BTX,
- [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ) oraz [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna) względem EPTI,
- [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ) oraz [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna) względem ERE,
- [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ) oraz o [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna) względem FRE.

Cena zbytu netto produktu leczniczego Aquipta, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania ATO+BSC zamiast BSC jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [REDAKTOWANO]

Cena zbytu netto produktu leczniczego Aquipta, przy której koszt jego stosowania zrówna się z kosztem stosowania komparatora wynosi dla porównania z:

- BTX: [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ), [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna),
- EPTI: [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ), [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna),
- ERE: [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ), [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna),
- FRE: [REDAKTOWANO] (perspektywa NFZ), [REDAKTOWANO] (perspektywa wspólna).

Niniejszą analizę oparto na badaniu klinicznym PROGRESS, które pozwala w sposób bezpośredni porównać ATO+BSC oraz PLC+BSC, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, ale wyłącznie dla populacji, dla której BSC jest właściwym komparatorem. Dla populacji

⁴ Wnioskodawca wskazał, że analiza CUA dotyczy porównania ATO vs. BSC. Należy jednak podkreślić, że w analizie CUA razem z ATO stosowano także leczenie doraźne (BSC). W konsekwencji analiza dotyczy porównania ATO+BSC vs. BSC.

⁵ Próg opłacalności wynoszący 244 821 PLN/QALY

kwalifikującej się do leczenia w ramach PL B.133 zdaniem analityków Agencji zachodzą ww. okoliczności, ponieważ nie wykazano badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad komparatorem.

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, że leczenie ATO+BSC w porównaniu z BSC jest kosztowo efektywne⁵ wynosi [REDAKTOWANE] zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

Ograniczeniem interpretacyjnym jest określanie porównania jako ATO vs BSC, podczas gdy efekty zdrowotne oparto o badanie PROGRESS (ATO+BSC vs. PLC+BSC), a model dotyczy porównania ATO+BSC vs BSC. Ograniczeniami analizy są również: nieuwzględnienie żadnego parametru oceny odpowiedzi na leczenie ATO określonych we wskazaniu refundacyjnym, przyjęcie danych źródłowych z badania PROGRESS odnoszących się do populacji 2+ oraz nieuwzględnienie innych leków z grupy β -adrenolityków, w tym propranololu finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu profilaktyka migreny.

W przypadku analizy CMA ograniczenie stanowi brak wiarygodnych dowodów potwierdzających równorzędność terapii ATO i leków z PL B.133. Ze względu na m.in. niepewność wynikająca z porównań pośrednich zastosowanie CMA w tym porównaniu należy uznać za niewystarczająco zasadne.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy. Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując polskie dane demograficzne z danymi epidemiologicznymi dla migreny przewlekłej w zakresie: chorobowości, poziomu diagnozowalności oraz podejmowanego leczenia profilaktycznego.

Wnioskodawca oszacował liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE] (min/max: [REDAKTOWANE] w I roku refundacji i [REDAKTOWANE] (min/max: [REDAKTOWANE] w II roku refundacji. Zgodnie z szacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Aquipta w wariancie podstawowym będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. 42,44 mln PLN w I roku i ok. 107,93 mln PLN w II roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej wzrost wydatków wyniesie ok. 42,07 mln PLN w I roku i ok. 106,68 mln PLN w II roku refundacji

Główne ograniczenia analizy wpływu na budżet dotyczą niepewności oszacowania liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ATO, nieuwzględnienia innych refundowanych leków stosowanych w profilaktyce migreny oraz niepewności związanej z założonym stopniem zastępowania terapii stosowanych w programie B.133 przez ATO.

[REDAKTOWANE] analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, przyjmując, że ATO będzie stosowany u 15 tys. lub 30 tys. pacjentów. W zależności od uwzględnionej liczebności populacji objęcie ATO refundacją wiązałoby się [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów dotyczących ocen i rekomendacji refundacyjnych atogepantu w profilaktyce migreny: siedem rekomendacji pozytywnych (Medicinerådet 2026, NICE 2024, MISAN 2024, ZIN 2024, Infarmed 2024, TLV 2023, HAS 2023), dwie pozytywne warunkowo (CDA-AMC 2024, SMC 2023), ocenę wskazującą na brak dodatkowej korzyści względem terapii porównawczych (G-BA 2025), rekomendację negatywną (PBAC 2023) oraz informację o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2023). Refundacja w Irlandii została następnie zatwierdzona po poufnych negocjacjach cenowych (HSE 2026).

Większość rekomendacji dotyczyła populacji węższych niż wskazanie rejestracyjne, przede wszystkim pacjentów po niepowodzeniu, nietolerancji lub z przeciwwskazaniami do stosowania co najmniej dwóch wcześniejszych terapii profilaktycznych (Medicinerådet 2026, ZIN 2024, HAS 2023, TLV 2023, CDA-AMC 2024) lub co najmniej trzech terapii (HSE 2026, NICE 2024, Infarmed 2024, MISAN 2024, SMC 2023, PBAC 2023).

W pozytywnych rekomendacjach zwracano głównie uwagę na to, że atogepant stanowi skuteczną opcję profilaktycznego leczenia migreny, szczególnie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (NICE

2024, HAS 2023, MISAN 2024, ZIN 2024, Medicinrådet 2026, TLV 2023). W części ocen wskazano, że skuteczność ATO względem placebo została potwierdzona, jednak ze względu na brak bezpośrednich badań porównawczych nie wykazano jego dodatkowej korzyści klinicznej względem innych terapii profilaktycznych (NICE 2024, HAS 2023, Infarmed 2024). W pozostałych ocenach ATO uznano za klinicznie równoważny lub porównywalny z dostępnymi inhibitorami CGRP (ZIN 2024, Medicinrådet 2026, TLV 2023). Za refundacją przemawiały również porównywalne lub niższe koszty leczenia oraz możliwość poszerzenia dostępnych opcji terapeutycznych o lek podawany doustnie (NICE 2024, Infarmed 2024, ZIN 2024, TLV 2023).

Negatywna rekomendacja wynikała głównie z faktu, że przedstawione porównania pośrednie nie wykazały, że ATO jest nie gorszy od finansowanych już antagonistów CGRP (galcanezumabu i fremanezumabu) oraz zaznaczono niepewność założeń analizy ekonomicznej (PBAC 2023).

W kanadyjskiej rekomendacji pozytywnej warunkowo refundację ATO uzależniono m.in. od przepisywania leku przez lekarza specjalistę, niestosowania go łącznie z innymi inhibitorami CGRP oraz ceny nieprzekraczającej kosztu najtańszego refundowanego inhibitora CGRP (CDA-AMC 2024).

Kryteria kontynuacji leczenia obejmowały co najmniej 30% redukcję częstości migreny u pacjentów z migreną przewlekłą (NICE 2024, HSE 2026) lub co najmniej 50% redukcję liczby dni migrenowych (PBAC 2023).

Uwagi dodatkowe

Jak wskazano na wstępie, mając na uwadze skomplikowaną treść wskazania, Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o opinię na temat jego precyzyjności, stwierdzonych wątpliwości interpretacyjnych oraz ewentualne propozycje modyfikacji wyżej wymienionego wskazania klinicznego. W zleceniu poproszono o ocenę zasadności doprecyzowania wskazania w szczególności w zakresie wymogów dotyczących kwalifikacji personelu odpowiedzialnego za rozpoznanie, inicjację i monitorowanie leczenia w warunkach obowiązującej organizacji systemu opieki zdrowotnej.

Wątpliwości dotyczące zasadności objęcia produktu leczniczego Aquipta refundacją w kategorii leku dostępnego w aptece na receptę zostały zgłoszone przez Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie neurologii na wcześniejszym etapie procedowania wniosku złożonego przez firmę Abbvie Sp. z o. o. KK wskazał, że pozostałe terapie stosowane na porównywalnym etapie profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej, tj. BTX, ERE, FRE i EPTI, są finansowane w ramach PL B.133. Objęcie równoważnych terapii stosowanych w tym samym wskazaniu różnymi kategoriami dostępności refundacyjnej może w szczególnych sytuacjach prowadzić do wyboru leczenia ze względu na łatwość dostępu, a nie wyłącznie przesłanki medyczne.

Podobną opinię wyrazili ankietowani przez Agencję eksperci. Większość z nich (4 z 5) wskazała, że wybór terapii może zależeć od kategorii dostępności refundacyjnej. Refundacja apteczna zapewniałaby łatwiejszy dostęp do leczenia, w związku z czym ATO mógłby być wybierany przed terapiami dostępnymi w ramach PL B.133.

W odpowiedzi na wymagania minimalne wnioskodawca wskazał, że porównywalne miejsce terapii w postępowaniu klinicznym nie przesądza o konieczności zastosowania jednolitego modelu finansowania. W jego ocenie za refundacją apteczną produktu Aquipta przemawiają doustna droga podania, możliwość samodzielnego stosowania leku przez pacjenta w warunkach domowych oraz brak konieczności przeprowadzania procedury podania leku lub zapewnienia bezpośredniego nadzoru personelu medycznego przy kolejnych dawkach. Jednocześnie wnioskodawca zaproponował, aby rozpoznanie migreny przewlekłej, potwierdzenie spełnienia kryteriów refundacyjnych i rozpoczęcie terapii pozostawały w kompetencji lekarza specjalisty w dziedzinie neurologii. Po specjalistycznej kwalifikacji i pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie dalsza ordynacja oraz okresowe monitorowanie mogłyby być prowadzone przez lekarza POZ, pod warunkiem posiadania aktualnej dokumentacji przekazanej przez neurologa, obejmującej m.in. rozpoznanie, datę rozpoczęcia leczenia, wartości wyjściowe liczby dni z bólem głowy i wyniku w skali MIDAS oraz kryteria kontynuacji i zakończenia terapii. W przypadku wątpliwości dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa lub zmiany stanu klinicznego pacjent powinien zostać ponownie skierowany na konsultację neurologiczną.

Wszyscy eksperci ankietowani w trakcie prac nad AWA wskazali, że rozpoznanie migreny przewlekłej i decyzja o rozpoczęciu leczenia ATO powinny należeć do kompetencji lekarza neurologa. Zdaniem trzech ekspertów również monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz podejmowanie decyzji o kontynuacji, czasowym przerwaniu lub zakończeniu powinno pozostawać w kompetencjach neurologa. Dwóch ekspertów wskazało na możliwość monitorowania i kontynuacji leczenia przez lekarza POZ, pod warunkiem wyraźnego upoważnienia przez neurologa prowadzącego.

Jeden z ekspertów zwrócił uwagę, że realizacja proponowanych zasad refundacji ATO może być niemożliwa bez utworzenia szybkiej ścieżki rejestracji do poradni ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla pacjentów korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ. Ekspert wskazał, że czas oczekiwania na wizytę kontrolną u neurologa w ramach AOS wynosi obecnie od 6 do 12 miesięcy. W jego ocenie brak systemowego

zapewnienia możliwości odbywania wizyt kontrolnych co 12 tygodni może uniemożliwić terminową ocenę skuteczności leczenia, od której uzależniona jest kontynuacja terapii.

Na potencjalne trudności w zakresie monitorowania leczenia w warunkach obowiązującej organizacji systemu opieki zdrowotnej wskazał również inny z ankietowanych ekspertów. Wskazał on, że nie zna obecnie rozwiązania pozwalającego skutecznie monitorować ATO określone w proponowanym wskazaniu refundacyjnym (refundacja apteczna), zasugerował potencjalnie możliwe wykorzystanie w tym celu IKP (Internetowe Konto Pacjenta).

Jeden z ekspertów wskazał wątpliwości interpretacyjne i przedstawił proponowane uzupełnienia. Wskazał, że kryterium kontynuacji: „poprawa jakości życia mierzona skalą MIDAS” nie precyzuje wielkości zmiany i zaproponował doprecyzowanie: „poprawa o co najmniej 5 punktów lub przejście do niższej klasy niepełnosprawności”. Ekspert wskazał, że definicja nietolerancji nie jest ustandaryzowana oraz zaproponował dodanie klauzuli: „nietolerancja potwierdzona w dokumentacji medycznej, definiowana jako konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych”. Ekspert zwrócił także uwagę na klinicznie rygorystyczny wymóg stosowania topiramatu, wskazując, że wielu pacjentów z powodu jego nietolerancji przerywa leczenie przy niższych dawkach niż określone we wskazaniu refundacyjnym. Jednocześnie zaznaczył, że klauzula dotycząca nietolerancji odpowiednio adresuje ten problem.

Komentarz analityków Agencji:

Polskie wytyczne za klinicznie istotną poprawę uznają redukcję wyniku MIDAS o co najmniej 30% (PTBG-PTN 2026). Niemieckie wytyczne wskazują redukcję wyniku MIDAS o co najmniej 30% u pacjentów z wynikiem wyjściowym powyżej 20 punktów (DGN-DMKG 2025). Z kolei wytyczne CHS 2025 za klinicznie istotną poprawę w skali MIDAS uznają redukcję o co najmniej 5 punktów u pacjentów z wynikiem wyjściowym 11–20 punktów lub o ponad 30% u pacjentów z wynikiem wyjściowym powyżej 20 punktów.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Aquipta (atogepantum), tabletki, 60 mg, 28 szt., GTIN: 08054083026121
Kod ATC	N02CD07
Droga podania	Doustnie
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Niekliniczne badania wiązania z receptorami i badania czynnościowe <i>in vitro</i> wskazują na udział więcej niż jednego typu receptorów w działaniach farmakologicznych atogepantu. Atogepant wykazuje powinowactwo do kilku receptorów z rodziny receptorów kalcytoniny/CGRP. Ze względu na istotne klinicznie stężenie atogepantu w wolnym osoczu ($C_{max} > 20$ nM dla dawki 60 mg) oraz fakt, że uważa się, że receptory CGRP i amyliny-1 biorą udział w patofizjologii migreny, hamujące działanie atogepantu na te receptory (wartość K_i odpowiednio 26 pM i 2,4 nM) może mieć znaczenie kliniczne. Dokładny mechanizm działania atogepantu w profilaktyce lub leczeniu migreny pozostaje jednak do ustalenia.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Dorośli pacjenci chorzy na migrenę przewlekłą mający co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej 3 kolejne miesiące, z których co najmniej 8 dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i> , ICHD) po minimum 2 nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego (definiowanych jako zmniejszenie liczby dni z bólem głowy w miesiącu o mniej niż 50% względem wartości początkowej) lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród: a) topiramatu, stosowanego przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 100 mg-200 mg na dobę b) kwasu walproinowego lub jego pochodnych – stosowanego przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę c) amitriptyliny stosowanej przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 50-150 mg na dobę lub przeciwwskazania do ich stosowania lub brak tolerancji wyżej wymienionych leków zgodnie z odpowiednimi aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych. Warunkiem kontynuacji leczenia, jest uzyskanie i utrzymywanie się odpowiedzi na leczenie, weryfikowanej przynajmniej raz na 12 tygodni (± 15 dni), definiowanej jako zmniejszenie o przynajmniej 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.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.08.2023 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: EU/1/23/1750/003 (dot. 28 tabletek 60 mg)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Aquipta jest wskazany do: • leczenia doraźnego migreny z aurą lub bez aury u osób dorosłych, • stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.
Status leku sierociego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	• Produkt leczniczy wydawany na receptę. • Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> , PSURs). • Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. <i>Risk Management Plan</i> , RMP).

Wykaz skrótów: CGRP, peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; ICHD, Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*); MIDAS, ocena niepełnosprawności związanej z migreną (ang. *Migraine Disability Assessment*); PSURs, okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic Safety Update Reports*); RMP, Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan*);

Źródło: ChPL Aquipta (ostatnia aktualizacja: 02.07.2026 r.).

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN): <https://ptneuro.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG): <http://www.ptbg.pl/ptbg.php>;
- European Academy of Neurology (EAN): <https://www.ean.org/> ;
- European Federation of Neurological Societies (EFNS): <https://www.fens.org/>;

- European Federation of Neurological Association (EFNA): <https://www.efna.net/>;
- American Academy of Neurology (AAN): <https://www.aan.com/>;
- American Headache Society (AHS): <https://americanheadachesociety.org/>;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <https://www.nice.org.uk/>;
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <https://www.sign.ac.uk/>;
- German Migraine and Headache Society (GMHS): <https://www.dmkg.de/>;
- German Society of Neurology (GSN): <https://dgn.org>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 08.09.2026 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianego wskazania (EMA: 22.06.2023 r.; FDA: 17.04.2023 r.).

Odnaleziono sześć wytycznych praktyki klinicznej dotyczących profilaktycznego leczenia migreny, w tym jedno polskie (PTBG-PTN 2026), jedno międzynarodowe (IHS 2024) oraz cztery zagraniczne (CHS 2025, DGN-DMKG 2025, NICE 2025, AHS 2024).

Leczenie profilaktyczne migreny powinno być dobierane indywidualnie, z uwzględnieniem skuteczności i tolerancji wcześniejszego leczenia, chorób współistniejących, przeciwwskazań, preferencji pacjenta oraz dostępności poszczególnych terapii (PTBG-PTN 2026, NICE 2025). Wśród rekomendowanych metod wymieniane są m.in. klasyczne leki doustne, tj. topiramatu, beta-adrenolityki (PTBG-PTN 2026, NICE 2025, CHS 2025, DGN-DMKG 2025, IHS 2024), amitryptylina (PTBG-PTN 2026, NICE 2025, DGN-DMKG 2025, IHS 2024) i walproinian (PTBG-PTN 2026, NICE 2025, IHS 2024), a także toksyna botulinowa typu A oraz terapie ukierunkowane na szlak CGRP, obejmujące przeciwciała monoklonalne i gepanty (PTBG-PTN 2026, AHS 2024, CHS 2025, DGN-DMKG 2025, IHS 2024, NICE 2025). Miejsce atogepantu w algorytmie profilaktycznego leczenia migreny różni się w zależności od wytycznych.

Polskie wytyczne (PTBG-PTN 2026) wskazują, że z powodu ograniczonej liczby bezpośrednich badań porównawczych wysokiej jakości nie ma wystarczających podstaw do uznania jednej z rekomendowanych terapii profilaktycznych za nadrzędną względem pozostałych. Poszczególne opcje należy zatem traktować jako równorzędne, a ich wybór dostosować do sytuacji klinicznej pacjenta. Jednocześnie wskazują, że u pacjentów po niepowodzeniu leczenia lekami z co najmniej trzech grup należy dążyć do zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP lub anty-CGRP-R, gepantów albo toksyny botulinowej typu A, o ile wcześniej nie były stosowane. W dalszej kolejności można zastosować połączenia leków profilaktycznych z różnych grup.

Część wytycznych zaleca terapie ukierunkowane na szlak CGRP, w tym atogepant, jako opcje pierwszego wyboru, bez konieczności wcześniejszego niepowodzenia klasycznych leków profilaktycznych (CHS 2025, AHS 2024). Z kolei brytyjskie wytyczne (NICE 2025) rekomendują rozpoczęcie profilaktyki od propranololu, topiramatu lub amitryptyliny, a zastosowanie atogepantu oraz innych inhibitorów CGRP ogranicza do pacjentów, u których co najmniej trzy leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa. Niemieckie wytyczne wskazują metody profilaktyki migreny przewlekłej, nie określając ich kolejności stosowania (DGN-DMKG 2025).

Wytyczne IHS 2024 przedstawiają zalecenia w dwóch wariantach zależnych od dostępności zasobów. W modelu optymalnego poziomu opieki, zakładającym dostęp do nowoczesnych metod leczenia, atogepant jest wymieniany jako jedna z opcji profilaktyki migreny przewlekłej, obok przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak CGRP, toksyny botulinowej typu A i topiramatu. W modelu podstawowego poziomu opieki, odnoszącym się do warunków ograniczonej dostępności terapii atogepant nie został wymieniony, rekomendowany jest topiramatu, a w przypadku jego nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można zastosować amitryptylinę, beta-adrenolityki albo walproinian.

Wytyczne są zasadniczo zgodne co do potrzeby okresowej oceny odpowiedzi na leczenie, przede wszystkim na podstawie zmiany liczby dni migrenowych lub dni z bólem głowy, najlepiej dokumentowanych w dzienniczku (PTBG-PTN 2026, DGN-DMKG 2025, IHS 2024). Za skuteczne leczenie profilaktyczne można uznać terapię prowadzącą do zmniejszenia o co najmniej 50% liczby dni migrenowych lub dni z bólem głowy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu, klinicznie istotnej subiektywnej poprawy albo klinicznie istotnej poprawy mierzonych za pomocą skal MIDAS lub HIT-6 (PTBG-PTN 2026, IHS 2024).

