



Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2019

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Wkład pracy

[REDACTED] – opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; uzasadnienie grupy limitowej; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych;

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów;

[REDACTED] – analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów.

Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

Dane kontaktowe

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zamawiający

Novartis Pharmaceuticals
Novartis Poland sp. z o.o.
Marynarska 15
02-674 Warszawa
Poland

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.1.1 Etiologia i patogeneza	10
2.1.2 Rozpoznanie	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	12
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	15
2.1.4.1 Chorobowość migreny	15
2.1.4.1.1 Migrena w Polsce	15
2.1.4.2 Chorobowość migreny przewlekłej	16
2.1.4.2.1 Migrena przewlekła w Polsce	22
2.1.4.3 Zapadalność na migrenę i migrenę przewlekłą	22
2.1.4.4 Współwystępowanie migreny oraz depresji	24
2.1.4.5 Obciążenie chorobą.....	25
2.1.5 12Aktualne postępowanie medyczne.....	27
2.1.5.1 Aktualne rekomendacje i wytyczne kliniczne leczenia migreny.....	30
2.1.5.2 Podsumowanie.....	35
2.2 Wybór populacji docelowej.....	36
3 Interwencja - (Aimovig®).....	37
3.1 Charakterystyka interwencji.....	37
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	37
3.1.2 Mechanizm działania	37
3.1.3 Zarejestrowane wskazania	38
3.1.4 Dawkowanie i sposób podania	38
3.1.5 Przeciwwskazania.....	38
3.1.6 Przedawkowanie	38
3.1.7 Działania niepożądane	38
3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii	39
3.1.9 Kompetencje personelu.....	39
3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	39
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	40
3.2.1 Warunki refundacji Erenumabu (Aimovig®)	40
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla Erenumabu (Aimovig®)	44

3.2.3	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	44
3.2.4	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	45
3.2.5	Refundowane technologie medyczne	49
4	Komparator	55
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora	55
4.1.1	Pogłębione uzasadnienie wyboru placebo jako komparatora	56
5	Efekty zdrowotne	67
6	Rodzaj i jakość dowodów	68
7	Podsumowanie	70
8	Aneks	71
8.1	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)	71
Spis rycin		72
Spis tabel		73
Piśmiennictwo		74

Skróty i akronimy

95%CI	95% przedział ufności, ang. <i>confidence interval</i>
AAFP	<i>American Academy of Family Physicians</i>
AAN	<i>American Academy of Neurology</i>
AHS	<i>American Headache Society</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AWMSG	<i>All Wales Medicines Strategy Group</i>
BASH	<i>British Association for the Study of Headache</i>
bd	Brak danych
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CFP	<i>Canadian Family Physician</i>
CGRP	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CM	Migrena przewlekła (ang. <i>chronic migraine</i>)
CNSF	<i>Canadian Neurological Sciences Federation</i>
DALY	Wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
DMKG	Akronim badania niem. German Deutsche Migräne und Kopfschmerz Gesellschaft
EAN	Europejska Akademia Neurologiczna (ang. <i>European Academy of Neurology</i>)
EFNS	<i>European Federation of Neurological Societies</i>
EM	Migrena epizodyczna (ang. <i>episodic migraine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
G-BA	<i>Gemeinsamer Bundesausschuss</i>
GHC	Akronim badania ang. <i>German Headache Consortium</i>
GNT-HIS	Akronim badania, ang. <i>German National Telephone Health Interview Survey</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICHD-I	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja I (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders</i>)
ICHD-II	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja II (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders II</i>)
ICHD-III	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja III (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders III</i>)
ICHD-III beta	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja III beta (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders III beta</i>)
JGP	Jednorodna Grupa Pacjentów
JSN	<i>Japanese Society of Neurology</i>

MAA	<i>Wniosek o dopuszczenie leku do obrotu (ang. Marketing Authorisation Application)</i>
MOH	Polekowy ból głowy (ang. <i>medication-overuse headache</i>)
n.d.	Nie dotyczy
NCPE	<i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NLPZ	Niesteroidowy lek przeciwzapalny
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PICO(S)	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PTBG	Polskie Towarzystwo Bólu Głowy
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
SFEMC	<i>French Society for the Study of Migraine Headache</i>
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
SISC	<i>Italian Society for the Study of