Część wytycznych wskazuje w przypadku migreny przewlekłej niższy próg odpowiedzi, wynoszący co najmniej 30% redukcji liczby dni migrenowych lub dni z bólem głowy (PTBG-PTN 2026, DGN-DMKG 2025, NICE 2025, IHS 2024), przy czym polskie wytyczne dopuszczają ten próg u pacjentów, którzy nie osiągnęli $\geq 50\%$ redukcji pomimo terapii lekami profilaktycznymi z ≥ 3 grup (PTBG-PTN 2026), natomiast IHS 2024 po niepowodzeniu wielu opcji profilaktycznych. Brytyjskie wytyczne zalecają zakończenie leczenia inhibitorami CGRP po 12 tygodniach, jeżeli nie osiągnięto co najmniej 30% redukcji częstości migreny (NICE 2025).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTBG-PTN 2026 Polska <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Leczenie pierwotnych bólów głowy Część I: Migrena <u>Wybór metody leczenia profilaktycznego</u> <u>Zasady ogólne</u> Ze względu na znikomą liczbę bezpośrednich badań porównawczych wysokiej jakości, istnieją obecnie ograniczone dowody naukowe sugerujące przewagę jednej z rekomendowanych metod leczenia profilaktycznego nad innymi. Z tego powodu wszystkie terapie profilaktyczne należy traktować jako równorzędne, a przy ich doborze należy uwzględnić przede wszystkim częstość napadów (migrena epizodyczna/przewlekła), choroby współistniejące, potencjalne interakcje leków, działania niepożądane oraz dostęp do leczenia. • Leki klasyczne ◦ amitryptylina (jakość dowodów: bardzo niska, moc zalecenia: konsensus ekspertów) ◦ propranolol (jakość dowodów: bardzo niska, moc zalecenia: słabe) ◦ topiramet (jakość dowodów: niska, moc zalecenia: słabe) ◦ kwas walproinowy/walproinian sodu (jakość dowodów: bardzo niska, moc zalecenia: słabe) • Gepanty ◦ atogepant (jakość dowodów: wysoka, moc zalecenia: silne) • Toksyna botulinowa ◦ onabotulinumtoksyna A (jakość dowodów: wysoka, moc zalecenia: silne) • Przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP lub CGRP-R ◦ eptinezumab (jakość dowodów: wysoka, moc zalecenia: silne) ◦ erenumab (jakość dowodów: umiarkowana, moc zalecenia: silne) ◦ fremanezumab* (jakość dowodów: wysoka, moc zalecenia: silne) ◦ galkanezumab (jakość dowodów: wysoka, moc zalecenia: silne) • Blockady nerwów obwodowych ◦ blokady nerwu potylicznego większego (jakość dowodów: niska, moc zalecenia: słabe) <i>*wysoka jakość dowodów dla schematu kwartalnego i umiarkowana dla schematu miesięcznego</i> <u>Postępowanie w przypadku nieskuteczności lub złej tolerancji</u> Klasyczne leki doustne w większości mają liczne działania niepożądane, co przekłada się na niską adherencję chorych, którzy je stosują; • Jeśli lek profilaktyczny jest nieskuteczny lub źle tolerowany, należy go zmienić na inny lek rekomendowany. • Ponieważ udokumentowano skuteczność leków blokujących CGRP/R oraz toksyny botulinowej typu A (onabotulinumtoksyna A, onaBoNT-A) również w grupie chorych po niepowodzeniach terapii profilaktycznej lekami z co najmniej 3 grup, u takich pacjentów należy dążyć do zastosowania przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP (-R), gepantów lub onabotulinum toksyny A (w migrenie przewlekłej), o ile nie były wcześniej stosowane. W dalszej kolejności można zastosować połączenia leków profilaktycznych z różnych grup. <u>Łączenie metod leczenia profilaktycznego</u> Dotychczas nie ma mocnych dowodów potwierdzających skuteczność jakiegokolwiek połączenia leków profilaktycznych. Połączenia leków z różnych grup można rozważyć, gdy chory może odnieść korzyści z ich zastosowania w odniesieniu do chorób współistniejących (np. amitryptyliny lub wenlafaksyny u chorych z zaburzeniami depresyjnymi czy betablokerów, kandesartanu lub lizynoprylu u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym). ATOGEANT • Istnieją silne dowody na skuteczność w leczeniu profilaktycznym zarówno migreny epizodycznej jak i przewlekłej; • Atogepant przyjmowany jest doustnie w dawce 60 mg 1 raz na dobę; • Dawkę tę należy zredukować do 10 mg* w przypadku równoczesnego stosowania silnych inhibitorów cytochromu cyp3a4 lub transportera OATP. <i>*Dawka nie jest dostępna w Polsce.</i> <u>Inne nierekomendowane metody w profilaktycznym leczeniu migreny</u> Oprócz wymienionych powyżej istnieje szereg metod, które nie zostały uwzględnione w obecnych rekomendacjach ze względu na brak danych jednoznacznie potwierdzających skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny, mimo że część z nich była oceniana i rekomendowana przez AAN (Poziom C). Należą do nich: tryptany i NLPZ w leczeniu profilaktycznym; iprazochrom; klonidyna, guanfacyna, cyproheptadyna; klomipramina; acetazolamid, furosemid; acenokumarol; nikardypina, nimodypina, werapamil; antykoncepcja hormonalna; kannabinoidy, psylocybina; kolczyki typu daith; ryboflawina (witaminy B2); pirydoksyna (witaminy B6); koenzym Q10; magnez; złocień maruna; lepiężnik; hirudoterapia. Pomimo znacznej popularności w Polsce, iprazochrom posiada bardzo słabe dowody na skuteczność w zapobieganiu napadom migreny, a inne badanie oparte na małej grupie chorych wykazało nawet jego istotnie mniejszą skuteczność w stosunku do innych form terapii. W związku z tym nie jest lekiem rekomendowanym w profilaktyce migreny. <u>Kryteria oceny skuteczności leku</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																								
	Za skuteczną terapię uznaje się taką, w wyniku której doszło do: • zmniejszenia liczby dni z migreną o co najmniej 50% (najlepiej na podstawie dzienniczka bólów głowy) lub • zmniejszenia liczby dni z umiarkowanym do ciężkiego bólem głowy o co najmniej 50% (najlepiej na podstawie dzienniczka bólów głowy) lub • umiarkowanej lub znacznej subiektywnej poprawy zgłoszonej przez pacjenta lub ocenionej za pomocą skali Zmiany Ogólnego Wrażenia Pacjenta (PGIC, ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>) lub • klinicznie istotnej poprawy mierzonej za pomocą kwestionariuszy: ○ ≥ 30% redukcji w skali MIDAS ○ ≥ 5 pkt. redukcji w skali HIT-6 U osób z migreną przewlekłą, które nie osiągnęły zmniejszenia liczby dni z migreną lub z umiarkowanym do ciężkiego bólem głowy o ≥ 50% pomimo terapii lekami profilaktycznymi z ≥ 3 grup, akceptowalna jest redukcja o ≥ 30%. Kryteria oceny jakości dowodów i siły zaleceń <table><tr><th>Jakość dowodów</th><th>Definicja</th><th>Metody</th></tr><tr><td>Wysoka</td><td>Silne przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na oszacowany efekt.</td><td>Jedno lub więcej badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) bez poważnych ograniczeń, bardzo dobrze zaplanowane, badania obserwacyjne z bardzo dużymi efektami</td></tr><tr><td>Umiarkowana</td><td>Umiarkowane przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może nieznacznie różnić się od przyjętej, a dalsze badania mogą ją zmienić.</td><td>Badania RCT z poważnymi ograniczeniami, badania kliniczne bez randomizacji, badania obserwacyjne z dużymi efektami, liczne serie przypadków z interwencją lub bez interwencji.</td></tr><tr><td>Niska</td><td>Ograniczone przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może różnić się od przyjętej.</td><td>Badania obserwacyjne niskiej jakości.</td></tr><tr><td>Bardzo niska</td><td>Bardzo ograniczone przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może istotnie różnić się od przyjętej.</td><td>Badania kliniczne ze sprzecznymi wynikami, serie lub opisy przypadków.</td></tr><tr><th>Moc zalecenia</th><th>Definicja</th><td></td></tr><tr><td>Silne</td><td>Korzyści z metody przewyższają niekorzystny efekt</td><td></td></tr><tr><td>Słabe</td><td>Korzyści z metody prawdopodobnie przewyższają niekorzystny efekt, lecz nie ma co do tego pewności</td><td></td></tr></table>	Jakość dowodów	Definicja	Metody	Wysoka	Silne przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na oszacowany efekt.	Jedno lub więcej badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) bez poważnych ograniczeń, bardzo dobrze zaplanowane, badania obserwacyjne z bardzo dużymi efektami	Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może nieznacznie różnić się od przyjętej, a dalsze badania mogą ją zmienić.	Badania RCT z poważnymi ograniczeniami, badania kliniczne bez randomizacji, badania obserwacyjne z dużymi efektami, liczne serie przypadków z interwencją lub bez interwencji.	Niska	Ograniczone przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może różnić się od przyjętej.	Badania obserwacyjne niskiej jakości.	Bardzo niska	Bardzo ograniczone przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może istotnie różnić się od przyjętej.	Badania kliniczne ze sprzecznymi wynikami, serie lub opisy przypadków.	Moc zalecenia	Definicja		Silne	Korzyści z metody przewyższają niekorzystny efekt		Słabe	Korzyści z metody prawdopodobnie przewyższają niekorzystny efekt, lecz nie ma co do tego pewności	
Jakość dowodów	Definicja	Metody																							
Wysoka	Silne przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty i istnieje małe prawdopodobieństwo, że dalsze badania wpłyną na oszacowany efekt.	Jedno lub więcej badań klinicznych z randomizacją i grupą kontrolną (RCT) bez poważnych ograniczeń, bardzo dobrze zaplanowane, badania obserwacyjne z bardzo dużymi efektami																							
Umiarkowana	Umiarkowane przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może nieznacznie różnić się od przyjętej, a dalsze badania mogą ją zmienić.	Badania RCT z poważnymi ograniczeniami, badania kliniczne bez randomizacji, badania obserwacyjne z dużymi efektami, liczne serie przypadków z interwencją lub bez interwencji.																							
Niska	Ograniczone przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może różnić się od przyjętej.	Badania obserwacyjne niskiej jakości.																							
Bardzo niska	Bardzo ograniczone przekonanie, że oceniany efekt interwencji jest rzeczywisty. Prawdziwa wartość ocenianego efektu może istotnie różnić się od przyjętej.	Badania kliniczne ze sprzecznymi wynikami, serie lub opisy przypadków.																							
Moc zalecenia	Definicja																								
Silne	Korzyści z metody przewyższają niekorzystny efekt																								
Słabe	Korzyści z metody prawdopodobnie przewyższają niekorzystny efekt, lecz nie ma co do tego pewności																								
IHS 2024 międzynarodowe <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania zewnętrznego	<u>Opcje terapeutyczne w profilaktyce migreny przewlekłej</u> • W modelu optymalnego poziomu opieki (ang. <i>optimal care</i>) sugerowane są następujące opcje terapeutyczne: atogepant, erenumab, eptinezumab, fremanezumab, galkanezumab, toksyna botulinowa i topiramát. • W modelu podstawowego poziomu opieki (ang. <i>essential care</i>) rekomendowany jest topiramát, natomiast w przypadku jego nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań możliwe jest zastosowanie amitryptyliny, beta-adrenolityków lub walproinianów. • Należy unikać stosowania topiramatu u kobiet w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. <u>Skuteczność leczenia profilaktycznego</u> • Za skuteczne leczenie profilaktyczne, które powinno być kontynuowane zgodnie z rekomendacjami, uznaje się spełnienie co najmniej jednego z poniższych kryteriów: ○ zmniejszenie liczby dni migrenowych w miesiącu lub dni z bólem głowy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu o co najmniej 50%, najlepiej oceniane na podstawie dzienniczka bólów głowy; ○ klinicznie istotną subiektywną poprawę zgłaszaną przez pacjenta lub ocenianą za pomocą skal <i>Patient Global Impression</i>; ○ klinicznie istotną poprawę wyników w skalach MIDAS lub HIT-6. • W przypadku pacjentów z migreną przewlekłą, którzy nie uzyskali zmniejszenia liczby dni migrenowych lub dni z bólem głowy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu o co najmniej 50% pomimo zastosowania wielu metod profilaktycznych (w tym leków doustnych, onabotulinumtoksyny A oraz terapii ukierunkowanych na szlak CGRP), za wystarczającą do kontynuacji leczenia po 3 miesiącach uznaje się redukcję o co najmniej 30% liczby dni migrenowych lub dni z bólem głowy o umiarkowanym lub ciężkim nasileniu. <i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>																								
DGN-DMKG 2025 Niemcy <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak	Leczenie napadów migreny oraz profilaktyka migreny. <u>Profilaktyka migreny</u> • W profilaktyce migreny przewlekłej, zarówno z nadużywaniem leków przeciwbólowych lub przeciwmigrenowych, jak i bez ich nadużywania, skuteczne są: topiramát, onabotulinumtoksyna A, przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP lub receptorowi CGRP oraz atogepant. • Onabotulinumtoksyna A jest skuteczna wyłącznie w leczeniu migreny przewlekłej, zarówno z nadużywaniem leków przeciwbólowych lub przeciwmigrenowych, jak i bez ich nadużywania. W tym wskazaniu onabotulinumtoksyna A powinna być stosowana przez neurologów mających doświadczenie w diagnostyce i leczeniu przewlekłych bólów głowy.																								

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<i>finansowania zewnętrznego</i>	<u>Metody interwencyjne</u> - W nielicznych badaniach wykazano umiarkowane efekty skuteczności blokady nerwu potylicznego w krótkotrwałym leczeniu migreny przewlekłej, tj. przez okres krótszy niż 3 miesiące. Ze względu na niewielkie ryzyko działań niepożądanych zastosowanie tej metody można rozważyć w indywidualnych przypadkach, chociaż nie jest jasne czy największą skuteczność zapewniają środki miejscowo znieczulające, glikokortykosteroidy czy połączenie obu metod. Wpływ tej interwencji na ostre napady migreny nie został wystarczająco zbadany. - Inwazyjne metody neurostymulacji, takie jak obustronna stymulacja nerwu potylicznego większego, można rozważyć w indywidualnych przypadkach u pacjentów z oporną na leczenie migreną przewlekłą, po przeprowadzeniu oceny w specjalistycznym ośrodku leczenia bólów głowy. - Nie zaleca się implantacji elektrody w zwoju skrzydłowo-podniebiennym w profilaktyce migreny. - Ze względu na dobrą tolerancję nieinwazyjne metody stymulacji mogą być stosowane u pacjentów, którzy nie zgadzają się na farmakologiczną profilaktykę migreny. Obecnie praktyczne znaczenie w leczeniu migreny mają elektryczna stymulacja nerwu nadoczodołowego oraz REN, czyli zdalna neuromodulacja elektryczna. <u>Metody leczenia profilaktycznego</u> <u>Leki o wysokim poziomie dowodów</u> - beta-adrenolityki: propranolol, metoprolol, bisoprolol; - flunaryzyna⁵; - kwas walproinowy^{1,4}; - topiramet²; - amitryptylina, trójpierścieniowy lek przeciwdepresyjny, TCA; - onabotulinumtoksyna A w migrenie przewlekłej² <u>Przeciwciała monoklonalne i antagoniści szlaku CGRP</u> Wysoki poziom dowodów³: - eptinezumab, dożylnie; - erenumab, podskórnie; - fremanezumab, podskórnie; - galkanezumab; atogepant; - rimegepant. <u>Leki o niższym poziomie dowodów</u> - opipramol⁴; - wenlafaksyna⁴; - kwas acetylosalicylowy, ASA; - magnez; - magnez w połączeniu z witaminą B2 i koenzymem Q10; - inhibitor konwertazy angiotensyny, ACEI⁴: lizynopryl; - antagonista receptora angiotensyny II, sartan⁴: kandesartan. ¹ Kwasu walproinowego nie należy stosować u kobiet w wieku rozrodczym. ² Dostępne są dowody z prospektywnych badań dotyczących migreny przewlekłej. ³ Przy przepisywaniu leku należy uwzględnić wymogi niemieckiego Wspólnego Komitetu Federalnego, G-BA, dotyczące finansowania przez ustawowe ubezpieczenie zdrowotne. ⁴ Stosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, off-label. ⁵ Czas leczenia flunaryzyną wynosi 6 miesięcy. <u>Ocena leczenia profilaktycznego</u> - W migrenie epizodycznej sukces terapeutyczny definiuje się jako zmniejszenie średniej liczby dni migrenowych w miesiącu o co najmniej 50% w porównaniu z okresem przed rozpoczęciem leczenia, oceniane w okresie co najmniej 3–6 miesięcy. W migrenie przewlekłej za sukces terapeutyczny uznaje się redukcję liczby dni migrenowych o co najmniej 30%. Zaleca się prowadzenie dokumentacji w postaci papierowego lub elektronicznego dzienniczka bólów głowy. - Alternatywnymi, klinicznie akceptowalnymi kryteriami skuteczności są istotne poprawy w zwalidowanych, specyficznych dla migreny miarach zgłaszanych przez pacjenta, takich jak zmniejszenie wyniku MIDAS o 30% u pacjentów z wartością wyjściową >20 punktów lub zmniejszenie wyniku w 6-punktowej skali HIT-6 o co najmniej 5 punktów. <i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>
NICE 2025 Wielka Brytania <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji	Diagnostyka i leczenie bólów głowy u osób w wieku 12 lat i starszych Migrena przewlekła – bóle głowy w migrenie przewlekłej, z aurą lub bez aury, występują przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przy czym co najmniej 8 dni wykazuje cechy migreny, przez okres dłuższy niż 3 miesiące. Po szczegółowym omówieniu korzyści, ryzyka oraz zasadności zastosowania każdej z opcji należy rozważyć propranolol, topiramet lub amitryptylinę w profilaktyce migreny, uwzględniając ich potencjalną korzyść w zakresie zmniejszenia częstości nawrotów oraz nasilenia migreny.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	• Jeżeli pierwsza zastosowana terapia jest nieskuteczna lub nietolerowana, należy omówić z pacjentem zastosowanie drugiej opcji, a następnie pozostałej opcji, chyba że jej zastosowanie jest nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa. • Nie należy stosować gabapentyny w profilaktycznym leczeniu migreny. • Jeżeli propranolol, topiramet i amitryptylina są nieskuteczne, nietolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa, należy rozważyć cykl obejmujący maksymalnie 10 sesji akupunktury w okresie 5–8 tygodni, z uwzględnieniem preferencji pacjenta, chorób współistniejących oraz ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych. • Należy poinformować osoby z migreną, że suplementacja ryboflawiny w dawce 400 mg raz na dobę może u niektórych pacjentów skutecznie zmniejszać częstość i nasilenie migreny • W odniesieniu do inhibitorów CGRP rekomendowanych w ocenach technologii medycznych NICE jako opcje profilaktyki migreny epizodycznej lub przewlekłej u dorosłych z co najmniej 4 dniami migrenowymi w miesiącu, wyłącznie, jeżeli co najmniej 3 leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa, należy uwzględnić następujące zalecenia: ◦ atogepant, TA973 z 2024 r., tabletki doustne; ◦ eptinezumab, TA871 z 2023 r., wlew dożylny; ◦ fremanezumab, TA764 z 2022 r., wstrzyknięcie podskórne; ◦ erenumab, TA682 z 2021 r., wstrzyknięcie podskórne, wyłącznie w dawce 140 mg; ◦ galkanezumab, TA659 z 2020 r., wstrzyknięcie podskórne. • Rimegepant, doustny inhibitor CGRP podawany na język lub pod język, jest rekomendowany w ocenie technologii medycznej NICE jako opcja profilaktyki migreny epizodycznej u dorosłych, u których występują co najmniej 4, ale mniej niż 15 napadów migreny w miesiącu wyłącznie, jeżeli co najmniej 3 leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa. Szczegółowe informacje przedstawiono w zaleceniu dotyczącym rimegepantu, TA906 z 2023 r. • Domięśniowe podanie toksyny botulinowej typu A jest rekomendowane w ocenie technologii medycznej NICE jako opcja profilaktyki migreny przewlekłej u dorosłych wyłącznie, jeżeli: ◦ co najmniej 3 leki profilaktyczne były nieskuteczne, nietolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa oraz ◦ właściwie prowadzone jest postępowanie dotyczące nadużywania leków. <u>Ocena leczenia profilaktycznego</u> • Potrzebę kontynuacji profilaktycznego leczenia migreny należy ocenić po upływie 3–6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia profilaktycznego. • Leczenie inhibitorami CGRP należy zakończyć po 12 tygodniach, jeżeli częstość migren nie zmniejszy się o: ◦ co najmniej 50% w migrenie epizodycznej; ◦ co najmniej 30% w migrenie przewlekłej. • Leczenie toksyną botulinową typu A należy zakończyć, jeżeli: ◦ po 2 cyklach leczenia liczba dni z bólem głowy w miesiącu nie zmniejszy się o co najmniej 30%, lub migrena przekształciła się w migrenę epizodyczną przez 3 kolejne miesiące. <i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>
CHS 2025 Kanada <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> CHS	Zaktualizowane kanadyjskie wytyczne dotyczące profilaktyki migreny, oparte na przeglądzie systematycznym i metaanalizie <u>Zalecenia dotyczące atogepantu</u> Atogepant 60 mg doustnie raz na dobę jest rekomendowany w profilaktyce migreny przewlekłej; w przypadku działań niepożądanych można rozważyć zmniejszenie dawki do 30 mg/dobę (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów). <u>Leczenie pierwszego wyboru:</u> • beta-blokery: propranolol, nadolol, metoprolol; • kandesartan: z ostrożnością u pacjentek w wieku rozrodczym ze względu na kwestie bezpieczeństwa w ciąży; • anty-CGRP: erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab, atogepant – stosowanie w migrenie epizodycznej o wysokiej częstotliwości (z umiarkowaną niepełnosprawnością ocenianą za pomocą MIDAS, HIT-6 lub na podstawie oceny klinicznej) oraz w migrenie przewlekłej; • toksyna botulinowa typu A: powinna być rozważana jako leczenie pierwszego wyboru w migrenie przewlekłej; • amitryptylina. <u>Leczenie ograniczające wystąpienia zdarzeń niepożądanych:</u> • kandesartan; • zioła/witaminy/minerały: cytrynian magnezu, ryboflawina, koenzym Q10, melatonina; • anty-CGRP: erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab, atogepant; • toksyna botulinowa typu A stosowana w migrenie przewlekłej. <u>Leczenie pacjentów z podwyższonym BMI:</u> • topiramet, • atogepant

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Leczenie profilaktyczne migreny opornej na leczenie</u> • Obserwacyjne badania wykazały zwiększoną skuteczność przy leczeniu toksyną botulinową typu A z przeciwciałami anty-CGRP lub gepantami. Uważa się, iż efekt ten wynika z jednoczesnego blokowania sygnalizacji CGRP przez włókna Adelta i C, co przekłada się na synergiczny efekt, niedostępny przy monoterapii. Na podstawie opinii ekspertów zaleca się rozważenie łączenia terapii anty-CGRP z toksyną botulinową u pacjentów refrakcyjnych. <u>Kwestie, które należy rozważyć przy wyborze leczenia profilaktycznego migreny</u> Należy uwzględnić zmniejszenie nasilenia bólu głowy oraz stopnia niesprawności związanej z migreną. • Skala MIDAS ◦ zmniejszenie wyniku o co najmniej 5 punktów u pacjentów z wartością wyjściową od 11 do 20 punktów; ◦ zmniejszenie wyniku o ponad 30% u pacjentów z wartością wyjściową powyżej 20 punktów. • Skala HIT-6 ◦ zmniejszenie wyniku o co najmniej 5 punktów. <i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: wg GRADE</i>
AHS 2024 Stany Zjednoczone <u>Konflikt interesów:</u> część autorów zadeklarowała konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> brak informacji	Aktualizacja rekomendacji dotyczących profilaktyki migreny <u>W przypadku migreny przewlekłej z aurą lub bez aury (≥15 MHDs) na podstawie ICHD-3</u> <u>Rozważane leczenie obejmuje:</u> • topiramat. • walproinian sodu / kwas walproinowy. • beta-blokery: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol. • kandesartan. • trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne: amitryptylina, nortryptylina. • inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI): wenlafaksyna, duloksetyna. • inne metody leczenia na poziomie A lub B (ustalona skuteczność lub prawdopodobna skuteczność) • zgodnie ze schematem klasyfikacji dowodów AAN. • toksyna botulinowa A. • przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na CGRP lub jego receptor, w tym erenumab, fremanezumab, galkanezumab lub eptinezumab. • gepanty, w tym atogepant <i>Jakość dowodów i siła rekomendacji: brak informacji</i>

Wykaz skrótów: AAN, American Academy of Neurology; ACEI, inhibitor konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin-converting enzyme inhibitor*); AHS, American Headache Society; ASA, kwas acetylosalicylowy (ang. *acetylsalicylic acid*); BMI, wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*); CGRP, peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); CGRP-R, receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide receptor*); CHS, Canadian Headache Society; DGN, Deutsche Gesellschaft für Neurologie; DMKG, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft; G-BA, Gemeinsamer Bundesausschuss; GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation; HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test*); ICHD-3, Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wydanie 3. (ang. *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*); IHS, International Headache Society; MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MIDAS, ocena niepełnosprawności związanej z migreną (ang. *Migraine Disability Assessment*); NICE, National Institute for Health and Care Excellence; NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; OATP, polipeptyd transportujący aniony organiczne (ang. *organic anion transporting polypeptide*); PTBG, Polskie Towarzystwo Bólów Głowy; PTN, Polskie Towarzystwo Neurologiczne; Q10, koenzym Q10; RCT, badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized controlled trial*); REN, zdalna neuromodulacja elektryczna (ang. *remote electrical neuromodulation*); SNRI, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. *serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors*); TCA, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (ang. *tricyclic antidepressants*).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena analityków Agencji
Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. <i>Best Standard Care</i>) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym (inaczej leczenie doraźne)	?	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	Wybór wnioskodawcy prawidłowy, ale niepełny. Przyjęcie BSC może być zasadne w populacji pacjentów, u których możliwości leczenia profilaktycznego zostały wyczerpane lub nie mogą być zastosowane. Zgodnie z opinią eksperta dotyczy to w szczególności chorych po

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena analityków Agencji
		wielokrotnie leczonej [...] 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. Brak kolejnej profilaktyki może również wynikać z braku kwalifikacji do programu lekowego, ograniczeń związanych z jego realizacją, preferencji pacjenta lub rezygnacji z dalszego leczenia. (APD str. 61-62)	niepowodzeniu leków tradycyjnych oraz terapii dostępnych w programie B.133, u których dalsze postępowanie obejmuje głównie leczenie doraźne. Zarówno wytyczne kliniczne, jak i opinie eksperckie wskazują, że pacjenci nieuczestniczący w programie lekowym B.133 po co najmniej dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego mogą otrzymywać kolejne tradycyjne leki, przede wszystkim propranolol lub metoprolol. W APD wnioskodawca scharakteryzował wybrane leki stosowane w leczeniu doraźnym, wskazując, że zostały one uwzględnione jako element BSC w niniejszej analizie (str. 84 APD). Tymczasem w AE i BIA wnioskodawca uwzględnił koszty tylko niektórych leków spośród wymienionych w APD, a także leków niewymienionych w APD. W badaniu PROGRESS pacjenci stosowali doraźne leki na migrenę, tj. tryptany, pochodne sporyszu, opioidy, leki przeciwbólowe, NLPZ, leki przeciwwymiotne.
Terapie finansowane w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą”: - toksyna botulinowa typu A (BTX), - erenumab (ERE), - fremanezumab (FRE), - eptinezumab (EPTI).	TAK	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 anty-CGRP. Terapie te stanowią obecnie standard postępowania w analizowanej populacji. (APD str. 61)	Wybór uznano za zasadny.

W przedłożonych analizach wnioskodawca jako komparatory dla ATO uwzględnił terapie finansowane w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”, tj. toksynę botulinową typu A (BTX), erenumab (ERE), fremanezumab (FRE) i eptinezumab (EPTI), a także najlepszą terapię standardową (BSC), rozumianą jako brak aktywnego leczenia profilaktycznego i stosowanie wyłącznie leczenia doraźnego. BSC została wskazana jako komparator w populacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia profilaktycznego, którzy nie otrzymują kolejnej aktywnej terapii profilaktycznej, w tym ze względu na brak możliwości lub zgody na uczestnictwo w programie lekowym, i stosują wyłącznie leczenie doraźne oraz postępowanie ukierunkowane na kontrolę napadów migreny. W APD wnioskodawcy wskazano, że do BSC można zaliczyć: niesteroidowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, ibuprofen, diklofenak, naproksen), paracetamol, tryptany (sumatryptan, zolmitryptan, almotryptan, eletryptan), leki przeciwwymiotne o działaniu prokinetycznym (metoklopramid, prochlorperazyna) (str. 84-90 APD). Natomiast w AE i BIA wnioskodawcy uwzględniono koszty ibuprofenu, sumatryptanu, paracetamolu oraz leków zawierających skojarzenie paracetamolu z kofeiną i kwasem acetylosalicylowym, a w analizie wrażliwości AE dodatkowo koszty zolmitryptanu i leków zawierających skojarzenie paracetamolu, kofeiny i kodeiny (str. 55-56 AE). W badaniu PROGRESS pacjenci stosowali doraźne leki na migrenę tj. tryptany, pochodne sporyszu, opioidy, leki przeciwbólowe, NLPZ, leki przeciwwymiotne. Warto nadmienić, że ibuprofen (Ibuprofen Hasco, 60 kaps., 200 mg)

finansowany jest z odpłatnością ryczałtową we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, które obejmują bóle głowy (w tym także migreny, natomiast pozostałe preparaty zawierające analizowane substancje czynne nie są aktualnie refundowane ze środków publicznych, a koszty ich stosowania są w całości pokrywane przez pacjentów.

Aktualne polskie wytyczne praktyki klinicznej PTBG-PTN 2026 wskazują, iż „ze względu na znikomą liczbę bezpośrednich badań porównawczych wysokiej jakości, istnieją obecnie ograniczone dowody naukowe sugerujące przewagę jednej z rekomendowanych metod leczenia profilaktycznego nad innymi. Z tego powodu wszystkie te terapie profilaktyczne należy traktować jako równorzędne, a przy ich doborze należy uwzględnić przede wszystkim częstość napadów (migrena epizodyczna/ przewlekła), choroby współistniejące, potencjalne interakcje leków, działania niepożądane oraz dostęp do leczenia.” Wytyczne te w leczeniu profilaktycznym wskazują następujące interwencje: amitryptylinę, propranolol, topiramat, kwas walproinowy, atogepant (ATO), toksynę botulinową, przeciwciała monoklonalne przeciwko CGRP lub CGRP-R (ERE, FRE, EPTI, galkanezumab) oraz blokady nerwu potylicznego większego.

Wnioskodawca wskazał, iż pomimo uwzględnienia w wytycznych klinicznych blokady nerwu potylicznego większego jako metody leczenia profilaktycznego, jej stosowanie jest ograniczone (w latach 2018–2025 liczba rozliczonych porad obejmujących wykonanie blokady nerwu potylicznego większego wynosiła od 57 do 170 rocznie) i odstąpił od uwzględnienia jej jako technologii alternatywnej dla ATO.

Galkanezumab nie jest aktualnie objęty refundacją w Polsce, a koszt jego stosowania może stanowić barierę dla pacjenta (2 364 zł/ 1 opakowanie⁶).

Jednakże, biorąc pod uwagę proponowane wskazanie refundacyjne, status refundacyjny poszczególnych leków oraz opinie ekspertów, wśród komparatorów objętych niniejszą analizą należało również uwzględnić beta-blokery, w szczególności propranolol.

⁶ <https://www.lekinfo24.pl/lek/Emgality.html>, data odczytu: 13.10.2026 r.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii atogepantem (Aquipta, ATO) w leczeniu 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 (ICHD, ang. *International Classification of Headache Disorders*).

Analiza kliniczna została przeprowadzona w dwóch etapach. Pierwszy etap obejmował analizę dokumentów z przeglądu systematycznego literatury (ang. *systematic literature review*, SLR) i metaanalizy sieciowej (NMA, ang. *network meta-analysis*) otrzymanych od Zamawiającego, na podstawie których zweryfikowano badania pierwotne pod kątem spełniania kryteriów włączenia i wykluczenia do niniejszej analizy. Drugi etap obejmował aktualizację przeszukania systematycznego – od daty wyszukiwania raportowanej w SLR dla komparatorów oraz bez ograniczeń czasowych dla analizowanej interwencji.

Kryteria selekcji badań dla atogepantu przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdz. 2. AKL Wnioskodawcy.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą (CM) po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego z zastosowaniem co najmniej dwóch leków o odmiennym mechanizmie działania spośród następujących substancji czynnych: • topiramatu, • kwasu walproinowego lub jego pochodnych, • amitriptyliny, stosowanych przez okres co najmniej 3 miesięcy każda. Niepowodzenie leczenia definiuje się jako: • brak zmniejszenia liczby dni z bólem głowy w miesiącu o $\geq 50\%$ względem wartości początkowej lub • wystąpienie przeciwwskazań bądź nietolerancji terapii.	–	–
Interwencja	Atogepant (ATO) w dawce 60 mg doustnie raz na dobę, zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL).	–	W badaniu PROGRESS w ramieniu ATO 99% pacjentów stosowało BSC.
Komparatory	• Najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. <i>Best Standard Care</i>) rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym; wyłącznie leczenie doraźne – w dalszej części analizy jako PLC; • Toksyna botulinowa typu A (BTX) w dawkowaniu zgodnym z ChPL; • Erenumab (ERE) podawany podskórnie w dawce 140 mg QM;	–	Wskazano, że BSC w dalszej części analizy będzie określane jako PLC. Tymczasem są to różne pojęcia i nie mogą być traktowane zamiennie (omówiono szczegółowo w rozdz. 4.1.1.2. AWA). Nie uwzględniono innych metod leczenia profilaktycznego (szczegóły w rozdz. 3.3. AWA).

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• Fremanezumab (FRE) podawany podskórnie w dawce 225 mg QM lub 675 mg Q3M; • Eptinezumab (EPTI) podawany w infuzji dożylniej w dawce 100 mg Q3M.		Nie określono w której linii powinny być stosowane BTX, ERE, FRE i EPTI.
Punkty końcowe	• Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z migreną (MMD, ang. <i>monthly migraine days</i>); • Średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowych w średniej miesięcznej liczbie dni z bólem głowy (MHD, ang. <i>monthly headache days</i>); • Zmniejszenie liczby MMD o $\geq 30\%$ oraz o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej; • Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu w stosunku do wartości wyjściowej; • Jakość życia (MIDAS, MSQ, AIM-D, HIT-6); • Profil bezpieczeństwa.	–	–
Typ badań	• Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo ATO 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. <i>real-world data</i>) oceniające efektywność rzeczywistą ATO. • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono ATO.	• Opisy pojedynczych przypadków	–
Inne kryteria	W analizie uwzględnione zostały dowody naukowe opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim, w formie pełnego tekstu, a także raporty z badań klinicznych. Prace opublikowane w postaci doniesień konferencyjnych uwzględniano wyłącznie jako uzupełnienie badań opublikowanych w postaci pełnotekstowej.	• Badania opublikowane w języku innym niż język polski lub angielski, • Badania (w tym przeglądy systematyczne) obejmujące populację mieszaną (np. migrenę przewlekłą i epizodyczną), w których nie było możliwe wyodrębnienie wyników dla populacji CM), • Dowody naukowe opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.	–

Wykaz skrótów: AIM-D, kwestionariusz upośledzenia aktywności w dzienniku migreny (ang. *The Activity Impairment in Migraine Diary Questionnaire*); ATO, atogepant; BSC, najlepsza terapia standardowa (ang. *Best Standard Care*); BTX, toksyna botulinowa A; ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; CM, migrena przewlekła (ang. *chronic migraine*); EPTI, eptinezumab; ERE, erenumab; FRE, fremanezumab; HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test*); MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MIDAS, ocena niepełnosprawności związanej z migreną (ang. *Migraine Disability Assessment*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); MSQ, kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny (ang. *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire*); RWD, rzeczywista praktyka kliniczna (ang. *real-world data*).

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do analizy klinicznej włączono:

- 6 badań dla ATO, w tym:
 - 1 RCT porównujące analizowaną interwencję z PLC (PROGRESS),
 - 1 badanie oceniające długotrwałe stosowanie ATO (Ashina 2025),
 - 4 badania RWD (GIANT, GIANT-2, Russo 2025, Muñoz-Vendrell 2025);
- 2 RCT dla BTX porównujące BTX+BSC z PLC+BSC (PREEMPT I, PREEMPT II);
- 1 RCT dla ERE porównujące ERE z PLC (Tepper 2017),
- 4 RCT dla FRE porównujących FRE z PLC (FOCUS, Sakai 2021, HALO CM, Bigal 2015);
- 3 RCT dla EPTI porównujące EPTI z PLC (Dodick 2019, PROMISE-2, DELIVER),
- 10 przeglądów systematycznych (Christofilos 2025, Ladhvani 2025, Medrea 2025, Shaukat 2025, Hou 2024, Lopes 2024, Oliveira 2024, Raja 2024, Argyriou 2022, Scuteri 2022),
- analizę NMA oraz SLR wykonane na zlecenie Zamawiającego przez firmę zewnętrzną.

Porównanie ATO względem PLC przeprowadzono w populacji ogólnej pacjentów z CM, [REDACTED]

Porównanie pośrednie z wykorzystaniem metod sieciowej metaanalizy (NMA) obejmowało:

• [REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzono analizy porównawcze metodą Buchera, w tym dla EPTI w populacji 2+ CM, a także dla wybranych punktów końcowych (w szczególności jakości życia), dla których brakowało danych w podgrupach.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Aquipta, atogepant) i wnioskowanego wskazania tj. migrena przewlekła (CM, ang. *chronic migraine*). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 10.09.2026 r.

W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji nie odnaleźli publikacji wpływających na wnioskowanie z AKL.

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę badań pierwotnych dla ocenianej interwencji. Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie D.1. AKL wnioskodawcy. Charakterystyka badań dla komparatorów została przedstawiona w Aneksie D.2. AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 6. Skrótową charakterystyką wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RCT				
PROGRESS (NCT03855137) Źródło finansowania: Allergan	Badanie: randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepione, III fazy Hipoteza: superiority Czas interwencji: 12 tyg.	Interwencja: ATO 60 mg raz dziennie (rano) p.o. + PLC 1 tabletka rano i dwie wieczorem (n=261) Komparator: PLC dwa razy dziennie (dwie tabletki rano, dwie tabletki wieczorem) (n=255) Kointerwencje: Uczestnicy mogli stosować doraźne leki na migrenę (tj. tryptany, pochodne	Kryteria włączenia: 1. Wiek 18-80 lat; 2. Migrena przewlekła trwająca ≥1 rok, zdefiniowana zgodnie z kryteriami ICHD-3 (2018); 3. Pierwszy atak migreny przed 50 r.ż.; 4. ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu w ciągu ≥3 mies. przed rozpoczęciem badania;	Pierwszorzędowy: • Zmiana średniej miesięcznej liczby dni z migreną (MMD) względem wartości wyjściowych po 12 tyg. leczenia. Drugorzędowe: • Zmiana w porównaniu z wartością wyjściową w miesięcznej liczbie dni z bólem głowy (MHD) i liczbie dni stosowania

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Okres obserwacji: 4 tyg.	sporyszu, opioidy, leki przeciwbólowe, NLPZ, leki przeciwwymiotne) bez ograniczeń co do częstotliwości i czasu trwania. Stosowanie leczenia doraźnego: ATO: 99% vs. PLC: 98% <u>Tryptany:</u> ATO: 71% vs. PLC: 74% <u>NLPZ</u> ATO: 69% vs. PLC: 74% <u>Leki przeciwwymiotne</u> ATO: 16% vs. PLC: 14% <u>po pochodne sporyszu</u> ATO: 4% vs. PLC: <1% <u>Opioidy</u> ATO: 3% vs. PLC: 4% <u>Barbituran</u> ATO: <1% vs. PLC: 0% <u>Inne</u> ATO: 33% vs. PLC: 33%	5. ≥15 dni z bólem głowy (w tym ≥8 dni z migrenowym bólem głowy) w trakcie 4-tyg. skriningu; Kryteria wykluczenia (wybrane): 1. Wcześniejsze przyjmowanie atogepantu lub innych gepantów (>3 dawki) lub przyjmowanie przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w ciągu 6 miesięcy przed wizytą kwalifikacyjną; 2. Niewystarczająca odpowiedź na >4 zapobiegawcze metody leczenia migreny (o ≥2 różnych mechanizmach) w wywiadzie;	leków doraźnych po 12 tyg. leczenia; • ≥50% i ≥30% redukcja średniej MMD z 3 mies. w stosunku do wartości wyjściowych; • Jakość życia (MSQ v2.1 RFR oraz AMI-D PDA w regionach innych niż Europa i Kanada; MSQ v2.1 RFR oraz HIT-6 w Europie i Kanadzie); • Profil bezpieczeństwa.
nRCT				
Ashina 2025 (NCT04686136) Źródło finansowania: AbbVie	Badanie: trwające, wieloośrodkowe, nierandomizowane, otwarte, jednoramienne badanie przedłużone fazy III. <u>Planowany okres leczenia:</u> 156 tyg. <u>Okres obserwacji po leczeniu:</u> 4 tyg. Publikacja przedstawia wyniki analizy pośredniej po pierwszym roku leczenia.	Interwencja: ATO 60 mg raz na dobę p.o. Komparator: - Kointerwencje: brak szczegółowych danych dotyczących leków stosowanych równolegle; obowiązywała lista niedozwolonych leków, produktów i metod nefarmakologicznych. Populacja bezpieczeństwa CM: 325. Populacja mITT oceny skuteczności i funkcjonowania CM: 284. Przerwanie udziału w badaniu w podgrupie PROGRESS: 106/325 (32,6%)	Kryteria włączenia: • Dorośli pacjenci, którzy ukończyli podwójnie zaślepiiony okres leczenia lub okres obserwacji w badaniach PROGRESS albo ELEVATE. • Pacjenci pochodzący z PROGRESS mieli migrenę przewlekłą, definiowaną jako ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu, w tym ≥8 dni z migreną, natomiast pacjenci pochodzący z ELEVATE mieli migrenę epizodyczną, tj. 4–14 dni z migreną i <15 dni z bólem głowy w miesiącu, oraz niewystarczającą odpowiedź na 2–4 klasy konwencjonalnych doustnych terapii profilaktycznych.	Pierwszorzędowy: • Długoterminowe bezpieczeństwo i tolerancja ATO. Eksploracyjne: • zmiana MMD, MHD oraz miesięcznej liczby dni stosowania leków doraźnych względem wartości wyjściowej; • odsetek pacjentów z redukcją MMD o ≥50%, ≥75% i 100%; • zmiana wyników w domenach wykonywania codziennych czynności i upośledzenia fizycznego kwestionariusza AIM-D oraz zmiana wyników w domenach RFR, RFP i EF kwestionariusza MSQ v2.1.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RWD				
GIANT (Barbanti 2025) NCT06136442 Źródło finansowania: włoskie Ministerstwo Zdrowia, Ricerca Corrente, IRCCS San Raffaele; Fondazione Italiana Cefalee, FICEF; opłata publikacyjna pokryta przez IRCCS San Raffaele.	Badanie: trwające, prospektywne, wieloośrodkowe, obserwacyjne, jednoramienne, badanie rzeczywistej praktyki klinicznej, prowadzone w ramach włoskiego rejestru I-GRAINE. 16 ośrodków we Włoszech. Planowany czas leczenia: do 12 mies. Okres objęty analizą: 12 tyg.	Interwencja: ATO 60 mg raz na dobę p.o. Komparator: - Kointerwencje: równoległe leczenie profilaktyczne stosowało 58/183 pacjentów, w tym CM n=34 (33,7%) i HFEM n=24 (29,3%). Nie przedstawiono szczegółowego wykazu stosowanych terapii. Populacja bezpieczeństwa: N=183, w tym HFEM n=82 i CM n=101. Populacja oceniona po co najmniej 12 tyg.: N=82, w tym HFEM n=35 i CM n=47.	Kryteria włączenia: - dorośli pacjenci z HFEM, definiowaną jako 8–14 dni z migreną w miesiącu, lub CM; <u>niepowodzenie co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych, zgodnie z kryteriami AIFA.</u> Wcześniejsze leczenie obejmowało trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, β-adrenolityki i leki przeciwpadaczkowe, a u pacjentów z CM również onabotulinumtoksynę A. Kryteria wykluczenia: - pacjenci, którym w ciągu ostatnich pięciu miesięcy podano przeciwciała monoklonalne anty-CGRP lub w ciągu ostatnich trzech miesięcy podano onabotulinumtoksynę A.	Pierwszorzędowy: - zmiana MMD u pacjentów z HFEM i MHD u pacjentów z CM od wartości wyjściowej do 12. tyg. Drugorzędowe: - zmiana miesięcznego zużycia leków przeciwbólowych, nasilenia bólu według NRS, HIT-6, MIDAS i MIBS-4; - satisfakcja z leczenia według PGIC; - odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%); - zmiana częstości migreny w pierwszym tygodniu leczenia; - bezpieczeństwo i tolerancja leczenia ATO.
GIANT-2 (Barbanti 2026) NCT06136442 Źródło finansowania: włoskie Ministerstwo Zdrowia, Ricerca Corrente, IRCCS San Raffaele; Fondazione Italiana Cefalee, FICEF; opłata publikacyjna pokryta przez IRCCS San Raffaele.	Badanie: trwające, prospektywne, wieloośrodkowe, obserwacyjne, jednoramienne badanie RWD, prowadzone w ramach włoskiego rejestru I-GRAINE. 20 ośrodków w 8 regionach Włoch. Planowany czas leczenia: 12 mies. Okres objęty analizą: 24 tyg.	Interwencja: ATO 60 mg raz na dobę p.o. Komparator: - Kointerwencje: w publikacji nie przedstawiono szczegółowego zestawienia równoległe stosowanej profilaktyki. Populacja bezpieczeństwa (CM i HFEM): N=233. Populacja, która ukończyła 24 tyg. leczenia: N=156, w tym HFEM n=64 i CM n=92.	Kryteria włączenia: - dorośli pacjenci z HFEM, definiowaną jako 8–14 dni z migreną w miesiącu, lub CM; <u>niepowodzenie co najmniej 3 klas leczenia profilaktycznego zgodnie z kryteriami AIFA,</u> obejmujących trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, β-adrenolityki i leki przeciwpadaczkowe, a w przypadku CM również onabotulinumtoksynę A.	Pierwszorzędowy: - odsetek pacjentów z redukcją MMD o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ w HFEM albo redukcją MHD o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ w CM w tygodniach 21.–24. względem wartości wyjściowej. Drugorzędowe: - zmiana MMD/MHD, miesięcznego zużycia leków przeciwbólowych, nasilenia bólu według NRS, niepełnosprawności według HIT-6 i MIDAS, obciążenia międzynapadowego według MIBS-4 oraz wyniku PGIC; odpowiedź 100%; bezpieczeństwo i tolerancja; odpowiedź u pacjentów po niepowodzeniu przeciwciał anty-CGRP.
Russo 2025 Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego.	Badanie: prospektywne, jednoośrodkowe, obserwacyjne, nierandomizowane, jednoramienne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej. Okres obserwacji: 24 tyg.	Interwencja: ATO 60 mg raz na dobę p.o. Komparator: - Kointerwencje: dopuszczono kontynuowanie doustnych leków profilaktycznych w monoterapii lub skojarzeniu, jeżeli stosowano je w stabilnej dawce przez co najmniej 3 miesiące przed rozpoczęciem ATO. Nie przedstawiono szczegółowego wykazu stosowanych leków.	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - migrena przewlekła rozpoznana zgodnie z ICHD-3, bez polekowego bólu głowy; <u>co najmniej 3 wcześniejsze niepowodzenia leczenia profilaktycznego z powodu braku skuteczności lub nietolerancji.</u> Wcześniejsze leczenie obejmowało m.in. topiramát, amitryptylinę, wenlafaksynę, kandesartan lub lizynopryl, β-adrenolityki, flunaryzynę,	Pierwszorzędowy: - zmiana w porównaniu do wartości wyjściowej MMD oraz odsetek pacjentów z redukcją MMD o $\geq 50\%$ po 12 i 24 tyg. Drugorzędowe: - zmiana w porównaniu z wartością wyjściową MHD, miesięcznej liczby dni stosowania leków doraźnych, HIT-6 i HADS; - PGIC;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		Analiza skuteczności: N=100.	onabotulinumtoksynę A oraz przeciwciała anty-CGRP.	- transformacja CM do migreny epizodycznej; - analiza czynników związanych z odpowiedzią $\geq 50\%$; - skuteczność u pacjentów po niepowodzeniu przeciwciała anty-CGRP; - bezpieczeństwo i tolerancja, w tym TEAE.
Muñoz-Vendrell 2025 Źródło finansowania: brak finansowania zewnętrznego.	Badanie: wieloośrodkowe, obserwacyjne, jednoramienne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej; retrospektywna analiza danych klinicznych zbieranych w rutynowej praktyce. Brak randomizacji, zaślepienia i grupy kontrolnej. Liczba ośrodków: 17 ośrodków leczenia bólu głowy. Okres obserwacji: ocena po 3 i 6 mies.	Interwencja: ATO p.o. raz na dobę; Komparator: - Kointerwencje: równoległe stosowanie doustnych leków profilaktycznych lub onabotulinumtoksyny A było możliwe na podstawie indywidualnej decyzji lekarza. Nie przedstawiono szczegółowego wykazu stosowanych leków. Populacja rozpoczynająca leczenie (CM i HFEM): N=252. Populacja z oceną po 3 mies.: N=239, w tym HFEM n=48 i CM n=191.	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - migrena rozpoznana zgodnie z ICHD-3; ≥ 8 MMD; <u>wcześniejsze niepowodzenie co najmniej 3 terapii profilaktycznych</u>, w tym onabotulinumtoksyny A w przypadku CM; - niepowodzenie co najmniej jednego przeciwciała anty-CGRP; - dostępność danych dotyczących bólów głowy z okresu ≥ 3 miesięcy obserwacji po rozpoczęciu leczenia.	Pierwszorzędowy: - odsetek pacjentów z redukcją MMD o $\geq 50\%$ po 3 mies. Drugorzędowe: - odpowiedź $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% po 3 i 6 mies.; - zmiana w porównaniu z wartością wyjściową MMD, MHD, liczby dni stosowania leków doraźnych i nasilenia bólu; - ocena niepełnosprawności i jakości życia; - bezpieczeństwo i tolerancja;

Wykaz skrótów: AIM-D, kwestionariusz upośledzenia aktywności w dzienniku migreny (ang. *Activity Impairment in Migraine Diary*); ATO, atogepant; BTX, toksyna botulinowa A; CM, migrena przewlekła (ang. *chronic migraine*); EF, domena funkcji emocjonalnych kwestionariusza MSQ v2.1 (ang. *emotional function*); HADS, Szpitalna Skala Lęku i Depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*); HFEM, migrena epizodyczna o wysokiej częstotliwości (ang. *high-frequency episodic migraine*); HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test-6*); ICHD-3, Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wydanie 3. (ang. *International Classification of Headache Disorders, 3rd edition*); I-GRAINE, włoski rejestr migreny (ang. *Italian Migraine Registry*); MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MIBS-4, czteroelementowa skala obciążenia migreną w okresie międzynapadowym (ang. *Migraine Interictal Burden Scale-4*); MIDAS, ocena niepełnosprawności związanej z migreną (ang. *Migraine Disability Assessment*); mITT, zmodyfikowana populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *modified intention-to-treat*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); MOH, ból głowy związany z nadużywaniem leków (ang. *medication-overuse headache*); MSQ v2.1, kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny, wersja 2.1 (ang. *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire version 2.1*); N, liczebność analizowanej populacji; nRCT, badanie kliniczne bez randomizacji (ang. *non-randomized clinical trial*); NLPZ, niesteroidowe leki przeciwzapalne; NRS, numeryczna skala oceny nasilenia bólu (ang. *Numerical Rating Scale*); PGIC, skala ogólnego wrażenia poprawy według pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*); PLC, placebo; p.o., podanie doustne; RCT, badanie kliniczne z randomizacją (ang. *randomized clinical trial*); RFP, domena kwestionariusza MSQ v2.1 dotycząca zapobiegania wykonywaniu codziennych czynności (ang. *role function-preventive*); RFR, domena kwestionariusza MSQ v2.1 dotycząca ograniczenia wykonywania codziennych czynności (ang. *role function-restrictive*); RWD, dane z rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. *real-world data*); TEAE, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

Tabela 7. Dane dotyczące wcześniejszego leczenia profilaktycznego pacjentów z CM włączonych do badań

Badanie	N	Liczba uprzednich terapii	Uprzednia terapia amitrypyliną (%)	Uprzednia terapia kwasem walproinowym (%)	Uprzednia terapia topiramatem (%)	Uprzednia terapia BTX (%)	Uprzednia terapia anty-CGRP (%)
PROGRESS	ATO 60 mg n=261;	Niepowodzenie: ≥ 1 terapie: 70,3% (ATO) 69,1% (PLC)			46,2		b.d.
	PLC n=255	≥ 2 terapie: 39,5% (ATO) 37,0% (PLC)			46,7		b.d.

Badanie	N	Liczba uprzednich terapii	Uprzednia terapia amitryptyliną (%)	Uprzednia terapia kwasem walproinowym (%)	Uprzednia terapia topiramatem (%)	Uprzednia terapia BTX (%)	Uprzednia terapia anty-CGRP (%)
		≥3 terapie:  b.d. o średniej liczbie uprzednich terapii					
GIANT	Analiza skuteczności N=82, w tym CM n=47	Średnia: 5,0	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	21,3	53,2
GIANT-2	Analiza skuteczności N=156, w tym CM n=92	Średnia: 4,5	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	31,5	45,7
Russo 2025	CM N=100	Mediana: 5/6*	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	b.d.	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	14	68
Muñoz-Vendrell 2025	N=252**, w tym CM n=203^ (80,6%)	Mediana: 5**	90,2**	dozwolona, brak informacji o liczbie pacjentów	82,5**	90,5**	ERE=51,6** GAL=65,5** FRE=63,1** EPTI=26,6**

Wykaz skrótów: anty-CGRP, przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak peptydu związanego z genem kalcytoniny; ATO, atogepant; b.d., brak danych; BTX, toksyna botulinowa typu A; CM, migrena przewlekła (ang. *chronic migraine*); EPTI, eptinezumab; ERE, erenumab; FRE, fremanezumab; GAL, galkanezumab; HFEM, migrena epizodyczna o wysokiej częstotliwości (ang. *high-frequency episodic migraine*); N, liczebność analizowanej populacji; n, liczba pacjentów; PLC, placebo.

^obliczenia własne Agencji.

* Niespójność w publikacji źródłowej. W abstrakcie publikacji podano, że mediana liczby uprzednio stosowanych terapii wynosiła 6, natomiast w tabeli przedstawiającej charakterystykę pacjentów wskazano wartość 5. W AKL wnioskodawcy (tabela 3, s. 35) wskazano medianę wynoszącą 5.

** Dotyczy populacji HFEM i CM łącznie.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności wyszukiwania

Analiza kliniczna nie zawiera przeglądu systematycznego badań pierwotnych. Analizę kliniczną opracowano na podstawie przeglądu systematycznego oraz porównania pośredniego dostarczonego przez Zamawiającego, uzupełnionego o aktualizację wyszukiwania.

W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że pełne wyszukiwanie *de novo* dla ATO oraz zweryfikowany SLR/NMA uzupełniony własnym wyszukiwaniem aktualizacyjnym dla komparatorów zapewnia systematyczną identyfikację badań pierwotnych wykorzystanych w analizie. Wskazuje, że: „*Przyjęcie takiego podejścia miało na celu uniknięcie nieuzasadnionego powielania prawidłowo przeprowadzonego i aktualnego wyszukiwania, przy jednoczesnym zapewnieniu kompletności materiału dowodowego wykorzystanego w analizie.*”

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych źródeł, haseł, sposobu ich łączenia i selekcji abstraktów.

Ocena jakości badań

Ocenę wiarygodności badania RCT dla ocenianej interwencji oraz komparatorów wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego (ang. RoB2, *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną przez *Cochrane Collaboration*.

Dla badania PROGRESS dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany średniej miesięcznej liczby dni z migreną w porównaniu do wartości wyjściowych w 12-tyg. okresie leczenia w populacji mITT. Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla ocenianego punktu końcowego w badaniu PROGRESS jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla wybranych punktów końcowych w badaniach PREEMPT II, Tepper 2017, FOCUS, Sakai 2021, HALO CM, Bigal 2015, DELIVER jako niskie

we wszystkich analizowanych domenach. Dla badań PREEMPT I i PROMISE-2 w jednej domenie oraz dla badania Dodick 2019 w dwóch domenach oceny ryzyka błędu wskazano pewne zastrzeżenia, co przełożyło się na ogólne ryzyko błędu z pewnymi zastrzeżeniami.

Wnioskodawca ocenił wiarygodność badań jednoramiennych dla ocenianej interwencji (Ashina 2025, GIANT, GIANT-2, Russo 2025, Muñoz-Vendrell 2025) za pomocą formularza NICE. Najwyższą ilość punktów (8/8) uzyskały badania GIANT i GIANT-2, a najniższą ilość punktów (6/8) uzyskało badanie Muñoz-Vendrell 2025. Badania Ashina 2025 i Russo 2025 uzyskały 7/8 punktów.

Wnioskodawca ocenił jakość opracowań wtórnych za pomocą narzędzia AMSTAR 2. Jakość przeglądu systematycznego Lopes 2024 została określona jako niska, a pozostałych dziewięciu przeglądów systematycznych jako krytycznie niska.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w Aneksie E. AKL wnioskodawcy.

Analiza homogeniczności

Wnioskodawca przeprowadził analizę homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej.

Różnice metodyczne pomiędzy badaniami dotyczyły okresu interwencji (w zależności od badania 12 lub 24 tyg.) oraz definicji pierwszorzędnego punktu końcowego. Do wszystkich badań kwalifikowano pacjentów z CM, a do badań FOCUS oraz DELIVER również pacjentów z migreną epizodyczną (przy czym w AKL opisano wyłącznie wyniki uzyskane w podgrupie pacjentów z CM). W większości badań charakterystyka wyjściowa pacjentów była zbliżona pod względem miesięcznej liczby dni z migreną i z bólem głowy. Różnice pomiędzy badaniami odnotowano natomiast w liczbie wcześniej stosowanych leków w profilaktyce migreny. Skuteczność BTX oceniono po 24 tyg. a dla pozostałych terapii po 12 tyg., co wynika ze specyfiki terapii, w tym z odmiennego czasu potrzebnego do uzyskania pełnego efektu klinicznego. W 3/4 badaniach dla FRE (HALO CM, Sakai 2021, Bigal 2015) i 2/3 badaniach dla EPTI (Dodick 2019 oraz PROMISE-2) nie odnaleziono wyników w podgrupie pacjentów po nieskuteczności ≥ 2 leków (populacja 2+) oraz ≥ 3 leków (populacja 3+), w związku z czym powyższe badania nie zostały uwzględnione w analizie skuteczności terapii w tych subpopulacjach (wykorzystane zostały wyłącznie do obliczeń w populacji ogółem). Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej, w przypadku kluczowych punktów końcowych dotyczących bólu głowy, były w większości spójne pomiędzy badaniami (wyjątek stanowi badanie FOCUS). Różnice pomiędzy badaniami zaobserwowano w przypadku liczby dni stosowania leków doraźnych.

Wnioskodawca zaznaczył, że analiza homogeniczności wskazuje na niewielkie/umiarkowane różnice między badaniami, ale w większości przypadków nie miały one wpływu na efekty obserwowane w grupach referencyjnych w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych.

Szczegółowe informacje dotyczące analizy homogeniczności przedstawiono w rozdz. 4.3. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia badań wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9. AKL)

Komentarz analityków Agencji:

Należy doprecyzować, że w AKL wnioskodawcy przedstawiono dane dotyczące wcześniejszego stosowania BTX w badaniu PROGRESS. Odsetek pacjentów wcześniej leczonych BTX wynosił [redacted] w ramieniu ATO oraz [redacted] w ramieniu PLC. Nie przedstawiono jednak wyników skuteczności ATO w tej subpopulacji pacjentów.

- **Krótki horyzont czasowy badań RCT.**

Badania RCT dla ATO prowadzono w horyzoncie 12 tygodni, co jest standardowym okresem oceny skuteczności w badaniach nad leczeniem profilaktycznym migreny. Jednocześnie dostępne są dane z dłuższego okresu obserwacji (do 52 tygodni), które potwierdzają utrzymywanie się efektu terapeutycznego przy kontynuacji leczenia, bez istotnego pogorszenia skuteczności ani nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- RCT PROGRESS dotyczy porównania ATO+BSC względem PLC+BSC. W obu ramionach badania pacjenci mogli stosować doraźne leki na migrenę bez ograniczeń co do częstotliwości i czasu trwania.

Leczenie doraźne podczas skriningu stosowało 99% i 98% pacjentów, zakwalifikowanych odpowiednio do ramienia ATO i PLC. Stosowano następujące leki doraźne:

- o tryptany: 71% w ramieniu ATO vs. 74% w ramieniu PLC,
- o NLPZ: 69% w ramieniu ATO vs. 74% w ramieniu PLC,
- o leki przeciwwymiotne: 16% w ramieniu ATO vs. 14% w ramieniu PLC,
- o pochodne sporyszu: 4% w ramieniu ATO vs. <1% w ramieniu PLC,
- o opioidy: 3% w ramieniu ATO vs. 4% w ramieniu PLC,
- o barbituran: <1% w ramieniu ATO vs. 0% w ramieniu PLC,
- o inne: 33% w ramieniu ATO vs. 33% w ramieniu PLC.

W konsekwencji przyjęte przez wnioskodawcę zamienne stosowania PLC i BSC rozumianej jako leczenie doraźne nie odzwierciedla metodyki badania. Zarówno w ramieniu ATO, jak i PLC niemal wszyscy pacjenci stosowali leczenie doraźne podczas skriningu, a odsetek pacjentów, stosujących leki z poszczególnych kategorii był zbliżony w obu ramionach badania. Tak zaprojektowane i przeprowadzone badanie pozwala na wnioskowanie o wyższości ATO+BSC vs. PLC+BSC. Jednocześnie należy zaznaczyć, że dostępne dane pozwalają na wnioskowanie wyłącznie w zakresie zmiany względem punktu początkowego średniej liczby dni stosowania leków doraźnych w miesiącu. Nie przedstawiono danych dotyczących odsetka pacjentów stosujących leczenie doraźne w okresie obserwacji, a także ich dawkowania.

- Z RCT PROGRESS wykluczano pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na >4 zapobiegawcze metody leczenia migreny (o ≥ 2 różnych mechanizmach) w wywiadzie, w konsekwencji nie można wnioskować o skuteczności ATO względem PLC w tej subpopulacji pacjentów.
- Niewielka liczebność populacji 3+ w badaniu PROGRESS, tj. 16,5% w ramieniu ATO i 11,8% w ramieniu PLC ogranicza wnioskowanie o skuteczności ATO względem PLC w tej subpopulacji pacjentów.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AKL)

- **Brak badań bezpośrednich.**

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących ATO z komparatorami. Dostępne są natomiast wysokiej jakości badania randomizowane kontrolowane PLC, stanowiące podstawę oceny skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich analizowanych technologii. Badania te charakteryzują się spójnym schematem projektowym, zbliżonymi populacjami oraz jednolitymi punktami końcowymi (m.in. MMD, MHD), co umożliwia przeprowadzenie wiarygodnych porównań pośrednich. W związku z tym zastosowana analiza NMA (oraz uzupełniająco analiza Buchera) oparta jest na solidnych przesłankach metodologicznych i spełnia wymagania wytycznych AOTMiT.

- **Różnice między populacją z badań a populacją wnioskowaną.**

Badania kliniczne obejmowały szerszą populację niż wnioskowana (tj. niezależnie od liczby przyjmowanych wcześniejszych terapii profilaktycznych).

- **Ograniczenia danych dla EPTI.**

Dostępne dane dla EPTI nie pozwalają na wyodrębnienie wyników dla populacji odpowiadającej populacji wnioskowanej dla ATO, w szczególności dla pacjentów z CM po niepowodzeniu leczenia toksyną botulinową (BTX), stanowiącego dodatkowe kryterium stosowania EPTI w ramach programu lekowego. W związku z tym przeprowadzenie porównania ATO z EPTI w populacji odpowiadającej w pełni warunkom stosowania obu technologii nie jest możliwe na podstawie dostępnych danych. W celu przeprowadzenia porównania wykorzystano zatem najlepsze dostępne dane dla EPTI, uwzględniając różny stopień zgodności poszczególnych źródeł z populacją wnioskowaną.

W analizie uzupełniającej (porównanie metodą Buchera) wykorzystano natomiast dane z badania DELIVER dla pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych (2+), obejmujących również pacjentów z CM. Populacja ta stanowi bliższe przybliżenie populacji wnioskowanej dla ATO niż populacja ogólna wykorzystana w NMA, jednak nie uwzględnia dodatkowego kryterium niepowodzenia BTX wymaganego przy stosowaniu EPTI w ramach programu lekowego.

Wykorzystanie danych z populacji 2+ znajduje dodatkowe uzasadnienie w podejściu zastosowanym we wcześniejszej ocenie EPTI przez AOTMiT, w ramach której, na prośbę Agencji, przeprowadzono porównanie pośrednie z wykorzystaniem danych z badania DELIVER, uznając tę populację za odpowiednią do wnioskowania w analizowanym wskazaniu. Zastosowanie danych z tej samej populacji pozwala zachować spójność z wcześniejszą oceną technologii stosowanej w tym samym obszarze klinicznym.

Pomimo wskazanych ograniczeń, uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami dla pozostałych przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP. W ocenach AOTMiT nie wykazano istotnych różnic pomiędzy EPTI a innymi cząsteczkami z tej klasy, co uzasadnia traktowanie tych terapii jako klinicznie porównywalnych i wspiera wiarygodność przeprowadzonych porównań⁷.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- Wnioskodawca nie uwzględnił wszystkich komparatorów (szczegóły w rozdz. 3.3 AWA).
- Ograniczone wnioskowanie w zakresie skuteczności ATO względem PLC w populacji 3+ (ze względu na małą liczbę pacjentów) oraz po niepowodzeniu BTX (wcześniejsze leczenie BTX stosowało 7,7% pacjentów w ramieniu ATO oraz [redacted] w ramieniu PLC. Nie przedstawiono jednak wyników skuteczności ATO w tej subpopulacji pacjentów). Brak możliwości wnioskowania o skuteczności ATO względem PLC w populacji po niepowodzeniu >4 zapobiegawczych metod leczenia migreny (z badania wykluczano pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na >4 zapobiegawcze metody leczenia migreny, o ≥ 2 różnych mechanizmach, w wywiadzie).
- Brak RCT oraz porównań pośrednich oceniających skuteczność ATO względem komparatorów w zakresie jakości życia mierzonej w punktach skali MIDAS, tj. skali, która zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym służy do oceny odpowiedzi na leczenie.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Charakterystyka wybranych skal i punktów końcowych stosowanych w badaniach uwzględnionych w przeglądzie wnioskodawcy

MSQ v2.1 – kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny (ang. *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire*)

14-elementowy kwestionariusz przeznaczony do pomiaru jakości życia związanego z migreną. Jest podzielony na 3 domeny: aktywności społeczne i zawodowe (ang. *role function-restrictive*, RFR), codzienne funkcjonowanie (ang. *role function-preventive*, RFP), funkcje emocjonalne pacjenta (ang. *emotional function*, EF). Pacjent odpowiada na pytania za pomocą 6-punktowej skali, a suma odpowiedzi jest przeliczana do skali 0-100. Wyższe wyniki oznaczają lepszą jakość życia. Minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*, MID) w tej skali wynosi odpowiednio 3,2; 4,6 i 7,5 dla domen RFR, RFP i EF.

⁷ 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_REOPTR.pdf.

AIM-D – kwestionariusz upośledzenia aktywności w dzienniku migreny (ang. *The Activity Impairment in Migraine Diary Questionnaire*)

11-punktowy kwestionariusz oceniający wpływ migreny na wykonywanie codziennych czynności, na które pacjent odpowiada w 6-punktowej skali. Wyniki przekształcane są do skali 0-100, gdzie wyższe wyniki wskazują na większy wpływ migreny (większe obciążenie chorobą).

MIDAS – ocena niepełnosprawności związanej z migreną (ang. *Migraine Disability Assessment*)

Kwestionariusz składający się z 5 pytań, służący do oceny ograniczenia funkcjonowania związanego z migreną w okresie ostatnich 3 miesięcy, w obszarach pracy/szkoły, obowiązków domowych oraz aktywności rodzinnych i społecznych. Całkowity wynik stanowi sumę punktów (0–279). Wyższe wartości wskazują na większe nasilenie niepełnosprawności: 0–5 brak lub minimalna, 6–10 łagodna, 11–20 umiarkowana, ≥ 21 ciężka. Wartość MID jest uzależniona od wartości początkowej i wynosi $\geq 30\%$ redukcji u pacjentów z wysokimi wartościami wyjściowymi (MIDAS > 20).

W opinii eksperta ankietowanego przez Agencję minimalna istotnie kliniczna różnica wynosi ≥ 5 punktów poprawy lub przejście do niższej klasy niepełnosprawności. Polskie wytyczne za klinicznie istotną poprawę uznają redukcję wyniku MIDAS o co najmniej 30% (PTBG-PTN 2026). Niemieckie wytyczne wskazują redukcję wyniku MIDAS o co najmniej 30% u pacjentów z wynikiem wyjściowym powyżej 20 punktów (DGN-DMKG 2025). Z kolei wytyczne CHS 2025 za klinicznie istotną poprawę w skali MIDAS uznają redukcję o co najmniej 5 punktów u pacjentów z wynikiem wyjściowym 11–20 punktów lub o ponad 30% u pacjentów z wynikiem wyjściowym powyżej 20 punktów.

HIT-6 – test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test*)

Test składający się z 6 pytań, służący do pomiaru wpływu bólu głowy na funkcjonowanie pacjenta w pracy, szkole, domu i sytuacjach społecznych. Każde pytanie oceniane jest w 5-punktowej skali. Całkowity wynik wynosi od 36 do 78 punktów. Im wyższy wynik, tym większy wpływ bólów głowy na życie pacjenta. Minimalna istotna zmiana (ang. *minimally important change*, MIC) w tej skali to -2,5 punktów, natomiast minimalna istotna różnica (ang. *minimally important difference*, MID) wynosi -1,5 punktów.

Wytyczne za klinicznie istotną poprawę uznają redukcję wyniku HIT-6 o co najmniej 5 punktów (PTBG-PTN 2026, DGN-DMKG 2025, CHS 2025).

Zmiana liczby dni z migreną w miesiącu (ang. *monthly migraine days*, MMD)

Definicje MMD różniły się między badaniami. W badaniu PROGRESS MMD definiowana jest jako dowolny dzień kalendarzowy, w którym pacjent odczuwał migrenowy ból głowy. Miesięczne (4-tygodniowe) dni z migreną zdefiniowano jako całkowitą liczbę odnotowanych w dzienniczku dni z migreną podzieloną przez całkowitą liczbę dni uzupełnionych w dzienniczku w każdym 4-tygodniowym okresie i pomnożoną przez 28. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę.

W opinii dwóch ekspertów za minimalnie istotną klinicznie różnicę dotyczącą liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu uznaje się poprawę o co najmniej 50% w porównaniu z okresem bezpośrednio przed leczeniem, inny ekspert wskazał na mniejszy zakres, tj. o 30-50% zaznaczając, że każda redukcja parametrów, która poprawia jakość życia chorego jest istotna klinicznie.

Zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu (ang. *monthly headache days*, MHD)

Definicje MHD różniły się między badaniami. W badaniu PROGRESS MHD definiowana jest jako dowolny dzień kalendarzowy, w którym pacjent odczuwał ból głowy trwający ≥ 2 h, chyba że po wystąpieniu bólu doraźne leczenie. Miesięczne (4-tygodniowe) dni z bólem głowy zdefiniowano jako całkowitą liczbę odnotowanych w dzienniczku dni z migreną podzieloną przez całkowitą liczbę dni uzupełnionych w dzienniczku w każdym 4-tygodniowym okresie i pomnożoną przez 28. Ujemna zmiana w stosunku do wartości wyjściowych wskazuje na poprawę.

W opinii trzech ekspertów za minimalnie istotną klinicznie różnicę dotyczącą liczby dni z bólem głowy w miesiącu uznaje się poprawę o co najmniej 50% w porównaniu z okresem bezpośrednio przed leczeniem, inny ekspert wskazał na mniejszy zakres, tj. o 30-50% zaznaczając, że każda redukcja parametrów, która poprawia jakość życia chorego jest istotna klinicznie.

Szczegółowe informacje dotyczące skal i punktów końcowych przedstawiono w aneksie F. AKL wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

ATO vs. PLC

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ATO względem PLC w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego, tj. zmiany MMD względem wartości wyjściowych, a także w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, tj. zmiany MHD, zmiany w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu, redukcji MMD o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej w populacji ogólnej

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 48-49).

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności ATO vs. PLC (badanie PROGRESS)

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	ATO		PLC		ATO vs. PLC
			N	Średnia zmiana (SE)	N	Średnia zmiana (SE)	MD [95% CI]
Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni]	Ogółem	12	256	-6,88 (0,41)	246	-5,05 (0,41)	-1,83 [-2,96; -0,70]
Zmiana MHD względem wartości wyjściowej [dni]	Ogółem	12	256	-7,00 (0,40)	246	-5,13 (0,41)	-1,87 [-2,99; -0,75]
Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu względem wartości wyjściowej [dni]	Ogółem	12	256	-6,23 (0,39)	246	-4,10 (0,39)	-2,13 [-3,21; -1,05]

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); N, liczebność analizowanej grupy; OI, okres interwencji; PLC, placebo; SE, błąd standardowy (ang. *standard error*).

Populacja 2+ obejmowała pacjentów po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych, natomiast populacja 3+ pacjentów po niepowodzeniu co najmniej trzech takich terapii.

pogrubienie – wynik istotny statystycznie.

Tabela 9. Wyniki analizy skuteczności ATO vs. PLC (badanie PROGRESS)

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	ATO	PLC	ATO vs. PLC
			n/N (%)		OR [95% CI]
Redukcja MMD o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej	Ogółem	12	151/256 (59,0)	106/246 (43,1)	1,90 [1,34; 2,72]
Redukcja MMD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej	Ogółem	12	105/256 (41,0)	64/246 (26,0)	1,98 [1,36; 2,90]

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); n, liczba pacjentów, którzy uzyskali określoną odpowiedź na leczenie; N, liczebność analizowanej grupy; OI, okres interwencji; OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo.

pogrubienie – wynik istotny statystycznie.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść ATO względem PLC w populacji ogólnej w zakresie jakości życia mierzonej za pomocą kwestionariusza MSQ v2.1 (domeny RFR, RFP i EF), AIM-D (domena wykonywania codziennych czynności, domena upośledzenia fizycznego) oraz HIT-6. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 49-50).

Tabela 10. Porównanie ATO vs. PLC w odniesieniu do jakości życia pacjentów w badaniu PROGRESS w populacji ogółem

Punkt końcowy	ATO		PLC		ATO vs. PLC
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSM [95% CI]
Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFR	233	23,3 (1,4)	226	17,2 (1,4)	6,1 [2,5; 9,8]
Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFP	233	bd	226	bd	6,9 [3,6; 10,1]
Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena EF	233	bd	226	bd	6,8 [3,0; 10,7]

Punkt końcowy	ATO		PLC		ATO vs. PLC
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSM [95% CI]
Upośledzenie aktywności wg AIM-D – domena wykonywania codziennych czynności	231	-12,8 (0,7)	226	-9,4 (0,7)	-3,4 [-5,3; -1,5]
Upośledzenie aktywności wg AIM-D – domena upośledzenia fizycznego	231	-10,6 (0,7)	226	-7,9 (0,7)	-2,7 [-4,5; -1,0]
Wpływ bólu głowy na życie pacjenta wg całkowitego wyniku HIT-6	233	-7,9 (bd)	226	-5,2 (bd)	-2,8 [-4,1; -1,4]

Wykaz skrótów: AIM-D, kwestionariusz upośledzenia aktywności w dzienniku migreny (ang. *Activity Impairment in Migraine Diary*); ATO, atogepant; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EF, domena funkcji emocjonalnych kwestionariusza MSQ v2.1 (ang. *emotional function*); HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test-6*); LSM, średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least squares mean*); MSQ v2.1, kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny, wersja 2.1 (ang. *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire version 2.1*); N, liczebność analizowanej grupy; PLC, placebo; RFP, domena kwestionariusza MSQ v2.1 dotycząca ograniczenia pełnienia ról z powodu migreny (ang. *role function-preventive*); RFR, domena kwestionariusza MSQ v2.1 dotycząca ograniczenia pełnienia ról przez migrenę (ang. *role function-restrictive*); SE, błąd standardowy (ang. *standard error*).

pogrubienie – wynik istotny statystycznie.

ATO vs. leki z PL B.133

ATO vs. BTX

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 61-62).

Tabela 11. Wyniki porównania pośredniego ATO vs. BTX

Punkt końcowy	Populacja	OI [tyg.]	MD [95% CI]		
			ATO vs. PLC	BTX vs. PLC	ATO vs. BTX
Metoda NMA					
Metoda Buchera					
Wynik całkowity HIT-6	Ogólna	b.d.	-2,8 [-4,1; -1,4]	-2,40 [-3,09; -1,70]	-0,4 [-1,92; 1,12]

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; BTX, toksyna botulinowa typu A; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test-6*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); OI, okres interwencji; PLC, placebo.

Tabela 12. Wyniki porównania pośredniego ATO vs. BTX metodą NMA

Punkt końcowy	OI [tyg.]	OR [95% CI]		
		ATO vs. PLC	BTX vs. PLC	ATO vs. BTX

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; BTX, toksyna botulinowa typu A; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); OI, okres interwencji; OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo.

ATO vs. anty-CGRP

W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera w populacji 2+ nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ATO i EPTI w zakresie zmiany MMD oraz odsetka pacjentów uzyskujących redukcję MMD o $\geq 30\%$ i $\geq 50\%$.

Dane w zakresie jakości życia dostępne były dla populacji ogólnej. W przeprowadzonym porównaniu pośrednim metodą Buchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ATO a EPTI w zakresie wpływu bólu głowy

na życie pacjenta ocenianego za pomocą całkowitego wyniku HIT-6, a także między ATO a FRE w zakresie jakości życia ocenianej w domenach RFR, RFP i EF kwestionariusza MSQ v2.1

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 63-64).

Tabela 13. Wyniki porównania pośredniego ATO z przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi na szlak CGRP

Punkt końcowy	Populacja	Komparator	OI [tyg.]	OR [95% CI]		
				ATO vs. PLC	Komparator vs. PLC	ATO vs. komparator
Redukcja MMD o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej						
	Metoda Buchera					
	Populacja 2+	EPTI	12	1,85 [1,04; 3,32]	3,64 [2,20; 6,10]	0,51 [0,23; 1,10]
Redukcja MMD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej						
	Metoda Buchera					
Populacja 2+	EPTI	12	2,37 [1,24; 4,69]	3,3 [1,9; 6,1]	0,72 [0,30; 1,74]	

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EPTI, eptinezumab; ERE, erenumab; FRE, fremanezumab; MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); NMA, metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OI, okres interwencji; OR, iloraz szans (ang. *odds ratio*); PLC, placebo; Q3M, podawanie raz na 3 miesiące (łac. *quaque 3 menses*); QM, podawanie raz w miesiącu (łac. *quaque mense*).

pogrubienie – wynik istotny statystycznie.

Tabela 14. Wyniki porównania pośredniego ATO z przeciwciałami monoklonalnymi ukierunkowanymi na szlak CGRP

Punkt końcowy	Populacja	Komparator	OI [tyg.]	MD [95% CI]		
				ATO vs. PLC	Komparator vs. PLC	ATO vs. komparator
Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni]						
	Metoda Buchera					
	Populacja 2+	EPTI	12	-2,45 [-4,24; -0,67]	-3,3 [-4,5; -2,0]	0,85 [-1,33; 3,03]
Metoda Buchera						
Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFR	Ogólna	FRE 225 mg Q3M	b.d.	6,1 [2,5; 9,8]	5,18 [2,98; 7,38]	0,92 [-3,34; 5,18]
	Ogólna	FRE 675 mg QM	b.d.		4,85 [2,62; 7,08]	1,25 [-3,03; 5,53]
Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena RFP	Ogólna	FRE 225 mg Q3M	b.d.	6,9 [3,6; 10,1]	3,74 [1,82; 5,66]	3,16 [-0,62; 6,93]
	Ogólna	FRE 675 mg QM	b.d.		3,87 [1,96; 5,78]	3,03 [-0,74; 6,80]

Punkt końcowy	Populacja	Komparator	OI [tyg.]	MD [95% CI]		
				ATO vs. PLC	Komparator vs. PLC	ATO vs. komparator
Jakość życia wg MSQ v2.1 – domena EF	Ogólna	FRE 225 mg Q3M	b.d.	6,8 [3,0; 10,7]	4,17 [1,72; 6,62]	2,63 [-1,94; 7,19]
	Ogólna	FRE 675 mg QM	b.d.		4,28 [1,83; 6,74]	2,52 [-2,05; 7,08]
Wynik całkowity HIT-6	Ogólna	FRE 225 mg Q3M	b.d.	-2,8 [-4,1; -1,4]	-1,76 [-2,89; -0,64]	-1,04 [-2,80; 0,72]
	Ogólna	FRE 675 mg QM	b.d.		-2,09 [-3,15; -1,04]	-0,71 [-2,42; 1,003]
	Ogólna	EPTI	b.d.		-1,56 [-2,49; -0,64]	-1,24 [-2,88; 0,40]

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); EF, domena funkcji emocjonalnych kwestionariusza MSQ v2.1 (ang. *emotional function*); EPTI, eptinezumab; ERE, erenumab; FRE, fremanezumab; HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test-6*); MD, różnica średnich (ang. *mean difference*); MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); MSQ v2.1, kwestionariusz jakości życia specyficzny dla migreny, wersja 2.1 (ang. *Migraine-Specific Quality-of-Life Questionnaire version 2.1*); NMA, metaanaliza sieciowa (ang. *network meta-analysis*); OI, okres interwencji; PLC, placebo; Q3M, podawanie raz na 3 miesiące; QM, podawanie raz w miesiącu; RFP, domena kwestionariusza MSQ v2.1 dotycząca ograniczenia pełnienia ról z powodu migreny (ang. *role function-preventive*); RFR, domena kwestionariusza MSQ v2.1 dotycząca ograniczenia pełnienia ról przez migrenę (ang. *role function-restrictive*).

Efektywność rzeczywista terapii (RWD)

Wyniki badań RWD wskazują, że stosowanie ATO wiązało się ze zmniejszeniem MMD i MHD, ograniczeniem liczby dni stosowania leków doraźnych oraz zmniejszeniem wpływu bólu głowy na jakość życia pacjentów ocenioną w skalach HIT-6 i MIDAS.

Redukcję MMD o co najmniej 50% uzyskało od 30% pacjentów po 12 tyg. (Muñoz-Vendrell 2025) do 53% po 24 tyg. (Russo 2025) w populacji ogólnej oraz 57% pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu leczenia BTX (Russo 2025). Odsetek pacjentów z redukcją MMD o co najmniej 30% wyniósł 45% po 12 tyg. (Muñoz-Vendrell 2025). Redukcję MHD o co najmniej 50% uzyskało od 30% pacjentów po 12 tyg. (Russo 2025) do 68% po 21-24 tyg. (GIANT-2). U pacjentów po niepowodzeniu BTX redukcję MHD o co najmniej 50% uzyskało 50% pacjentów (GIANT).

Wyniki badań RWD wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie MMD, MHD i liczby dni stosowania leków doraźnych oraz poprawę wyników w skalach HIT-6 i MIDAS względem wartości wyjściowych (GIANT, GIANT-2, Russo 2025).

Szczegółowe wyniki badań RWD znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 58-60).

Tabela 15. Odpowiedź na leczenie ATO

Punkt końcowy	Badanie		OI [tyg.]	ATO n/N (%)
Redukcja MMD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej	Russo 2025	Ogółem	12	45/100 (45)
			24	53/100 (53)
		Pacjenci z niepowodzeniem BTX	24	8/14 (57)
	Muñoz-Vendrell 2025		12	57 ^a /191 (30)
Redukcja MMD o $\geq 30\%$ względem wartości wyjściowej	Muñoz-Vendrell 2025		12	86 ^a /191 (45)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$ względem wartości wyjściowej	GIANT	Ogółem	9-12	28/47 (60)
		Pacjenci z niepowodzeniem BTX	9-12	5/10 (50)
	GIANT-2		21-24	63/92 (68)
	Russo 2025		12	30/100 (30)
			24	38/100 (38)

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; BTX, toksyna botulinowa typu A; MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); n, liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie; N, liczebność analizowanej grupy; OI, okres interwencji/obserwacji

a) obliczono na podstawie N i odsetków pacjentów z odpowiedzi

Tabela 16. Zmiana parametrów skuteczności i funkcjonowania podczas leczenia ATO

Punkt końcowy	Badanie		OI [tyg.]	N	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)	p
	Ogółem		12	100	-5,6 (5,9)	<0,001

Punkt końcowy	Badanie		OI [tyg.]	N	Zmiana względem wartości wyjściowej, średnia (SD)	p
Zmiana MMD względem wartości wyjściowej [dni]	Russo 2025		24		-7,1 (5,4)	<0,001
		Pacjenci z niepowodzeniem BTX	24	14	-9,4 (bd)	<0,001
Zmiana MHD względem wartości wyjściowej [dni]	GIANT		9-12	47	-11,2 (7,7)	<0,001
	GIANT-2		9-12	92	-7,6 (3,4)	<0,001
			21-24		-12,3 (1,8)	<0,001
	Russo 2025		12	100	-6,3 (6,9)	<0,001
			24		-8,1 (6,7)	<0,001
Zmiana w liczbie dni stosowania leków doraźnych w miesiącu względem wartości wyjściowej [dni]	Russo 2025		12	100	-4,7 (2,7)	<0,001
			24		-5,1 (2,6)	<0,001
Wpływ bólu głowy na życie pacjenta wg całkowitego wyniku HIT-6 ^a	GIANT		9-12	47	-11,8 (10,3)	<0,001
	GIANT-2		9-12	92	-8,8 (5,4)	<0,001
			21-24		-13,9 (4,6)	<0,001
	Russo 2025		12	100	-4,5 (bd)	<0,001
			24		-6,2 (bd)	<0,001
Upośledzenie funkcjonowania wg MIDAS ^b	GIANT		9-12	47	-64,3 (65,8)	<0,001
	GIANT-2		9-12	b.d.	-45,9 (9,0)	<0,001
			21-24	b.d.	-76,7 (42,2)	<0,001

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; bd, brak danych; BTX, toksyna botulinowa typu A; HIT-6, test wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test-6*); MHD, miesięczna liczba dni z bólem głowy (ang. *monthly headache days*); MIDAS, skala oceny niepełnosprawności związanej z migreną (ang. *Migraine Disability Assessment*); MMD, miesięczna liczba dni z migreną (ang. *monthly migraine days*); N, liczebność analizowanej grupy; OI, okres interwencji; SD, odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*).

a) Minimalna istotna różnica wynosi -1,5 punktu

b) Minimalna istotna klinicznie zmiana dla skali MIDAS jest uzależniona od wartości początkowej i wynosi $\geq 30\%$ redukcji u pacjentów z wysokimi wartościami wyjściowymi (MIDAS >20)

Badania wtórne

Ze względu na krytycznie niską jakość dziewięciu opracowań wtórnych, ocenioną za pomocną narzędzia AMSTAR 2, odstąpiono od prezentowania ich wyników w niniejszej AWA. Jakość przeglądu systematycznego Lopes 2024 została oceniona jako niska, jednak prezentowane w nim wyniki dotyczą skuteczności ATO względem placebo dla populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą łącznie. W konsekwencji odstąpiono od prezentowania wyników ww. badania wtórnego w niniejszej AWA. Wyniki opracowań wtórnych znajdują się w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

ATO vs. PLC

W badaniu PROGRESS zdarzenia niepożądane zaistniały w trakcie leczenia (TEAE) odnotowano u 63,2% pacjentów stosujących ATO oraz u 49,4% pacjentów otrzymujących placebo. Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść ATO w zakresie TEAE ogółem [RR=1,28; (95%CI: 1,10; 1,49); NNH=8; p=0,002]. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między grupami w zakresie TEAE uznanych przez badacza za związane z leczeniem, poważnych TEAE i TEAE prowadzących do przerwania leczenia. Żadne z poważnych TEAE nie zostało uznane przez badacza za związane z ATO. W żadnej z grup nie odnotowano zgonu. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 50-51).

W 52-tygodniowym okresie interwencji TEAE wystąpiły u 81,5% pacjentów, TEAE uznane przez badacza za związane z leczeniem u 19,1%, poważne TEAE u 6,2%, natomiast TEAE prowadzące do przerwania leczenia u 8,3% pacjentów. Większość zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Żadne z poważnych TEAE nie zostało uznane za związane z atogepantem. Odnotowano jeden zgon, spowodowany uduszeniem w wyniku pożaru domu, który nie został uznany za związany z leczeniem. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 57).

Tabela 17. Profil bezpieczeństwa ATO w porównaniu z placebo w badaniu PROGRESS

Kategoria zdarzenia niepożądanego	OI	ATO, n/N (%)	PLC, n/N (%)	RR (95%CI)	NNH ^a /RD (95%CI)
TEAE ogółem	12	165/261 (63,2)	126/255 (49,4)	1,28 (1,10; 1,49)	NNH=8 (5; 19)
	52	265/325 (81,5)	–	–	–
TEAE związane z leczeniem	12	45/261 (17,2)	34/255 (13,3)	1,29 (0,86; 1,95)	RD=0,04 (-0,02; 0,10)
	52	62/325 (19,1)	–	–	–
Poważne TEAE	12	7/261 (2,7) ^a	3/255 (1,2)	2,28 (0,60; 8,72)	RD=0,02 (-0,01; 0,04)
	52	20/325 (6,2)	–	–	–
TEAE prowadzące do przerwania terapii	12	9/261 (3,4)	10/255 (3,9)	0,88 (0,36; 2,13)	RD=0 (-0,04; 0,03)
	52	27/325 (8,3)	–	–	–
Zgony	12	0/261 (0,0)	0/255 (0,0)	nd	nd
	52	1/325 (0,3)	–	–	–
Najczęstsze TEAE*					
Zaparcia	12	26/261 (10,0)	8/255 (3,1)	3,18 (1,47; 6,88)	NNH=15 (10; 39)
	52	33/325 (10,2)	–	–	–
Nudności	12	25/261 (9,6)	9/255 (3,5)	2,71 (1,29; 5,70)	NNH=17 (10; 55)
COVID-19	52	100/325 (30,8)	–	–	–
Zapalenie nosogardzieli	52	32/325 (9,8)	–	–	–
Zakażenie dróg moczowych	52	20/325 (6,2)	–	–	–
Bezsensowność	52	18/325 (5,5)	–	–	–

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); OI, okres interwencji; N, liczebność analizowanej grupy; n, liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; nd, nie dotyczy; NNH, liczba pacjentów, których należy leczyć, aby wystąpiło jedno dodatkowe zdarzenie niekorzystne (ang. *number needed to harm*); PLC, placebo; RR, ryzyko względne (ang. *relative risk*); TEAE, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

^aobliczenia własne Agencji.

* TEAE występujące u >5% pacjentów w co najmniej jednym z ramion badania (dotyczy RCT PROGRESS) lub u >5% pacjentów (dotyczy badania jednoramiennego)

pogrubienie – wynik istotny statystycznie.

Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)

Częstość zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach RWD różniła się między badaniami. W badaniach najczęściej raportowano zaparcia, nudności i zmęczenie. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń lub działań niepożądanych dotyczyło do 7,9% pacjentów.

Należy zaznaczyć, że jedynie badanie Russo 2025 obejmowało wyłącznie pacjentów z CM. W tym badaniu TEAE związane z leczeniem ATO wystąpiły u 63% pacjentów po 12 tygodniach i u 53% po 24 tygodniach, przy czym nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych (Russo 2025).

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 60-61).

Tabela 18. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania atogepantu w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej

Kategoria zdarzenia niepożądanego	Publikacja / badanie	Populacja	Okres obserwacji	n/N (%)
TEAE ogółem	GIANT	HFEM i CM	do 12 tyg. ^a	10/183 (5,5)
	GIANT-2		do 24 tyg. ^a	26/233 (11,2)
TEAE związane z leczeniem ATO	Russo 2025	CM	12 tyg.	63/100 (63,0)
			24 tyg.	53/100 (53,0)
Działania niepożądane ogółem	Muñoz-Vendrell 2025	EM i CM	po 3 mies.	126/240 (52,5) ^b
			po 6 mies.	30/81 (37,0)
Przerwanie leczenia z powodu TEAE lub działań niepożądanych	GIANT	HFEM i CM	do 12 tyg. ^a	3/183 (1,6)
	GIANT-2		do 24 tyg. ^a	3/233 (1,3)
	Russo 2025	CM	do 12 tyg.	2/111 (1,8) ^c
	Muñoz-Vendrell 2025	EM i CM	do 3 mies.	19/240 (7,9)
			między 3. a 6. mies.	0/81 (0,0)
Poważne zdarzenia niepożądane	Russo 2025	CM	do 24 tyg.	0/100 (0,0)
Wybrane najczęściej raportowane zdarzenia lub działania niepożądane (występujące u >10% pacjentów)				

Kategoria zdarzenia niepożądanego	Publikacja / badanie	Populacja	Okres obserwacji	n/N (%)
Zaparcia	Russo 2025	CM	12 tyg.	40/100 (40,0)
			24 tyg.	28/100 (28,0)
	Muñoz-Vendrell 2025	EM i CM	3 mies.	72/240 (30,0)
			6 mies.	14/81 (17,3)
Zmęczenie	Russo 2025	CM	12 tyg.	25/100 (25,0)
			24 tyg.	16/100 (16,0)
Nudności	Russo 2025	CM	12 tyg.	12/100 (12,0)
			24 tyg.	12/100 (12,0)
	Muñoz-Vendrell 2025	EM i CM	3 mies.	60/240 (25,0)
			6 mies.	12/81 (14,8)

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; CM, migrena przewlekła (ang. *chronic migraine*); EM, migrena epizodyczna (ang. *episodic migraine*); HFEM, migrena epizodyczna o wysokiej częstotliwości (ang. *high-frequency episodic migraine*); N, liczebność analizowanej grupy; n, liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie; TEAE, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*).

^a Wyniki bezpieczeństwa w badaniach GIANT i GIANT-2 przedstawiono dla populacji, obejmującej wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę atogepantu. W badaniu GIANT populacja bezpieczeństwa obejmowała 183 pacjentów, z których 82 ukończyło co najmniej 12 tygodni obserwacji, natomiast w badaniu GIANT-2 populacja bezpieczeństwa obejmowała 233 pacjentów, z których 156 ukończyło 24 tygodnie leczenia. Wyniki stanowią więc dane skumulowane odpowiednio w okresie do 12 i do 24 tygodni.

^b W badaniu Muñoz-Vendrell 2025 pacjenci z migreną przewlekłą stanowili 80,6% populacji. Po 3 miesiącach działania niepożądane wystąpiły u około 54% pacjentów z migreną przewlekłą

^c W badaniu Russo 2025 dwóch spośród 111 pacjentów rozpoczynających leczenie przerwało terapię z powodu zmęczenia o ciężkim nasileniu. Populacja 100 pacjentów obejmowała osoby uwzględnione w końcowej analizie, dlatego wartość 2/100 podana w AKL zastąpiono wartością 2/111. Nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych.

ATO vs. leki z PL B.133.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (s. 64-65).

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Wnioskodawca przedstawił wyniki wyszukiwania informacji dotyczących profilu bezpieczeństwa stosowania ATO dostępne na stronach EMA, FDA, MHRA i URPL. W dniu 31 sierpnia 2026 r. wnioskodawca przeszukał także bazę FDA-AEMS i VigiAccess.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi przez wnioskodawcę na stronach EMA, MHRA i URPL nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa dotyczących atogepantu. Produkt leczniczy Aquipta pozostaje pod dodatkowym nadzorem (oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta). Na stronie FDA zidentyfikowano sygnały bezpieczeństwa dotyczące objawu Raynauda, nadciśnienia tętniczego oraz zapań, które spowodowały zmianę druków rejestracyjnych, a także będący w trakcie oceny od czerwca 2026 r. sygnał dotyczący bólu stawów⁸. W danych postmarketingowych dotyczących ATO najczęściej raportowano nudności, zmęczenie, zawroty głowy i zaparcia. Zgłaszano również pojedyncze przypadki zdarzeń naczyniowych (przegląd systematyczny Giacon 2026).

⁸ <https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/april-june-2026-new-safety-information-or-potential-signals-serious-risks-identified-fda-adverse>

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w dniu 30.09.2026 r.

Na stronach internetowych polskiego URPL nie odnaleziono żadnych informacji ani komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania ocenianej interwencji.

Zgodnie z ChPL Aquipta, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi atogepantu stosowanego w profilaktyce migreny były nudności (9%), zaparcia (8%) oraz zmęczenie lub senność (5%). Niezbyt często obserwowano zwiększenie aktywności aminotransferaz. W ChPL wskazano również na ryzyko reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, duszności, wysypki, świądu, pokrzywki i obrzęku twarzy, przy czym częstość ich występowania jest nieznana.

W bazie EudraVigilance odnotowano 1 634 zgłoszeń, obejmujących łącznie 3 335 podejrzewanych działań niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem atogepantu. Najwięcej działań zaklasyfikowano do następujących kategorii: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=708; 21,2%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=495; 14,8%), zaburzenia układu nerwowego (n=451; 13,5%).

W bazie VigiAccess odnotowano 8 931 zgłoszeń, obejmujących łącznie 15 600 podejrzewanych działań niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem atogepantu. Najwięcej działań zaklasyfikowano do następujących kategorii: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=3 736; 23,9%), zaburzenia układu nerwowego (n=2 859; 18,3%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=2 467; 15,8%).

W bazie FDA-AEMS odnotowano 5 627 zgłoszeń dotyczących podejrzewanych działań niepożądanych raportowanych w związku ze stosowaniem atogepantu, w tym 2 065 (36,7%) przypadków SAE oraz 73 (1,3%) zgonów. Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należały: zaburzenia układu nerwowego (n=2 275; 40,4%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=1 847; 32,8%), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (n=1 249; 22,2%).

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania atogepant (ATO, Aquipta) vs. najlepsza terapia standardowa (BSC, ang. best standard care) przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost utility analysis*). Natomiast dla porównania z pozostałymi komparatorami, tj. z toksyną botulinową typu A (BTX), eptinezumabem (EPTI) podawanym w infuzji dożylniej, erenumabem (ERE) podawanym podskórnie oraz fremanezumabem (FRE) podawanym podskórnie, analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

Porównywane interwencje

Rozważaną interwencją jest atogepant (ATO) podawany doustnie. Komparatorami dla rozważanej interwencji są: BSC, rozumiana jako brak terapii o charakterze profilaktycznym (inaczej leczenie doraźne) oraz leki dostępne w PL B. 133, tj. BTX, EPTI, ERE oraz FRE.

Komentarz analityków Agencji:

Należy podkreślić, że w analizie CUA razem z ATO stosowano także leczenie doraźne (BSC). W konsekwencji analiza dotyczy porównania ATO+BSC vs. BSC.

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą, definiowaną jako występowanie co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu przez co najmniej trzy kolejne miesiące, z których co najmniej osiem dni spełnia kryteria rozpoznania migreny zgodnie z aktualnym wydaniem Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD, ang. *International Classification of Headache Disorders*), po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, definiowanych 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.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy wspólnej płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

W analizie CUA dla porównania ATO+BSC vs. BSC przyjęto w 5-letni horyzont czasowy, natomiast w analizie CMA dla porównania ATO vs. leki z PL B.133 przyjęto roczny horyzont czasowy.

W obu analizach długość cyklu wynosi 28 dni (4 tygodnie).

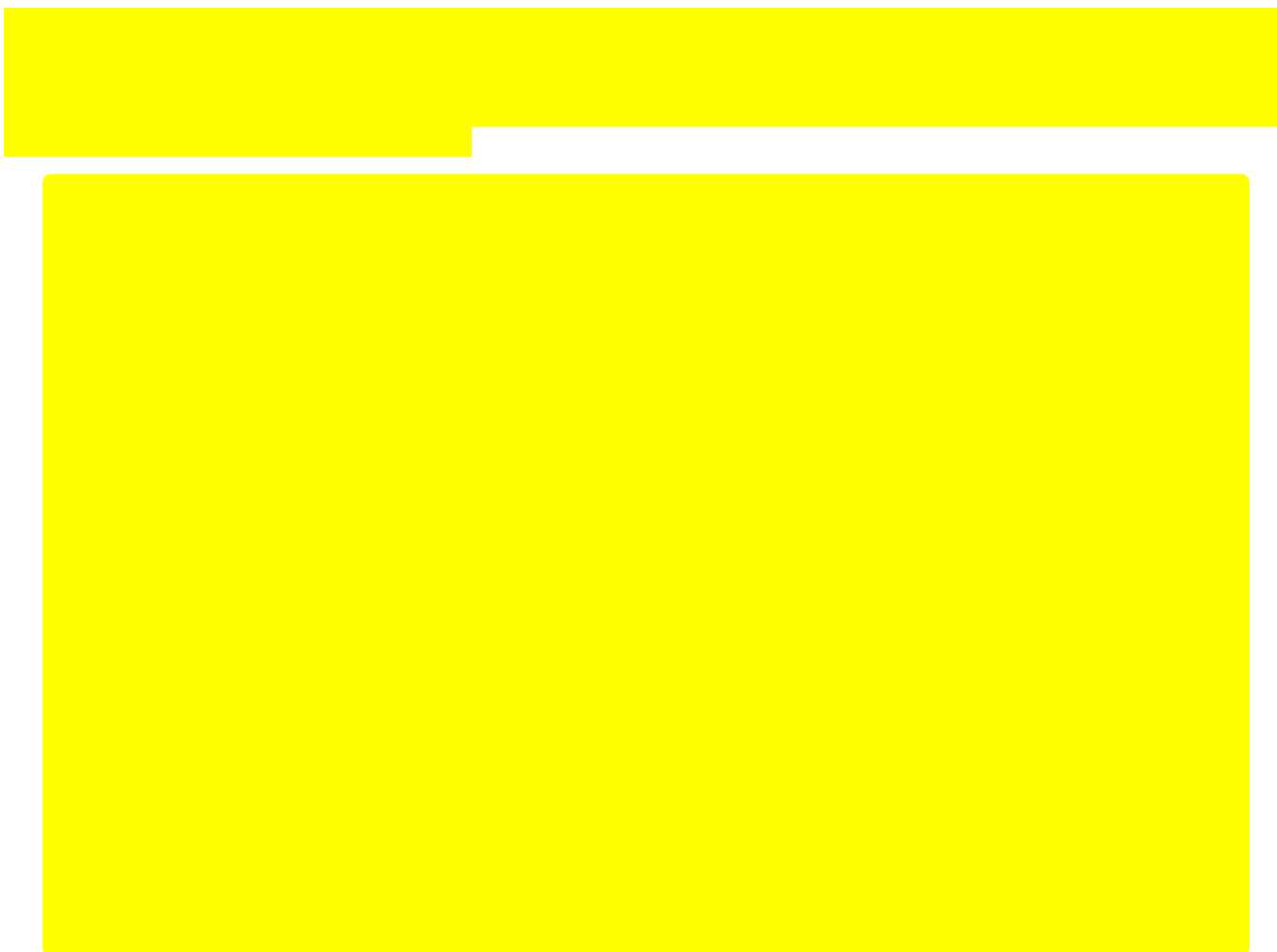
Dyskontowanie

W analizie CUA dla porównania ATO+BSC vs. BSC, w analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, dodatkowo w analizie wrażliwości przetestowano 0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

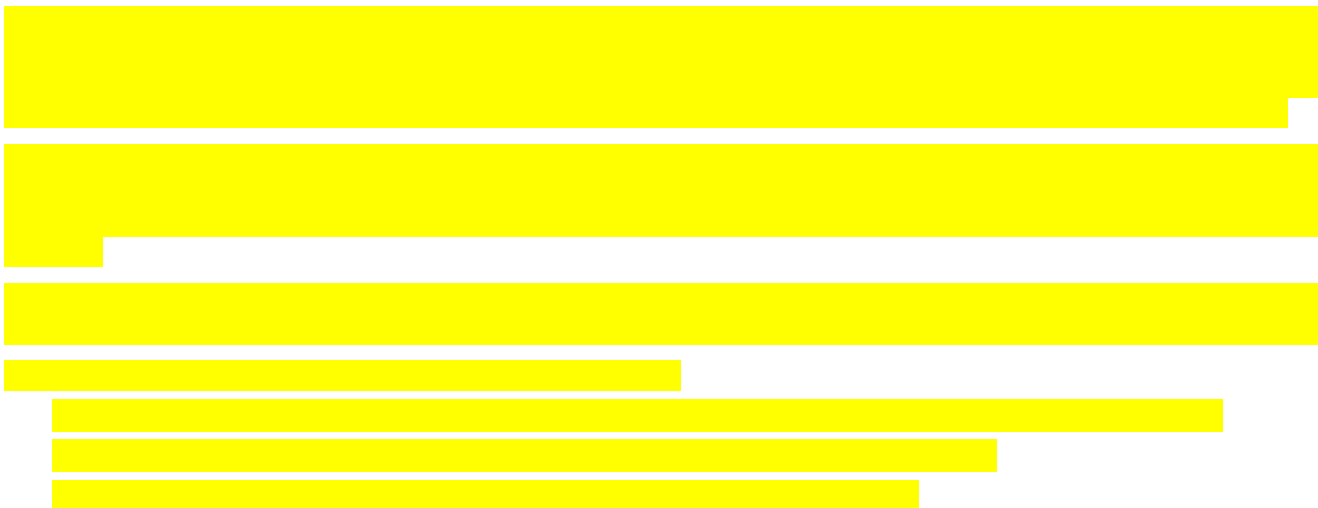
W analizie CMA dla porównania ATO vs. leki z PL B.133 nie uwzględniono dyskontowania ze względu na roczny horyzont czasowy.

Model

ATO+BSC vs. BSC



Rysunek 1. Struktura modelu wykorzystanego w analizie



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka populacji i skuteczność kliniczna

Charakterystykę początkową pacjentów oraz skuteczność i bezpieczeństwo dla porównania ATO+BSC vs. BSC przyjęto na podstawie wyników badania PROGRESS dla populacji 2+ uwzględnionego w analizie klinicznej. W ramach niniejszej oceny analizowano następujące efekty zdrowotne:

- średnią miesięczną liczbę MMD,

- odpowiedź na leczenie po 12 tygodniach terapii, definiowana jako redukcja MMD o przynajmniej 30% / 50% w porównaniu do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia,
- przerywanie leczenia,
- liczbę dni ze stosowaniem leków doraźnych,
- występowanie zdarzeń niepożądanych (wyłącznie w ramach analizy wrażliwości) oraz
- jakość życia.

W badaniu PROGRESS ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 7 z 261 (2,7%) pacjentów leczonych ATO, które w opinii badacza nie były związane z przyjmowaniem analizowanej interwencji. W analizie podstawowej nie uwzględniono efektów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi, zostały one uwzględnione wyłącznie w analizie wrażliwości.

Dla porównania ATO vs. leki z PL B. 133 efekty zdrowotne przedstawiono w formie porównania pośredniego w zakresie:

- średniej zmiany liczby dni z migreną w miesiącu,
- zmniejszenia liczby dni z migreną w miesiącu o $\geq 50\%$ / $>30\%$ oraz
- redukcji liczby dni stosowania leków doraźnych.

Liczba dni z leczeniem doraźnym:

Liczbę dni, w trakcie których pacjenci stosujący ATO oraz BSC wymagają przyjęcia stosowania leku doraźnego, wyznaczono na podstawie danych z badania PROGRESS.

U pacjentów stosujących BSC w całym horyzoncie czasowym obliczeń co cykl występuje [] dni z koniecznością zastosowania leczenia doraźnego, natomiast w przypadku pacjentów stosujących ATO liczba dni wynosi []. W przypadku przerwania leczenia ATO, liczba dni z leczeniem doraźnym jest określona na podstawie wartości przyjętych dla BSC przez pozostały czas.

Przerwanie leczenia:

W modelu uwzględniono prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed oceną odpowiedzi na leczenie oraz po ocenie odpowiedzi na leczenie.

Prawdopodobieństwo przerwania leczenia przed oceną odpowiedzi określona na podstawie badania klinicznego PROGRESS. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia ATO po ocenie odpowiedzi na leczenie uwzględnione w analizie podstawowej oparto na danych z publikacji Ashina (2025), przedstawiającej pośrednie wyniki trwającego badania oceniającego długoterminową skuteczność oraz bezpieczeństwo ATO u pacjentów po zakończeniu badań III fazy PROGRESS i ELEVATE.

Szczegóły dotyczące skuteczności klinicznej znajdują się w rozdz. 4 AWA, natomiast szczegóły dotyczące efektów zdrowotnych zastosowanych w modelu znajdują się w rozdz. 3.3 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie CUA dla porównania ATO+BSC vs. BSC uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty ATO,
- koszty monitorowania (u pacjentów leczonych oraz nieleczonych profilaktycznie; w analizie podstawowej: 2 wizyty w AOS i 2 w POZ),
- koszty leczenia doraźnego, które obejmują koszty ibuprofenu (współfinansowany przez pacjenta, z odpłatnością ryczałtową) oraz sumatryptanu, paracetamolu i leków zawierających skojarzenie paracetamolu z kofeiną i kwasem acetylosalicylowym, a w analizie wrażliwości dodatkowo koszty zolmitryptanu i leków zawierających skojarzenie paracetamolu, kofeiny i kodeiny (płatne w 100% przez pacjenta, niefinansowane w ramach NFZ);
- koszty stanów zdrowia, tj. koszty zużycia świadczeń opieki medycznej z zakresu opieki ambulatoryjnej i leczenia szpitalnego.

W związku z tym, że zarówno ATO, jak i uwzględnione w analizie leki doraźne są podawane doustnie w analizie nie uwzględniono kosztu ich podania.

Mając na uwadze, że w modelu wykorzystanym dla porównania ATO vs. BSC uwzględnione zostały zdarzenia niepożądane dowolnego stopnia, w analizie nie uwzględniono kosztów związanych z ich leczeniem.

W analizie CMA dla porównania ATO vs. leki z PL B.133 uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej: ATO, BTX, ERE, FRE oraz EPTI,
- koszty podania BTX oraz EPTI,

- koszty monitorowania skuteczności leczenia.

Szczegóły dotyczące kosztów przedstawiono rozdz. 3.7 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie podstawowej CUA wykorzystano użyteczności stanów zdrowia wyznaczonych na podstawie danych badania PROGRESS dla MSQ oraz zmapowanych do EQ-5D. Wartości użyteczności oraz podsumowanie znajdują się w tab. 23, rozdz. 3.5.4 AE wnioskodawcy.

Dodatkowo wprowadzono korektę o użyteczności ze względu na wiek oraz płeć na podstawie danych z publikacji Golicki 2021.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

ATO+BSC vs. BSC

Tabela 20. Wyniki analizy podstawowej CUA dla porównania ATO+BSC vs. BSC

Parametr	ATO+BSC	BSC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		91 001
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
ICUR [zł/QALY]		88 839

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; BSC, najlepsza terapia standardowa (ang. Best Standard Care).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ATO+BSC w miejsce BSC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ wyniósł ok. 91 tys. PLN/QALY natomiast z perspektywy wspólnej NFZ i pacjenta ICUR wyniósł ok. 89 tys. PLN/QALY. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności⁹ o którym mowa w ustawie o refundacji.

ATO vs. leki z PL B.133

Tabela 21. Różnica w kosztach terapii - wyniki analizy CMA dla porównania ATO vs. leki z PL B.133

Substancja czynna	Roczny koszt leku [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]	Roczny koszt monitorowania [PLN]	Roczny koszt całkowity [PLN]	Roczne obciążenia budżetowe, ATO vs. komparator [PLN]
Perspektywa NFZ					
ATO					-
BTX		2 900			
EPTI	14 000	1 011	0	15 011	
ERE	13 830	0	879	14 709	
FRE	14 018	0	879	14 897	

⁹ 244 821 PLN/QALY

Substancja czynna	Roczny koszt leku [PLN]	Roczny koszt podania [PLN]	Roczny koszt monitorowania [PLN]	Roczny koszt całkowity [PLN]	Roczne obciążenia budżetowe, ATO vs. komparator [PLN]
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)					
ATO		0	166		-
BTX		2 900	0		
EPTI	14 000	1 011	0	15 011	
ERE	13 830	0	879	14 709	
FRE	14 018	0	879	14 897	

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; BTX, toksyna botulinowa A; EPTI, eptinezumab; ERE, erenumab; FRE, fremanezumab.

Według obliczeń wnioskodawcy całkowity roczny koszt stosowania ATO wynosi [redacted] PLN z perspektywy NFZ oraz [redacted] PLN z perspektywy wspólnej i jest wyższy od wszystkich analizowanych komparatorów o:

- [redacted] (perspektywa NFZ) oraz [redacted] (perspektywa wspólna) względem BTX,
- [redacted] (perspektywa NFZ) oraz [redacted] (perspektywa wspólna) względem EPTI,
- [redacted] (perspektywa NFZ) oraz [redacted] (perspektywa wspólna) względem ERE,
- [redacted] (perspektywa NFZ) oraz o [redacted] (perspektywa wspólna) względem FRE.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

ATO+BSC vs. BSC

Cena zbytu netto produktu leczniczego AQUIPTA, przy której koszt uzyskania dodatkowego QALY w przypadku zastosowania ATO+BSC zamiast BSC jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [redacted]

ATO vs. leki z PL B.133

Cena zbytu netto produktu leczniczego AQUIPTA, przy której koszt jego stosowania zrówna się z kosztem stosowania komparatora wynosi dla porównania z:

- BTX:
 - [redacted] (perspektywa NFZ)
 - [redacted] (perspektywa wspólna)
- EPTI:
 - [redacted] (perspektywa NFZ)
 - [redacted] (perspektywa wspólna)
- ERE:
 - [redacted] (perspektywa NFZ)
 - [redacted] (perspektywa wspólna)
- FRE:
 - [redacted] (perspektywa NFZ)
 - [redacted] (perspektywa wspólna)

Niniejszą analizę oparto na badaniu klinicznym PROGRESS, które pozwala w sposób bezpośredni porównać ATO+BSC oraz PLC+BSC, w związku z czym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy refundacyjnej, ale wyłącznie dla populacji, dla której BSC jest właściwym komparatorem. Dla populacji kwalifikującej się do leczenia w ramach PL B.133 zdaniem analityków Agencji zachodzą ww. okoliczności, ponieważ nie wykazano badań RCT dowodzących wyższości wnioskowanej interwencji nad komparatorem. Jednocześnie należy wskazać, że w kontekście porównania ATO względem leków z programu lekowego wnioskodawca wskazał, 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 zmienia 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.

Wnioskodawca przedstawił w analizie współczynniki CUR dla ATO oraz leków z PL B.133. Należy zaznaczyć, że przyjęto taki sam efekt dla każdej interwencji, w związku z czym porównanie współczynników CUR sprowadza się wyłącznie do porównania kosztów analizowanych technologii. Najniższy współczynnik CUR uzyskano dla BTX, w konsekwencji cena zbytu netto produktu leczniczego Aquipta, przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (wynikająca z art.13 ust. 3 ustawy o refundacji) będzie odpowiadać cenie, przy której koszt stosowania ATO zrówna się z kosztem stosowania [REDACTED] i wynosi [REDACTED].

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4.2.2 AE wnioskodawcy.

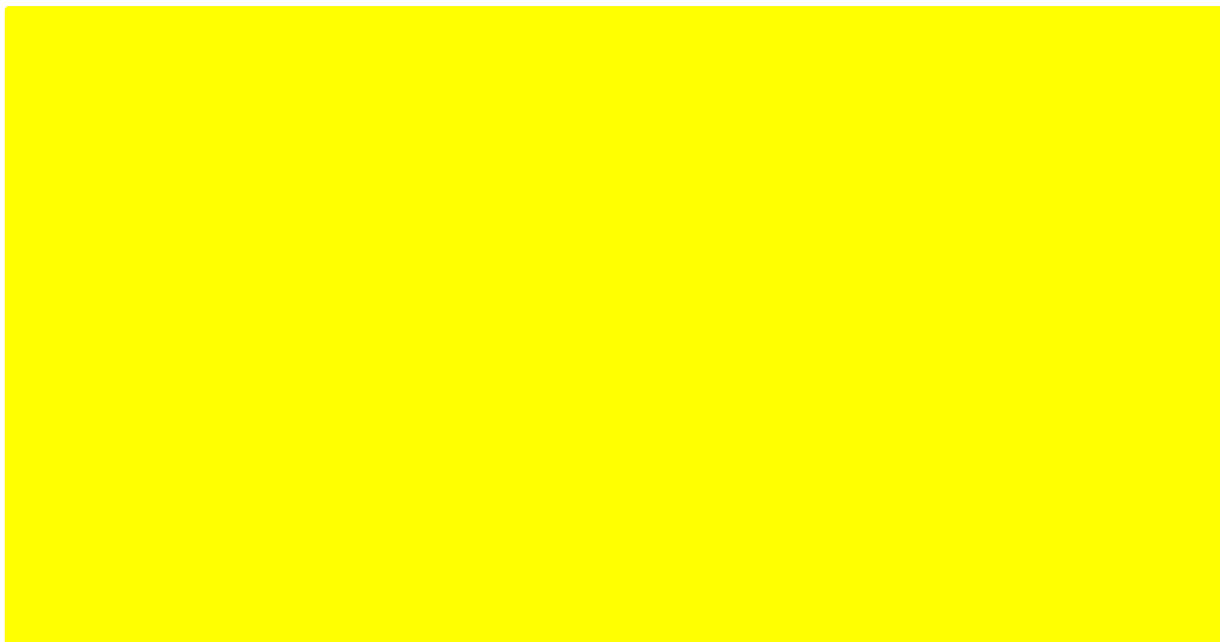
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, że leczenie ATO+BSC w porównaniu z BSC jest kosztowo efektywne¹⁰ wynosi [REDACTED] zarówno z perspektywy NFZ jak i wspólnej.

¹⁰ Dla progu opłacalności równym 244 821 PLN/QALY



Rysunek 2. Płaszczyzna opłacalności - wyniki względem QALY - perspektywa NFZ



Rysunek 3. Płaszczyzna opłacalności - wyniki względem QALY - perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta)

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W jednokierunkowej analizie wrażliwości dla porównania ATO+BSC vs. BSC zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących m.in.:

- horyzontu czasowego (1 rok oraz 10 lat);
- przyjętych użyteczności;
- prawdopodobieństwa przerwania leczenia;
- uwzględnienia zdarzeń niepożądanych;
- dawkowania oraz kosztów podania BTX oraz EPTI.

Natomiast dla porównania ATO vs. leki z PL B.133 zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- dawkowania BTX / EPTI dla porównania ATO vs BTX / EPTI,
- kosztów podania BTX / EPTI dla porównania ATO vs BTX / EPTI,
- współczynnika RDI dla ATO,
- monitorowania leczenia ATO.

ATO+BSC vs. BSC

ATO vs. leki z PL B.133

Szczegółowy opis scenariuszy w jednokierunkowej analizie wrażliwości oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy.

Walidacja modelu

Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Walidacja konwergencji

W celu dokonania walidacji konwergencji przeprowadzono systematyczne przeszukiwanie baz informacji medycznych oraz stron internetowych agencji HTA. W ramach przeprowadzonego przeszukiwania odnaleziono trzy analizy ekonomiczne dotyczące zastosowania ATO w profilaktyce CM. Z uwagi na niejawność części wyników lub różnic w systemach refundacyjnych ograniczona jest porównywalność wyników, jednak analizy NICE, CDA-AMC i TLV wskazywały na zbliżony kierunek wnioskowania oraz stanowiły podstawę pozytywnych decyzji dotyczących ATO.

Walidacja zewnętrzna

Wyniki długoterminowe badania PROGRESS potwierdziły utrzymywanie się efektu terapeutycznego i zasadność założeń modelu, natomiast badania rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdziły skuteczność ATO, choć ze względu na brak grup kontrolnych nie umożliwiały porównania z komparatorami.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK/?	W analizie CUA razem z ATO stosowano także leczenie doraźne (BSC). W konsekwencji analiza dotyczy porównania ATO+BSC vs. BSC.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	NIE	Wnioskodawca prawidłowo porównał ATO z BSC, BTX, EPTI, ERE oraz FRE. W opinii Analityków Agencji zasadnym jest uwzględnienie innych leków z grupy β -adrenolityków, w tym propranololu finansowanego ze środków publicznych we wskazaniu profilaktyka migreny. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.3 AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK/NIE	Dla porównania ATO+BSC vs. BSC zastosowano analizę kosztów użyteczności (CUA). Dla porównania ATO vs. leki z PL B.133 zastosowano analizę minimalizacji kosztów (CMA). Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań <i>head-to-head</i> porównujących ATO z lekami z PL B.133 oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich (ograniczenia AKL znajdują się w rozdz. 4.1.1.2 niniejszej AWA), brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej porównywanych terapii, zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym.  Zdaniem Analityków Agencji nie przedstawiono wiarygodnych źródeł wskazujących na równorzędność terapii. W związku z powyższym CMA jest niezasadna. Wnioskodawca w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych podtrzymuje swoje stanowisko. Szczegóły opisano w ograniczeniach AE niniejszej AWA.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK/?	Występowanie zdarzeń niepożądanych uwzględniono wyłącznie w analizie wrażliwości dla porównania ATO+BSC vs. BSC (scenariusz AE).
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	-
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	-

Wykaz skrótów: AE, analiza ekonomiczna; ATO, atogepant; AWA, analiza weryfikacyjna Agencji; BSC, najlepsza terapia standardowa (ang. best standard care); CMA, analiza minimalizacji kosztów (ang. cost minimization analysis); EPTI, eptinezumab; ERE, erenumab; FRE, fremanezumab; scenariusz AE, scenariusz analizy wrażliwości uwzględniający występowanie zdarzeń niepożądanych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- Metodyka analizy ekonomicznej została określona na podstawie wyników i wniosków z przeprowadzonej analizy klinicznej. Ograniczenia analizy klinicznej przekładają się więc na ograniczenia niniejszej analizy;

Komentarz analityków Agencji:

Należy mieć na uwadze metodykę badania PROGRESS, które pozwala na wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ATO+BSC względem PLC+BSC, ale nie ATO względem BSC rozumianego jako leczenie doraźne.

Analiza kosztów-użyteczności dla porównania ATO względem BSC została przeprowadzona w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego.

Komentarz analityków Agencji:

- Nie odnaleziono polskich danych dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w modelu ekonomicznym;
- Analiza minimalizacji kosztów dla porównania ATO względem terapii z PrL B.133 przeprowadzona jest w rocznym horyzoncie czasowym oraz przy założeniu, że wszyscy chorzy kontynuują leczenie przez 1 rok. Nie analizowano kosztów leczenia w dłuższym horyzoncie czasowym;
- Z uwagi na relatywnie krótki okres refundacji EPTI (od lipca 2025 roku), dane refundacyjne oraz zamówienia publiczne dotyczące zakupu preparatu Vyetpi i pozwalające na określenie realnej ceny EPTI są ograniczone.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Ograniczeniem interpretacyjnym jest określanie porównania jako ATO vs BSC, podczas gdy efekty zdrowotne oparto o badanie PROGRESS (ATO+BSC vs. PLC+BSC), a model dotyczy porównania ATO+BSC vs BSC.
- Nie uwzględniono wszystkich komparatorów, co zostało opisane w rozdz. 3.3. AWA.
- Zdaniem Analityków Agencji nie zostały spełnione przesłanki uzasadniające zastosowanie CMA. Biorąc pod uwagę brak odnalezionych badań *head-to-head* porównujących ATO z lekami z PL B.133 oraz niepewność wynikającą z przeprowadzonych porównań pośrednich, brak jest jednoznacznych przesłanek do przyjęcia równorzędności klinicznej porównywanych terapii. Należy mieć na uwadze ograniczenia AKL, w tym różnice między populacją z badań, a populacją wnioskowaną, ograniczoną liczebność populacji 3+, brak danych dla EPTI w populacji 3+ oraz ograniczony zakres danych dla jakości życia. Należy także podkreślić brak danych umożliwiających porównanie analizowanych technologii w zakresie punktów końcowych służących do oceny odpowiedzi na leczenie zdefiniowanej zgodnie ze wskazaniem refundacyjnym.

Zdaniem Analityków Agencji nie przedstawiono wiarygodnych źródeł wskazujących na równorzędność terapii. W związku z powyższym CMA jest niezasadna. Wnioskodawca w piśmie w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych podtrzymuje swoje stanowisko o zastosowaniu CMA argumentując, że „(...) całość dostępnych danych klinicznych oraz aktualne wytyczne kliniczne wskazują na zbliżone efekty kliniczne ATO i technologii opcjonalnych.

- W analizie przyjęto charakterystykę populacji oraz efektywność interwencji (m.in.: prawdopodobieństwo przerwania leczenia, odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie, średnie liczby MMD) na podstawie danych z badania PROGRESS dla populacji 2+. Natomiast BSC może być stosowane w szerokiej populacji pacjentów, m.in. po niepowodzeniu leczenia lekami tradycyjnymi, toksyną botulinową oraz przeciwciałami anty-CGRP w ramach PL B.133. Takie założenie wiąże się z niepewnością wyników CUA. Nie jest jasne jak powyższe założenia wnioskodawcy wpływają na wnioskowanie w populacji po niepowodzeniu ww. terapii.

- Wnioskodawca założył w analizie podstawowej, że pacjenci leczeni ATO będą odbywać średnio 2 wizyty w AOS oraz 2 w POZ na rok, łącznie 4 wizyty, natomiast w analizie wrażliwości testowano wariant 4 wizyt w AOS w ciągu roku. W opinii wszystkich ankietowanych przez Agencję ekspertów rozpoznanie migreny przewlekłej i decyzję o rozpoczęciu leczenia ATO powinien podejmować lekarz neurolog. Trzech ekspertów wskazało, że także monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa, a także podejmowanie decyzji o kontynuacji, czasowym przerwaniu lub zakończeniu leczenia powinno pozostawać w kompetencjach lekarzy neurologów. Dwóch ekspertów wskazało na możliwość monitorowania i kontynuacji leczenia przez lekarza POZ, pod warunkiem wyraźnego upoważnienia przez neurologa prowadzącego. Zdaniem Analityków Agencji, w analizie podstawowej zasadne jest uwzględnienie 4 wizyt rocznie w AOS, natomiast uwzględnienie 2 wizyt w AOS i 2 wizyt w POZ powinno stanowić jeden ze scenariuszy analizy wrażliwości.
- Wnioskodawca w wariancie podstawowym CUA nie uwzględnił zdarzeń niepożądanych, jednak w analizie wrażliwości uwzględnił ich występowanie (scenariusz AE). Uwzględnienie zdarzeń niepożądanych

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników względem BSC oraz leków z PL B.133. Biorąc jednak pod uwagę fakt, że w opinii analityków zasadne jest uwzględnienie propranololu jako komparatora poglądowo przedstawiono roczny koszt jego stosowania. W obliczeniach, na podstawie polskich wytycznych PTBG-PTN 2026, uwzględniono zalecaną dawkę, tj. 160 mg na dobę. Ceny leku uwzględniono na podstawie Obwieszczenia MZ¹²:

- Propranolol WZF, tabl., 10 mg: 5,46 PLN (cena detaliczna), 4,91 PLN (dopłata pacjenta);
- Propranolol WZF, tabl., 40 mg: 9,40 PLN (cena detaliczna), 2,88 PLN (dopłata pacjenta).

Roczny koszt stosowania propranololu wynosi:

- Propranolol 10 mg:
 - 64,28 PLN z perspektywy NFZ,
 - 638,16 PLN z perspektywy wspólnej.
- Propranolol 40 mg
 - 190,51 PLN z perspektywy NFZ,
 - 274,67 z perspektywy wspólnej.

Należy jednak podkreślić, że wnioskodawca nie uwzględnił propranololu jako komparatora, analitycy Agencji nie zidentyfikowali badań pozwalających ocenić jego skuteczność i bezpieczeństwo względem ATO, a przedstawione powyżej wyniki dotyczą wyłącznie jego rocznego kosztu stosowania.

¹² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia oraz z perspektywy wspólnej tj. płatnika publicznego i pacjenta. Uwzględnienie perspektywy wspólnej wynika z zakładanego finansowania ATO w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę z odpłatnością ryczałtową oraz ze współpłacenia pacjenta za leki stosowane doraźnie.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Struktura modelu (jeśli dotyczy)

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono na podstawie obliczeń i założeń analizy ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z 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 Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD) po minimum dwóch nieskutecznych próbach leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:

- topiramat stosowany przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 100-200 mg na dobę,
- kwas walproinowy lub jego pochodne – stosowane przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 500-1500 mg na dobę,
- amitryptylina stosowana przynajmniej przez 3 miesiące w dawce 50-150 mg.

Niepowodzenie leczenia w/w lekami 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.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując polskie dane demograficzne z danymi epidemiologicznymi dla migreny przewlekłej w zakresie: chorobowości, poziomu diagnozowalności oraz podejmowanego leczenia profilaktycznego.

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania ATO ze środków publicznych. Pacjenci mogą rozpoczynać leczenie profilaktyczne w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”, obejmującego toksynę botulinową typu A (BTX), erenumab (ERE), fremanezumab (FRE) i eptinezumab (EPTI). Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie w programie lekowym oszacowano na podstawie danych NFZ. W każdym roku leczenie BTX rozpocznie [] pacjentów, a leczenie anty-CGRP [] pacjentów. Udziały poszczególnych przeciwciał anty-CGRP ustalono na poziomie 3,5% dla ERE, 63,2% dla FRE oraz 33,3% dla EPTI. Pozostali pacjenci z populacji docelowej, tj. [] osób w I roku oraz [] osób w II roku analizy, stosują BSC, zdefiniowaną przez wnioskodawcę jako brak aktywnego leczenia profilaktycznego i stosowanie wyłącznie leczenia doraźnego.

W scenariuszu nowym założono dostępność refundowanego ATO w ramach wykazu aptecznego. Założenie dotyczące liczby nowych terapii w PL oparto na danych NFZ. Natomiast rozpowszechnienie ATO oszacowano na

podstawie ekstrapolacji danych [REDAKTOWANE], a stopień zastępowania BTX i anty-CGRP na podstawie zagranicznych badań preferencji pacjentów. Liczbę pacjentów przechodzących z BSC na ATO oszacowano po odjęciu pacjentów, u których ATO zastąpi leczenie w ramach programu lekowego. Wnioskodawca przyjął, że ATO zastąpi [REDAKTOWANE] nowych terapii BTX oraz [REDAKTOWANE] nowych terapii anty-CGRP realizowanych w ramach programu lekowego B.133. Pozostali pacjenci rozpoczynający leczenie ATO pochodzą z grupy stosującej BSC i ich liczba wynosi [REDAKTOWANE] w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono koszty leków stosowanych w leczeniu profilaktycznym i doraźnym, podania leków oraz monitorowania i zużycia zasobów opieki medycznej. Koszty leczenia doraźnego przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. Uwzględniono ibuprofen, sumatryptan, paracetamol oraz preparaty zawierające paracetamol, kofeinę i kwas acetylosalicylowy. W analizie założono, że koszty leczenia doraźnego ww. produktami leczniczymi, z wyjątkiem ibuprofenu, ponoszone są przez pacjentów.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDAKTOWANE] /-)*	[REDAKTOWANE] /-)*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym, w tym:	[REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE] /-)**	[REDAKTOWANE] ([REDAKTOWANE] /-)**
• ATO zamiast BTX	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
• ATO zamiast anty-CGRP	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
• ATO zamiast BSC po niepowodzeniu anty-CGRP	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
• ATO zamiast BSC dla nieleczonych w PL B.133	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Wykaz skrótów: ATO, atogepant; BSC, najlepsza terapia standardowa; BTX, toksyna botulinowa typu A; anty-CGRP, przeciwciała monoklonalne ukierunkowane na szlak CGRP; PL, program lekowy.

Źródło: BIA wnioskodawcy rodz. 3.1; arkusz kalkulacyjny BIA wnioskodawcy

*Wnioskodawca przedstawił wariant analizy wrażliwości zakładający zmniejszenie liczebności populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku (POP_1). Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zakładał wzrostu liczby pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku.

**Minimalna liczba pacjentów została określona na podstawie wariantu ATO_udział_1, który zakładał najniższą liczbę pacjentów spośród wszystkich analizowanych wariantów. Żaden z wariantów analizy wrażliwości nie zakładał wzrostu liczby pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet, wariant podstawowy [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty pozostałe	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszty sumaryczne	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	42,44	107,93	42,07	106,68

Źródło: BIA wnioskodawcy rodz. 3.2-3.4; arkusz kalkulacyjny BIA wnioskodawcy

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Aquipta w wariantcie podstawowym będzie wiązało się ze wzrostem wydatków płatnika publicznego o ok. 42,44 mln PLN w I roku i ok. 107,93 mln PLN w II roku refundacji, natomiast z perspektywy wspólnej wzrost wydatków wyniesie ok. 42,07 mln PLN w I roku i ok. 106,68 mln PLN w II roku refundacji.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości w celu oceny wpływu niepewności parametrów dotyczących liczebności populacji, rozpowszechnienia i czasu trwania leczenia ATO, udziałów pozostałych terapii, dawkowania oraz kosztów monitorowania na wyniki analizy wpływu na budżet.

Spośród analizowanych scenariuszy jako wariant minimalny i maksymalny wskazano odpowiednio ATO_udział_1 zakładający mniejszą liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ATO oraz ATO_ODP_1 uwzględniający wyższy odsetek pacjentów odpowiadających na leczenie ATO, dla których uzyskano najniższe i najwyższe całkowite wydatki inkrementalne. W wariantcie minimalnym (ATO_udział_1) uzyskano ■ wydatki inkrementalne względem analizy podstawowej o ok. ■ w I roku i ■ w II roku. W wariantcie maksymalnym (ATO_ODP_1) uzyskano ■ wydatki inkrementalne względem analizy podstawowej o ok. ■ w I roku (z perspektywy NFZ i wspólnej) oraz o ■ z perspektywy NFZ i ■ z perspektywy wspólnej w II roku analizy.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantcie minimalnym oraz maksymalnym [mln PLN]

Wariant	Wydatki inkrementalne			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

Źródło: BIA wnioskodawcy aneks A1; arkusz kalkulacyjny BIA wnioskodawcy.

Zestawienie parametrów i wartości uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. A.1 BIA wnioskodawcy.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 26. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie ATO oszacowano głównie na podstawie danych ze [redacted] dotyczących liczby nowych terapii anty-CGRP, przeskalowanych do liczby dorosłych mieszkańców Polski, co wiąże się z niepewnością dotyczącą możliwości przeniesienia danych między krajami. Szacunki ekspertów klinicznych ankietowanych w trakcie prac nad AWA dotyczące liczby pacjentów, którzy mogliby stosować ATO po objęciu refundacją, były zróżnicowane (od ok. 3,5 tys. do 40 tys. osób), co wskazuje na istotną niepewność dotyczącą rzeczywistej liczebności populacji kwalifikującej się do leczenia.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE/?	Prognoza rozpowszechnienia ATO opiera się na danych zagranicznych i deklarowanych preferencjach pacjentów względem doustnej i iniekcyjnej drogi podania leczenia profilaktycznego migreny, które mogą nie odzwierciedlać rzeczywistej praktyki w Polsce. W jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu alternatywnych danych dotyczących zastępowania leków z programu B.133 przez ATO, ale wyłącznie na podstawie danych literaturowych.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Założenie dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w AKL i AE. Jednakże w opinii analityków Agencji w analizach wnioskodawcy pominięto propranolol. Argumentacja wnioskodawcy i analityków Agencji w ww. zakresie została opisana w rozdz. 3.3. AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Aquipta nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Deklarowana we wniosku wielkość dostaw jest wystarczająca i pozostaje spójna z prognozami BIA. W modelu oszacowano zapotrzebowanie na [redacted] opakowań w I roku oraz [redacted] opakowań w II roku refundacji. We wniosku zadeklarowano dostawy odpowiednio [redacted] opakowań i [redacted] opakowań.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości obejmującą 19 wariantów odnoszących się m.in. do liczebności populacji, rozpowszechnienia ATO, udziałów rynkowych, odpowiedzi na leczenie, przerywania terapii, dawkowania i monitorowania. Nie przedstawiono jednak wariantów dla maksymalnej liczebności populacji docelowej ani maksymalnej liczby pacjentów rozpoczynających terapię ATO.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA rozdz. 7)

- Liczbę pacjentów z populacji docelowej, którzy rozpoczną leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej atogepantem, wyznaczono na podstawie historycznych danych dotyczących liczby pacjentów, którzy rozpoczęli profilaktykę lekami anty-CGRP w jednym kraju wybranym jako referencyjny [redacted]. Nie uwzględniono ewentualnych danych z innych krajów oraz nie przeprowadzono analizy sytuacji epidemiologicznej w [redacted] – ewentualne różnice, np. w zakresie poziomu diagnozowalności migreny przewlekłej między [redacted] a Polską, mogą przekładać się na dalsze ograniczenia przyjętej metodyki. Tym samym liczba pacjentów, którzy rozpoczną leczenie ATO w przypadku rozpoczęcia jego refundacji w Polsce, może być zarówno wyższa, jak i niższa.*

Komentarz analityków Agencji:

Oszacowanie liczby pacjentów stosujących ATO w scenariuszu nowym, przyjęte przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted]. Jeden z ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję wskazał, że liczba pacjentów stosujących ATO wyniesie ok. 3,5–4 tys., pozostali trzej eksperci wskazali liczebność populacji wynoszącą ok. 17–25 tys., 30–40 tys., 15–30 tys. Znaczna rozbieżność między opiniami ekspertów wskazuje na istotną niepewność dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogą rozpocząć leczenie ATO po objęciu go refundacją. Wnioskodawca nie przetestował w analizie wrażliwości wariantu zakładającego większą liczebność populacji stosującej ATO niż przyjęta w analizie podstawowej.

- Głównym źródłem danych, na podstawie którego określono czas trwania terapii ATO, są trzy zagraniczne badania dotyczące rzeczywistej praktyki oraz dane z tych badań dla punktu końcowego $\geq 50\%$ redukcja liczby dni z bólem głowy. Zgodnie z proponowanymi kryteriami refundacji, ocena skuteczności leczenia u danego pacjenta ma odbywać się o złożony punkt końcowy, uwzględniający redukcję liczby dni z bólem głowy oraz poprawę w punktach skali MIDAS.*
- Dane kosztowe dla cen realnych komparatorów, kosztów monitorowania terapii oraz kosztów zużycia zasobów opieki medycznej przyjęto analogicznie / na podstawie przeprowadzonej analizy ekonomicznej. Wszelkie ograniczenia analizy ekonomicznej w tym zakresie przekładają się zatem na ograniczenia niniejszej analizy.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji

- W analizie założono, że większość pacjentów rozpoczynających leczenie ATO, tj. ok. 82% według obliczeń własnych Agencji, będzie pochodzić z grupy stosującej BSC rozumiane jako leczenie doraźne. Jednocześnie w analizie nie uwzględniono innych refundowanych leków stosowanych w profilaktyce migreny, tj. leków z grupy β -adrenolityków. Szczegółowa argumentacja wnioskodawcy oraz komentarz Analityków Agencji zostały opisane w rozdz. 3.3 AWA.
- Założony poziom zastępowania terapii dostępnych w programie lekowym B.133 przez ATO określono na podstawie badań preferencji pacjentów dotyczących drogi podania leczenia. Deklarowane preferencje mogą nie odpowiadać rzeczywistym decyzjom terapeutycznym.
- W analizie wrażliwości nie przedstawiono wariantu dla maksymalnej liczebności populacji pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku ani maksymalnej liczby pacjentów rozpoczynających leczenie ATO.
- Dane kosztowe dotyczące komparatorów, monitorowania terapii, leczenia doraźnego oraz zużycia zasobów opieki medycznej przyjęto na podstawie analizy ekonomicznej. W związku z tym ograniczenia wskazane dla analizy ekonomicznej przekładają się również na niepewność wyników analizy wpływu na budżet.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

[redacted], analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. Trzej eksperci, na podstawie danych epidemiologicznych oraz szacunków własnych, wskazali, że liczba pacjentów, u których ATO byłby stosowany po objęciu refundacją, może wynosić odpowiednio 17-25 tys., 15-30 tys. oraz 30-40 tys. osób. Biorąc pod uwagę zakresy przedstawionych oszacowań, w obliczeniach własnych Agencji przyjęto dwa warianty liczebności populacji stosującej ATO, tj. 15 tys. oraz 30 tys. pacjentów rocznie, stanowiące wartości mieszczące się w zakresach oszacowań ekspertów.

Tabela 27. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartości w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1. Populacja docelowa (liczba pacjentów / rok)		15 tys.	Na podstawie opinii trzech ekspertów ankietowanych przez Agencję
		30 tys.	

Tabela 28. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji [mln PLN]

Wariant	Koszty inkrementalne			
	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Aquipta (atogepant) we wskazaniu: leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>;
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/> oraz <https://www.aemps.gob.es/>;
- Włochy – <https://www.aifa.gov.it/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/> oraz <https://samverkanlakemedel.se/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/> oraz <https://www.pbs.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 09.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Aquipta, atogepant. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 12 dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych atogepantu w profilaktycznym leczeniu migreny:

- siedem rekomendacji pozytywnych (Medicinrådet 2026¹³, NICE 2024, MISAN 2024, ZIN 2024, Infarmed 2024; TLV 2023, HAS 2023);
- dwie rekomendacje pozytywne warunkowo (CDA AMC 2024; SMC 2023);
- jedną rekomendację mówiącą o braku dodatkowej korzyści atogepantu względem terapii porównawczych (G-BA 2025);
- jedną rekomendację negatywną (PBAC 2023);
- informację o konieczności przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2023; brak publicznie dostępnej pełnej oceny HTA).

Odnalezione rekomendacje refundacyjne zasadniczo dotyczyły populacji zawężonych względem wskazania rejestracyjnego produktu leczniczego Aquipta. Ocena dodatkowej korzyści klinicznej G-BA 2025 została przeprowadzona w populacji odpowiadającej wskazaniu rejestracyjnemu. W pozostałych rekomendacjach zawężenia względem wskazania rejestracyjnego dotyczyły:

- wcześniejszego niepowodzenia, nietolerancji lub przeciwwskazań do leczenia profilaktycznego co najmniej dwóch wcześniejszych terapii profilaktycznych (Medicinrådet 2026; ZIN 2024, HAS 2023; TLV 2023; CDA-AMC 2024) lub co najmniej trzech takich terapii (HSE 2026, informacja uzupełniająca pozycję NCPE 2023; NICE 2024; Infarmed 2024; MISAN 2024; SMC 2023; PBAC 2023);
- minimalnej liczby dni z migreną (Medicinrådet 2026; HSE 2026, informacja uzupełniająca pozycję NCPE 2023; MISAN 2024; HAS 2023, TLV 2023);
- występowania migreny przewlekłej (Medicinrådet 2026; ZIN 2024; MISAN 2024; TLV 2023).

Część organizacji doprecyzowała rodzaj wcześniejszego leczenia profilaktycznego. W Australii określono katalog leków obejmujący propranolol, amitryptylinę, pizotyfen, kandesartan, werapamil, nortryptylinę, walproinian sodu i topiramate (PBAC 2023). W warunkach irlandzkich przedstawiono szerszy katalog terapii, obejmujący m.in. trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, β -adrenolityki, kandesartan, flunaryzynę, pizotyfen, wenlafaksynę, toksynę botulinową typu A, topiramate i walproinian (HSE 2026). W Hiszpanii u pacjentów z migreną przewlekłą jedną z wcześniejszych nieskutecznych terapii powinna być toksyna botulinowa typu A (MISAN 2024). W Królestwie Niderlandów zastosowano odrębny schemat kwalifikacji, obejmujący niepowodzenie leczenia topiramatem lub walproinianem oraz co najmniej dwóch prób leczenia toksyną botulinową typu A (ZIN 2024).

¹³ w sektorze szpitalnym

W formalnych kryteriach NICE, HAS i Infarmed nie określono konkretnych substancji zaliczanych do wymaganych wcześniejszych niepowodzeń.

W niemieckiej ocenie dodatkowej korzyści klinicznej osobno analizowano pacjentów nieodpowiadających na żadną z wymienionych terapii lub klas leków, tj. amitryptylinę, toksynę botulinową typu A, flunaryzynę, metoprolol i propranolol, niekwalifikujących się do ich stosowania lub ich nietolerujących (G-BA 2025).

W pozytywnych rekomendacjach zwracano głównie uwagę na to, że atogepant stanowi skuteczną opcję profilaktycznego leczenia migreny, szczególnie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszych terapii (NICE 2024, HAS 2023, MISAN 2024, ZIN 2024, Medicinrådet 2026, TLV 2023). W części ocen wskazano, że skuteczność ATO względem placebo została potwierdzona, jednak ze względu na brak bezpośrednich badań porównawczych nie wykazano jego dodatkowej korzyści klinicznej względem innych terapii profilaktycznych (NICE 2024, HAS 2023, Infarmed 2024). W pozostałych ocenach ATO uznano za klinicznie równoważny lub porównywalny z dostępnymi inhibitorami CGRP (ZIN 2024, Medicinrådet 2026, TLV 2023). Za refundacją przemawiały również porównywalne lub niższe koszty leczenia oraz możliwość poszerzenia dostępnych opcji terapeutycznych o lek podawany doustnie (NICE 2024, Infarmed 2024, ZIN 2024, TLV 2023).

W rekomendacji negatywnej wskazano, że przedstawione porównania pośrednie nie wykazały, że ATO jest nie gorszy od finansowanych już antagonistów CGRP (galcanezumabu i fremanezumabu) oraz zaznaczono niepewność założeń analizy ekonomicznej. W szczególności uznano, że szacunki dotyczące wykorzystania technologii nie zostały odpowiednio poparte danymi, a konstrukcja zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nie została należycie uzasadniona (PBAC 2023). W Irlandii wskazano na konieczność przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2023), przy czym refundacja atogepantu została następnie zatwierdzona przez irlandzkiego płatnika po przeprowadzeniu poufnych negocjacji cenowych (HSE 2026, informacja uzupełniająca pozycję NCPE 2023).

W kanadyjskiej rekomendacji pozytywnej warunkowo wymagano przepisywania leku przez lekarza specjalistę posiadającego doświadczenie w leczeniu migreny, niestosowania ATO razem z innymi inhibitorami CGRP oraz ustalenia ceny nieprzekraczającej kosztu najtańszego refundowanego inhibitora CGRP (CDA-AMC 2024).

W części rekomendacji określono kryteria kontynuacji leczenia. W Wielkiej Brytanii i Irlandii zalecano kontynuację terapii uzależniono od uzyskania co najmniej 30% redukcji częstości migreny (HSE 2026) / liczby dni z bólem głowy (NICE 2024) u pacjentów z migreną przewlekłą, przy czym w rekomendacji brytyjskiej odpowiedź na leczenie oceniano po 12 tygodniach. W proponowanych kryteriach refundacyjnych PBS w Australii przyjęto próg co najmniej 50% redukcji liczby dni migrenowych względem wartości wyjściowej (PBAC 2023).

Szczegóły w zakresie wydanych rekomendacji refundacyjnych i uzasadnień przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Aquipta (atogepant)

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
Medicinrådet 2026 Dania	Leczenie migreny przewlekłej (co najmniej 15 dni bólu głowy miesięcznie, w tym co najmniej 8 dni z migreną), u których wcześniejsze leczenie profilaktyczne okazało się nieskuteczne pomimo zastosowania co najmniej jednego leku przeciwnadciśnieniowego i jednego leku przeciwpadaczkowego.	Rekomendacja pozytywna Medicinrådet uznał, że dla atogepantu, eptinezumabu, erenumabu, fremanezumabu i galcanezumabu nie wykazano klinicznie istotnych różnic pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. W związku z tym leki te zostały uznane za równoważne i zakwalifikowane do kategorii „Stosować” w której znajdują się najlepsze opcje terapeutyczne dla określonej populacji pacjentów w danym stanie klinicznym i mogą być stosowane jako możliwe leczenie pierwszego wyboru u większości pacjentów. Dodatkowo Medicinrådet wskazuje, które konkretne leki w leczeniu migreny przewlekłej są najbardziej odpowiednie do stosowania, biorąc pod uwagę ich skuteczność oraz koszty. W rekomendacji leki uznane za klinicznie równoważne zostały uszeregowane na podstawie całkowitych kosztów leczenia (tj. kosztów leku oraz kosztów związanych z jego podawaniem i monitorowaniem) w horyzoncie 40 miesięcy terapii. W rankingu klinicznie równoważnych leków zakwalifikowanych do kategorii „Stosować”, pozycję terapii pierwszego wyboru zajmuje Vyepti (eptinezumab) i kolejno: Aimovig (erenumab), Aquipta (atogepant), Ajovy (fremanezumab), Emgality (galcanezumab). Założono również, że lek pierwszego wyboru powinien być stosowany u co najmniej 50% pacjentów rozpoczynających leczenie migreny przewlekłej.
NICE 2024 (National Institute for Health and Care Excellence) Anglia	Profilaktyczne leczenie migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 dni w miesiącu, pod warunkiem, że co najmniej trzy wcześniej stosowane	Rekomendacja pozytywna Komitet NICE zalecił stosowanie ATO w profilaktyce migreny przewlekłej u dorosłych pacjentów, u których nieskuteczne, nietolerowane lub nieodpowiednie ze względów bezpieczeństwa okazały się co najmniej trzy wcześniejsze terapie profilaktyczne. NICE uzgodnił, że leczenie ATO należy przerwać po 12 tygodniach, jeżeli nie zostanie osiągnięte zmniejszenie częstości występowania migreny przewlekłej o co najmniej 30%.

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
	terapię profilaktyczną okazały się nieskuteczne, były źle tolerowane lub nie mogły być zastosowane ze względów bezpieczeństwa.	Dodatkowo wskazał, że po omówieniu przez pacjenta i lekarza wad i zalet dostępnych terapii, z uwzględnieniem kosztów podania leku, dawkowania, ceny za dawkę oraz obowiązujących uzgodnień handlowych w sytuacji, gdy więcej niż jedna opcja terapeutyczna jest odpowiednia, zasadne jest wybranie najtańszej dostępnej terapii. NICE oparł swoją decyzję na badaniach klinicznych, które wskazują, że ATO skuteczniej niż PLC zmniejsza liczbę dni migrenowych w miesiącu, jednak brak jest badań bezpośrednio porównujących go z innymi lekami stosowanymi w profilaktyce migreny. Wyniki porównań pośrednich są obciążone niepewnością, dlatego nie jest jasne, jak skuteczność ATO wypada na tle innych terapii profilaktycznych stosowanych w migrenie. W przypadku migreny przewlekłej nie jest jednoznacznie określone, czy ATO jest bardziej czy mniej skuteczny od innych leków profilaktycznych, jednak wiąże się z niższymi kosztami leczenia.
MISAN 2024 (Ministerio de Sanidad) Hiszpania	Profilaktyka migreny u dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 8 dni w miesiącu oraz u których stwierdzono niepowodzenie co najmniej trzech wcześniejszych terapii profilaktycznych stosowanych w odpowiednich dawkach przez przynajmniej 3 miesiące, przy czym w przypadku migreny przewlekłej jedną z nieskutecznych wcześniej terapii musiała być toksyna botulinowa.	Rekomendacja pozytywna CIMP (hisz. <i>Comision Interministerial de Precios de los Medicamentos</i>) zaproponowała finansowanie leku Aquipta w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 dni w miesiącu, z ograniczeniem do pacjentów, u których migrena występuje co najmniej 8 dni w miesiącu oraz po niepowodzeniu co najmniej trzech wcześniejszych terapii profilaktycznych, stosowanych w odpowiednich dawkach przez co najmniej 3 miesiące. W przypadku migreny przewlekłej jednym z tych wcześniejszych sposobów leczenia musi być toksyna botulinowa. Ponadto CIMP postanowiła: - ustalić cenę leku na 498,00 EUR za opakowanie Aquipta 10 mg i 60 mg; - wprowadzić szczególne ograniczenie w ramach publicznego systemu ochrony zdrowia, polegające na wydawaniu leku, bez konieczności uzyskiwania dodatkowej autoryzacji, wyłącznie pacjentom ambulatoryjnym za pośrednictwem aptek szpitalnych; - dokonywać przeglądu wielkości sprzedaży i ustalonych cen w celu weryfikacji ich zgodności z parametrami określonymi przepisami prawa, a w razie potrzeby odpowiednio obniżyć cenę; - monitorować dostawy leku za pośrednictwem systemu informatycznego. Na podstawie zgłoszonych uwag CIMP w 2026 r. określiła dodatkowe warunki przepisywania i wydawania leku. Produkt Aquipta jest wydawany wyłącznie na receptę, a rozpoznanie choroby oraz kwalifikacja pacjenta do leczenia muszą być przeprowadzane w warunkach szpitalnych (MISAN 2026).
ZIN 2024 (Zorginstituut Nederland) Królestwo Niderlandów	Leczenie opornej migreny przewlekłej.	Rekomendacja pozytywna ZIN rekomenduje włączenie ATO do systemu refundacji leków GVS (nl. <i>Geneesmiddelenvergoedingssysteem</i>) w leczeniu dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, przy zastosowaniu dokładnie takich samych dodatkowych warunków refundacji oraz zasad właściwego stosowania, jakie obowiązują już dla trzech podskórnych inhibitorów CGRP (erenumabu, fremanezumabu i galcanezumabu) objętych refundacją w ramach GVS. ZIN, na podstawie wyników badań opisanych w raporcie farmakoterapeutycznym uznał, że ATO stosowany w profilaktyce przewlekłej migreny opornej na leczenie ma wartość terapeutyczną równoważną podskórnym inhibitorom CGRP. Tym samym spełnia aktualny stan wiedzy medycznej i praktyki klinicznej. Podobnie jak środowisko kliniczne i organizacje pacjenckie, ZIN uznaje za prawdopodobne, że ograniczona grupa pacjentów z przewlekłą migreną, która obecnie nie jest leczona podskórnymi inhibitorami CGRP z powodu lęku przed iniekcjami, byłaby zainteresowana leczeniem ATO. Chociaż ATO i podskórne inhibitory CGRP różnią się pod względem wygody stosowania oraz czasu utrzymywania się efektu terapeutycznego, a podmiot odpowiedzialny zakłada stopniowe zastępowanie terapii podskórnych przez doustny ATO, nie powinno to wpłynąć na całkowite wydatki płatnika, ponieważ koszty obu rodzajów terapii są porównywalne. ZIN, podobnie jak przedstawiciele środowiska medycznego, nie uważa również za prawdopodobne, aby wprowadzenie ATO doprowadziło do nadprzeciętnego wzrostu całego rynku inhibitorów CGRP oraz generowało znaczące dodatkowe koszty.
TLV 2023 (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) Szwecja	Leczenie profilaktyczne przewlekłej migreny u pacjentów, u których – pomimo optymalnej terapii – nie uzyskano odpowiedzi klinicznej lub wystąpiła nietolerancja co najmniej	Rekomendacja pozytywna TLV 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

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
	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.	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
HAS 2023 (Haute Autorité de Santé) Francja	Profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych pacjentów z ciężką postacią migreny, u których migrena występuje co najmniej 8 dni w miesiącu, po niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych oraz bez współistniejących schorzeń sercowo-naczyniowych.	Rekomendacja pozytywna Pomimo, że wnioskodawca ubiegał się o refundację wyłącznie w zawężonym zakresie wskazania rejestracyjnego, Komisja wydaje opinię dotyczącą całego wskazania objętego pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu. Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą wpisania produktu Aquipta (atogepant) 60 mg i 10 mg, do wykazu leków refundowanych dla ubezpieczonych oraz do wykazu produktów dopuszczonych do stosowania w placówkach ochrony zdrowia, w leczeniu profilaktycznym migreny u dorosłych pacjentów z ciężką migreną, u których: - występuje co najmniej 8 dni migrenowych w miesiącu, - nie powiodły się co najmniej dwa wcześniejsze leczenie profilaktyczne, - nie stwierdza się chorób układu sercowo-naczyniowego, tj. pacjent nie ma rozpoznanej choroby sercowo-naczyniowej lub mózgowo-naczyniowej, nie przebył w ostatnich 6 miesiącach ostrego zespołu wieńcowego ani udaru/przemijającego napadu niedokrwinnego, ani nie ma nadciśnienia tętniczego, oraz zgodnie z dawkowaniem określonym w ChPL, uznając istotną korzyść terapeutyczną (SMR, fr. <i>Service Médical Rendu</i>) w tej grupie. Proponowana stawka refundacji dla wpisania na listę produktów refundowanych dla ubezpieczonych: 65%. Jednocześnie Komisja wydaje negatywną opinię dla tych samych dawek leku <u>we wszystkich pozostałych sytuacjach klinicznych objętych w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu</u> (fr. <i>autorisation de mise sur le marché</i>, AMM), ze względu na niewystarczającą korzyść terapeutyczną (SMR) do uzasadnienia finansowania ze środków publicznych, biorąc pod uwagę dostępne alternatywy terapeutyczne oraz ze względu na brak dodatkowej korzyści terapeutycznej (ASMR V, fr. <i>Amélioration du Service Médical Rendu V</i>) poprzez: - wykazanie wyższości ATO wyłącznie względem PLC, przy czym wielkość efektu była umiarkowana, - wykazanie przewagi nad PLC w zakresie jakości życia, - dostępność wiarygodnych danych dotyczących bezpieczeństwa w krótkim okresie oraz utrzymujące się niepewności dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego - brak wiarygodnych danych porównawczych względem aktywnego komparatora, - istniejącą niezaspokojoną potrzebę zdrowotną w populacji pacjentów z ciężką migreną, u których jakość życia jest szczególnie obniżona.
Infarmed 2024 Portugalia	Leczenie profilaktyczne migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 dni w miesiącu i u których wcześniej doszło do niepowodzenia leczenia co najmniej trzema terapiami profilaktycznymi.	Rekomendacja pozytywna Na podstawie wyników oceny farmakoterapeutycznej i ekonomicznej oraz po wynegocjowaniu lepszych warunków finansowych dla publicznego płatnika, uznano za zasadne objęcie leku Aquipta refundacją ze środków publicznych, z uwagi na specyfikę choroby, charakterystykę produktu leczniczego i jego wpływu na funkcjonowanie publicznego systemu ochrony zdrowia. W ramach oceny farmakoterapeutycznej stwierdzono, że brak jest dowodów wskazujących na dodatkową korzyść terapeutyczną leku Aquipta w porównaniu z erenumabem, galcanezumabem i fremanezumabem, jednak uznano korzystne działanie terapeutyczne tego leku. W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę ekonomiczną opartą na analizie minimalizacji kosztów, w której lek Aquipta wykazał przewagę ekonomiczną w porównaniu do komparatorów. Po jej zakończeniu podjęto negocjacje mające na celu uzyskanie korzystniejszych warunków finansowania dla płatnika publicznego.
SMC 2023 (Scottish Medicines Consortium) Szkocja	Wskazanie w trakcie rozpatrywania: profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 razy w miesiącu.	Rekomendacja pozytywna warunkowo ATO jest dopuszczony do ograniczonego stosowania w NHS Scotland tj. wyłącznie w określonej populacji pacjentów: u chorych z migreną przewlekłą lub epizodyczną, u których wystąpiło niepowodzenie co najmniej trzech wcześniejszych terapii profilaktycznych migreny. SMC wskazało, że ATO stanowi dodatkową opcję terapeutyczną w klasie terapeutycznej

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
	Ograniczenie SMC: dla pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, u których wcześniejsze trzy lub więcej metod zapobiegania migrenie okazały się nieskuteczne.	inhibitorów peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Decyzja ma zastosowanie wyłącznie w kontekście zaakceptowanego programu NHS Scotland PAS (ang. <i>Patient Access Scheme</i>) zapewniającego wyniki dotyczące efektywności kosztowej lub ceny równoważnej bądź niższej w ramach PAS.
CDA-AMC 2024 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Leczenie 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.	Rekomendacja pozytywna warunkowo CDA-AMC 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.
NCPE 2023 (National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których co najmniej cztery dni w miesiącu występują napady migreny. <u>Ograniczenie HSE:</u> profilaktyka migreny przewlekłej u dorosłych, u których nieskuteczne okazały się co najmniej trzy wcześniejsze terapie profilaktyczne.	Brak oceny NCPE zaleca przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej ATO na podstawie proponowanej ceny w porównaniu z aktualnie dostępnymi terapiami. W lutym 2025 r. Health Service Executive (HSE) zatwierdził refundację ATO po przeprowadzeniu poufnych negocjacji cenowych. Refundacja ATO w profilaktyce migreny przewlekłej u dorosłych, w ramach programu High Tech Arrangement odbywa się wyłącznie w podgrupie pacjentów, u których nieskuteczne okazały się co najmniej trzy wcześniejsze terapie profilaktyczne. Kontynuacja leczenia w ramach refundacji jest uzależniona od uzyskania redukcji częstości migreny wynoszącej co najmniej 30% u pacjentów z migreną przewlekłą. Pacjenci, u których nie zostanie osiągnięta taka redukcja częstości migren, są uznawani za osoby nieodpowiadające na leczenie lub nieprzestrzegające zaleceń terapeutycznych, w związku z czym refundacja terapii może nie być u nich kontynuowana (HSE 2026).
G-BA 2025 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Profilaktyczne leczenie migreny u osób dorosłych, u których migrena występuje co najmniej 4 dni w miesiącu.	Ocena dodatkowej korzyści klinicznej Ocena G-BA jest oceną korzyści stosowania leku Aquipta. Nie wykazano dodatkowej korzyści w zakresie stosowania ATO względem amitryptyliny, toksyny botulinowej typu A, flunaryzyny, metoprololu, propranololu ze względu na brak dostępnych danych oraz eptinezumabu, erenumabu, fremanezumabu i galcanezumabu ze względu na brak istotnych różnic z punktu widzenia oceny korzyści. Decyzję wydano w oparciu o ocenę IQWiG 2025, w której dodatkowa korzyść ATO względem terapii porównawczych nie została udowodniona.
PBAC 2023 (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) Australia	Leczenie profilaktyczne migreny u dorosłych z CM lub EM o wysokiej częstotliwości (HFEM, ang. <i>high-frequency episodic migraine</i>), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do ≥ 3 terapii leczenia profilaktycznego migreny.	Rekomendacja negatywna PBAC wydał negatywną opinię dla ATO w profilaktyce migreny u dorosłych z CM lub EM o wysokiej częstotliwości (HFEM), u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do ≥ 3 terapii leczenia profilaktycznego migreny. Agencja podkreśliła potrzebę dostępu do doustnych terapii w CM, jednak przedstawione porównania pośrednie nie udowodniły, że ATO jest nie gorszy (ang. <i>non-inferior</i>) od finansowanych już antagonistów CGRP (galcanezumabu i fremanezumabu). Ponadto Agencja wyraziła także zastrzeżenia do założeń analiz ekonomicznych. W szczególności uznano, że szacunki dotyczące wykorzystania technologii nie zostały odpowiednio poparte danymi, a konstrukcja zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka nie została należycie uzasadniona (RSA, ang. <i>risk sharing agreement</i>).

Wykaz skrótów: AMM, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (fr. *autorisation de mise sur le marché*); ASMR, dodatkowa korzyść terapeutyczna (fr. *Amélioration du Service Médical Rendu*); ATO, atogepant; CGRP, peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego; CIMP, *Comision Interministerial de Precios de los Medicamentos*; HTA, ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*); HSE, *Health Service Executive*; IQWiG, *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*; NHS, *National Health Service*; PAS, *Patient Access Scheme*; PLC, placebo; SMR, korzyść terapeutyczna (fr. *Service Médical Rendu*).

8. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 30. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany		Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			Migrena przewlekła	Migrena epizodyczna		
Austria	TAK	NIE				
Belgia	TAK	TAK				
Bulgaria	NIE	NIE				
Chorwacja	TAK	TAK				
Cypr	TAK	TAK				
Republika Czeska	TAK	TAK				
Dania	TAK	TAK				
Estonia	TAK	TAK				
Finlandia	TAK	TAK				
Francja	TAK	NIE				
Grecja	TAK	TAK				
Hiszpania	TAK	TAK				
Holandia	TAK	TAK				
Irlandia	TAK	TAK				
Islandia	TAK	TAK				

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany		Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
			Migrena przewlekła	Migrena epizodyczna		
Liechtenstein	TAK	TAK				
Litwa	TAK	TAK				
Luksemburg	TAK	TAK				
Łotwa	TAK	TAK				
Malta	NIE	NIE				
Niemcy	TAK	TAK				
Norwegia	TAK	TAK				
Portugalia	TAK	TAK				
Rumunia	NIE	NIE				
Słowacja	TAK	TAK				
Słowenia	TAK	TAK				
Szwajcaria	TAK	TAK				
Szwecja	TAK	TAK				
Węgry	NIE	TAK				
Włochy	TAK	TAK				

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Aquipta (atogepant) jest refundowany w leczeniu migreny przewlekłej w 25 spośród 30 wskazanych państw UE i EFTA (stan na 27.07.2026 r.).



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

9. Uwagi dodatkowe

Ze względu na dodatkową prośbę Ministra Zdrowia dotyczącą oceny precyzyjności proponowanego wskazania refundacyjnego, identyfikacji ewentualnych wątpliwości interpretacyjnych oraz oceny zasadności jego doprecyzowania, w szczególności w zakresie wymogów dotyczących kwalifikacji personelu odpowiedzialnego za rozpoznanie, inicjację i monitorowanie leczenia w warunkach obowiązującej organizacji systemu opieki zdrowotnej, ankietowanym ekspertom zadano dodatkowe pytania w tym zakresie.

Wątpliwości dotyczące zasadności objęcia produktu leczniczego AQUIPTA refundacją w kategorii leku dostępnego w aptece na receptę zostały zgłoszone przez Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie neurologii na wcześniejszym etapie procedowania wniosku złożonego przez firmę Abbvie Sp. z o.o. KK wskazał, że pozostałe terapie stosowane na porównywalnym etapie profilaktycznego leczenia migreny przewlekłej, tj. toksyna botulinowa typu A (BTX), erenumab (ERE), fremanezumab (FRE) i eptinezumab (EPTI), są finansowane w ramach programu lekowego B.133 „Profilaktyczne leczenie chorych na migrenę przewlekłą (ICD-10: G43)”. Objęcie równoważnych terapii stosowanych w tym samym wskazaniu różnymi kategoriami dostępności refundacyjnej może w szczególnych sytuacjach prowadzić do wyboru leczenia ze względu na łatwość dostępu, a nie wyłącznie przesłanki medyczne.

Podobną opinię wyrazili ankietowani przez Agencję eksperci. Większość z nich (4 z 5) wskazała, że wybór terapii może zależeć od kategorii dostępności refundacyjnej. Refundacja apteczna zapewniałaby łatwiejszy dostęp do leczenia, w związku z czym ATO mógłby być wybierany przed terapiami dostępnymi w ramach PL B.133.

W odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca wskazał, że porównywalne miejsce terapii w postępowaniu klinicznym nie przesądza o konieczności zastosowania jednolitego modelu finansowania. W jego ocenie za refundacją apteczną produktu AQUIPTA przemawiają doustna droga podania, możliwość samodzielnego stosowania leku przez pacjenta w warunkach domowych oraz brak konieczności przeprowadzania procedury podania leku lub zapewnienia bezpośredniego nadzoru personelu medycznego przy kolejnych dawkach. Jednocześnie wnioskodawca zaproponował, aby rozpoznanie migreny przewlekłej, potwierdzenie spełnienia kryteriów refundacyjnych i rozpoczęcie terapii pozostawały w kompetencji lekarza specjalisty w dziedzinie neurologii. Po specjalistycznej kwalifikacji i pierwszej ocenie odpowiedzi na leczenie dalsza ordynacja oraz okresowe monitorowanie mogłyby być prowadzone przez lekarza POZ, pod warunkiem posiadania aktualnej dokumentacji przekazanej przez neurologa, obejmującej m.in. rozpoznanie, datę rozpoczęcia leczenia, wartości wyjściowe liczby dni z bólem głowy i wyniku w skali MIDAS oraz kryteria kontynuacji i zakończenia terapii. W przypadku wątpliwości dotyczących skuteczności, bezpieczeństwa lub zmiany stanu klinicznego pacjent powinien zostać ponownie skierowany na konsultację neurologiczną.

Wszyscy eksperci ankietowani w trakcie prac nad AWA wskazali, że rozpoznanie migreny przewlekłej i decyzja o rozpoczęciu leczenia ATO powinny należeć do kompetencji lekarza neurologa. Zdaniem trzech ekspertów również monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii oraz podejmowanie decyzji o kontynuacji, czasowym przerwaniu lub zakończeniu powinno pozostawać w kompetencjach neurologa. Dwóch ekspertów wskazało na możliwość monitorowania i kontynuacji leczenia przez lekarza POZ, pod warunkiem wyraźnego upoważnienia przez neurologa prowadzącego.

Jeden z ekspertów zwrócił uwagę, że realizacja proponowanych zasad refundacji ATO może być niemożliwa bez utworzenia szybkiej ścieżki rejestracji do poradni ambulatoryjnej opieki specjalistycznej dla pacjentów korzystających ze świadczeń finansowanych przez NFZ. Ekspert wskazał, że czas oczekiwania na wizytę kontrolną u neurologa w ramach AOS wynosi obecnie od 6 do 12 miesięcy. W jego ocenie brak systemowego zapewnienia możliwości odbywania wizyt kontrolnych co 12 tygodni może uniemożliwić terminową ocenę skuteczności leczenia, od której uzależniona jest kontynuacja terapii.

Na potencjalne trudności w zakresie monitorowania leczenia w warunkach obowiązującej organizacji systemu opieki zdrowotnej wskazał również inny z ankietowanych ekspertów. Wskazał on, że nie zna obecnie rozwiązania pozwalającego skutecznie monitorować ATO określone w proponowanym wskazaniu refundacyjnym (refundacja apteczna), zasugerował potencjalnie możliwe wykorzystanie w tym celu IKP (Internetowe Konto Pacjenta).

Jeden z ekspertów wskazał wątpliwości interpretacyjne i przedstawił proponowane uzupełnienia. Wskazał, że kryterium kontynuacji: „poprawa jakości życia mierzona skalą MIDAS” nie precyzuje wielkości zmiany i zaproponował doprecyzowanie: „poprawa o co najmniej 5 punktów lub przejście do niższej klasy niepełnosprawności”. Ekspert wskazał, że definicja nietolerancji nie jest ustandaryzowana oraz zaproponował dodanie klauzuli: „nietolerancja potwierdzona w dokumentacji medycznej, definiowana jako konieczność przerwania terapii z powodu działań niepożądanych”. Ekspert zwrócił także uwagę na klinicznie rygorystyczny wymóg stosowania topiramatu, wskazując, że wielu pacjentów z powodu jego nietolerancji przerywa leczenie przy

niższych dawkach niż określone we wskazaniu refundacyjnym. Jednocześnie zaznaczył, że klauzula dotycząca nietolerancji odpowiednio adresuje ten problem.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza ekonomiczna, Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą, HTA Consulting, Wersja 2.0, Kraków, Kwiecień 2026.
Analiza kliniczna (AKL)	Analiza kliniczna, Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą, HTA Consulting, Wersja 2.0, Kraków, Kwiecień 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza problemu decyzyjnego, Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą, HTA Consulting, Wersja 2.0, Kraków, Sierpień 2026.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Analiza wpływu na budżet, Atogepant (Aquipta) w leczeniu profilaktycznym pacjentów chorych na migrenę przewlekłą, HTA Consulting, Wersja 2.0, Kraków, Kwiecień 2026.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Pismo przewodnie do uzupełnienia analiz HTA, Sprawa PLR.4500.732.2026, AbbVie Sp. z o.o., Warszawa 07.09.2026 r.

Badania pierwotne i wtórne

Argyriou 2022	Argyriou AA. et al., A systematic review with expert opinion on the role of gepants for the preventive and abortive treatment of migraine. <i>Expert Rev Neurother.</i> 2022 Jun;22(6):469-488.
Ashina 2025	Ashina S. et al., Long-term safety, efficacy and functional outcomes of atogepant for the preventive treatment of migraine. <i>Cephalalgia.</i> 2025 Aug;45(8):3331024251365206, https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024251365206
Bigal 2015	Bigal ME et al., Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. <i>Lancet Neurol.</i> 2015 Nov;14(11):1091-100.
Christofilos 2025	Christofilos SI. et al., Repurposed versus disease-specific medicinals for the prophylaxis of migraine: an updated systematic review. <i>Pain Manag.</i> 2025 Jul;15(7):425-439,
DELIVER (Ashina 2022)	Ashina M. et al., Safety and efficacy of eptinezumab for migraine prevention in patients with two-to-four previous preventive treatment failures (DELIVER): a multi-arm, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2022 Jul;21(7):597-607.
DELIVER (Ashina 2023)	Ashina M. et al., Efficacy and safety of eptinezumab for migraine prevention in patients with prior preventive treatment failures: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled DELIVER study. <i>Cephalalgia.</i> 2023 May;43(5):3331024231170807, https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024231170807 .
DELIVER (Ashina 2024)	Ashina M. et al., Responder rates with eptinezumab over 24 weeks in patients with prior preventive migraine treatment failures: post hoc analysis of the DELIVER randomized clinical trial. <i>Eur J Neurol.</i> 2024 Feb;31(2):e16131. doi: 10.1111/ene.16131. Epub 2023 Nov 13, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11235785/pdf/ENE-31-e16131.pdf
Dodick 2019	Dodick DW et al., Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. <i>Cephalalgia.</i> 2019 Aug;39(9):1075-1085, https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0333102419858355
GIANT (Barbanti 2025)	Barbanti P. et al., GIANT: a prospective, multicenter, real-world study on the effectiveness, safety, and tolerability of atogepant in migraine patients with multiple therapeutic failures. <i>J Headache Pain.</i> 2025 May 19;26(1):122, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12090485/pdf/10194_2025_Article_2068.pdf
GIANT-2 (Barbanti 2026)	Barbanti P. et al., Responders and super-responders to atogepant after 24 weeks of treatment in migraine: real-world evidence from the GIANT-2 study. <i>J Headache Pain.</i> 2026 Jan 31;27(1):68, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12961774/pdf/10194_2026_Article_2277.pdf
HALO CM (Silberstein 2017)	Silberstein SD et al., Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 30;377(22):2113-2122, https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1709038
Hou 2024	Hou M. et al., Efficacy and safety of atogepant, a small molecule CGRP receptor antagonist, for the preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. <i>J Headache Pain.</i> 2024 Jul 19;25(1):116, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11264921/pdf/10194_2024_Article_1822.pdf
FOCUS (Ferrari 2019)	Ferrari MD et al., Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet.</i> 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040. Epub 2019 Aug 16. Erratum in: <i>Lancet.</i> 2024 Aug 31;404(10455):e3.
Ladhwani 2025	Ladhwani NK. et al., The role of Atogepant in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Neurol.</i> 2025 Sep 2;25(1):375, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12406345/pdf/12883_2025_Article_4394.pdf [data
Lopes 2024	Lopes LM. et al., Efficacy and Safety of Atogepant for Preventing Chronic and Episodic Migraines: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Curr Treat Options Neurol</i> 26(9):411-419.
Matsumori 2023	Matsumori Y. et al., Improved quality of life with fremanezumab in Japanese and Korean patients with episodic and chronic migraine: Results of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group clinical trials. <i>Headache.</i> 2023 Oct;63(9):1304-1313, https://headachejournal.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/head.14606

Medrea 2025	Medrea I. et al., Updated Canadian Headache Society Migraine Prevention Guideline with Systematic Review and Meta-analysis. Can J Neurol Sci. 2024 Nov 7;1-23, https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/34704719E8C0A1ADBEF030D6176036FF/S0317167124002853a.pdf/updated-canadian-headache-society-migraine-prevention-guideline-with-systematic-review-and-meta-analysis.pdf
Muñoz-Vendrell 2025	Muñoz-Vendrell A. et al., 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. 2025 Nov 28;27(1):2, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12764079/pdf/10194_2025_Article_2239.pdf
Oliveira 2024	Oliveira R. et al., CGRP-targeted medication in chronic migraine - systematic review. J Headache Pain. 2024 Apr 5;25(1):51, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10996229/pdf/10194_2024_Article_1753.pdf
PROGRESS (Gottschalk 2024)	Gottschalk C. et al., Effect of preventive treatment with atogepant on quality of life, daily functioning, and headache impact across the spectrum of migraine: Findings from three double-blind, randomized, phase 3 trials. Cephalalgia. 2024 Dec;44(12):3331024241300305, https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024241300305
PROGRESS (Pozo-Rosich 2023)	Pozo-Rosich P. et al., Atogepant for the preventive treatment of chronic migraine (PROGRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Sep 2;402(10404):775-785. Erratum in: Lancet. 2023 Sep 2;402(10404):774., https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2823%2901812-3 Erratum in: Lancet. 2023 Oct 14;402(10410):1328, https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2823%2902236-5
PROGRESS (NCT03855137)	Efficacy, Safety, and Tolerability of Atogepant for the Prevention of Chronic Migraine, ClinicalTrials ID: NCT03855137, https://clinicaltrials.gov/study/NCT03855137
PREEMPT I (Aurora 2010)	Aurora SK. et al., Onabotulinumtoxin A for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. Cephalalgia 30(7):793–803.
PREEMPT II (Diener 2010)	Diener HC et al., PREEMPT 2 Chronic Migraine Study Group. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. Cephalalgia. 2010 Jul;30(7):804-14, https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/0333102410364677
PROMISE-2 (Lipton 2020)	Lipton RB et al., Efficacy and safety of eptinezumab in patients with chronic migraine: PROMISE-2. Neurology. 2020 Mar 31;94(13):e1365-e1377, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7274916/pdf/NEUROLOGY2019981969.pdf Erratum in: Neurology. 2023 Aug 8;101(6):283, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10574813/pdf/WNL-2023-000073.pdf
Raja 2024	Raja A. et al., Atogepant for migraine prevention: a meta-analysis of safety and efficacy in adults. Front Neurol. 2024 Sep 27;15:1468961, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11466836/pdf/fneur-15-1468961.pdf Erratum in: Front Neurol. 2025 Apr 10;16:1577914, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12022412/pdf/fneur-16-1577914.pdf
Russo 2025	Russo A. et al., Effectiveness and tolerability of atogepant as preventive treatment in resistant individuals with chronic migraine: Six-month real-world evidence. Cephalalgia. 2025 Aug;45(8):3331024251370608, https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/03331024251370608
Sakai 2021	Sakai F et al., Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients. Headache. 2021 Jul;61(7):1092-1101, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8456899/pdf/HEAD-61-1092.pdf
Scuteri 2022	Scuteri D. et al., Real world considerations for newly approved CGRP receptor antagonists in migraine care. Expert Rev Neurother. 2022 Mar;22(3):221-230.
Shaukat 2025	Shaukat A. et al., The efficacy and safety of Atogepant for migraine prophylaxis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials". BMC Neurol. 2025 Aug 9;25(1):326, https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12335800/pdf/12883_2025_Article_4350.pdf
Tepper 2017	Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial, The Lancet Neurology, 2017; 16, 425-434.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AHS 2024	Charles AC, Digre KB, Goadsby PJ, Robbins MS, Hershey A. Calcitonin gene-related peptidetargeting therapies are a first-line option for the prevention ofmigraine: An American Headache Society position statementupdate. Headache. 2024;64:333-341. doi:10.1111/head.14692
CDA-AMC 2024	CADTH Reimbursement Recommendation Atogepant (Qulipta) Indication: For the prevention of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month, https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2024/SR0817_Final_Recommendation.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
CHS 2025	Medrea I, Cooper P, Lagman-Bartolome AM, et al. Updated Canadian Headache Society Migraine Prevention Guideline with Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques. 2025;52(3):450-472. doi:10.1017/cjn.2024.285
DGN-DMKG 2025	Diener H.-C., Förderreuther S., Kropp P., Reuter U. i wsp. Therapie der Migräneattacke und Prophylaxe der Migräne. S1-Leitlinie, AWMF-Registernummer 030/057, Version 7.1. Deutsche Gesellschaft für Neurologie, Deutsche Migräne- und Kopfschmerzgesellschaft; 2025.
G-BA 2025	Gemeinsame Bundesausschuss, Atogepant (Migräneprophylaxe), https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7396/2025-08-21_AM-RL-XII_Atogepant_D-1158_BAnz.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
HAS 2023	Haute Autorité de Santé, atogépan AQUIPTA 10 mg et 60 mg, comprimé Primo-inscription, https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20443_AQUIPTA_PIC_INS_AvisDef_CT20443.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].

HSE 2026	Health Service Executive, Medicines Management Programme Managed Access Protocol – Medicines for the management of episodic and chronic migraine, https://assets.hse.ie/media/documents/Managed_Access_Protocol-Medicines_for_the_Management_of_Episodic_and_Chronic_Migraine.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
IHS 2024	Puleda F, Sacco S, Diener HC, Ashina M, Al-Khazali HM, et al. International Headache Society Global Practice Recommendations for Preventive Pharmacological Treatment of Migraine. Cephalalgia. 2024 Sep;44(9):3331024241269735.
Infarmed 2024	Infarmed, Relatório Público De Avaliação Aquipta (Atogepant), No tratamento profilático da enxaqueca em adultos que têm pelo menos 4 dias de enxaqueca por mês, e que tenham tido 3 ou mais falências terapêuticas prévias, https://www.infarmed.pt/documents/15786/3368817/Relat%C3%B3rio+de+avalia%C3%A7%C3%A3o+de+financiam+ento+p%C3%B3lico+de+Aquipta+%28atogepant%29/b4264e27-f050-c619-edde-b6c160d9d1cd?version=1.0 [data dostępu: 09.09.2026 r.].
IQWiG 2025	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Atogepant (Migräneprophylaxe), https://www.iqwig.de/download/a25-38_atogepant_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
MISAN 2024	Ministerio de Sanidad, ACUERDOS DE LA COMISION INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS Sesión 245 de 20 de marzo de 2024, https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/ACUERDOS_CIPM_245.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
MISAN 2026	Ministerio de Sanidad, ACUERDOS DE LA COMISION INTERMINISTERIAL DE PRECIOS DE LOS MEDICAMENTOS Sesión 266 de 28 de enero de 2026, https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/acuerdosNotasInformativas/docs/Acueros_CIPM_266.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
Medicinerådets 2026	Medicinerådets, Kronisk migræne, https://medicinraadet.dk/anbefalinger-og-vejledninger/behandlingsvejledninger-og-laegemiddelrekommendationer/kronisk-migraene [data dostępu: 09.09.2026 r.].
NCPE 2023	National Centre for Pharmacoeconomics, Atogepant (Aquipta®) for prophylaxis of episodic migraine. HTA ID: 23059, https://www.ncpe.ie/atogepant-aquipta-for-prophylaxis-of-episodic-migraine-hta-id-23059/ [data dostępu: 09.09.2026 r.].
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence. Headaches in over 12s: diagnosis and management. NICE Clinical Guideline CG150. London: NICE; 2012, aktualizacja: 3 czerwca 2025 r. www.nice.org.uk/guidance/cg150 [data dostępu: 08.09.2026 r.].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence, Atogepant for preventing migraine, https://www.nice.org.uk/guidance/ta973/resources/atogepant-for-preventing-migraine-pdf-82615848254917 [data dostępu: 09.09.2026 r.].
PBAC 2023	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, ATOGEPANT, Tablet 60 mg, Aquipta®, Allergan Australia Pty Ltd, https://www.pbs.gov.au/industry/pbac/psd/2023/07/atogepant-psd-july-2023.pdf?variant=3 [data dostępu: 09.09.2026 r.].
PTBG-PTN 2026	Boczarska-Jedynak M., Waliszewska-Prośół M., Rożniński J., Straburzyński M., Bott-Karol M., Nowaczewska M. i wsp. 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
SMC 2023	Scottish Medicines Consortium, atogepant tablets (Aquipta), Product update SMC2599, https://scottishmedicines.org.uk/media/7867/atogepant-aquipta-abb-final-sept-2023-for-website.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
TLV 2023	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, Aquipta (atogepant) Utvärderad indikation Profylaktisk behandling av patienter med kronisk migrän som efter optimerad behandling inte haft effekt av eller inte tolererat minst två olika profylaktiska läkemedelsbehandlingar, https://www.tlv.se/download/18.427beaed18c6243d24c2cefe/1702907171635/bes231214_aquipta_2452-2023_underlag.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.], https://www.tlv.se/download/18.d69295a18c629b976611439/1702630856252/bes231214_aquipta_2452-2023.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].
ZIN 2024	Zorginstituut Nederland, GVS advies atogepant (Aquipta®) bij therapieresistente chronische migraine, https://www.zorginstituutnederland.nl/site/binaries/site-content/collections/documents/2024/10/23/gvs-advies-atogepant-aquipta-voor-de-behandeling-van-migraine/Advies+-vergoed+atogepant+%28Aquipta%C2%AE%29+voor+de+behandeling+van+migraine.pdf [data dostępu: 09.09.2026 r.].

Pozostałe publikacje

AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/safety/fda-adverse-event-monitoring-system-aems [data dostępu: 30.09.2026 r.].
ChPL Aquipta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aquipta (data ostatniej aktualizacji: 02.07.2026 r.), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/aquipta-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 30.09.2026 r.].
Cutrer 2024	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
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 30.09.2026 r.].

Giacon 2026	Giacon M, Terrazzino S. Post-marketing safety of CGRP monoclonal antibodies and gepants: A systematic review of spontaneous reporting system data. <i>Headache</i> . 2026 May;66(5):1128-1147. doi: 10.1111/head.70081.
NIZP-PZH 2019	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 [data dostępu: 30.09.2026 r.].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2026 r. https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-16-wrzesnia-2026-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2026-r [data dostępu: 12.10.2026 r.].
Stępień 2024	Stępień A, Kozubski W, Roźniecki 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. <i>BÓL</i> 25(1):1–25.
Szczekliak 2024	Różniecki J., Bodzioch M. Bóle głowy <i>Interna Szczeklika - mały podręcznik 2023/24</i> 2024.
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [data dostępu: 30.09.2026 r.].
Wijeratne 2025	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. <i>Cell Reports Medicine</i> 6(10):102348; [data dostępu: 30.09.2026 r.].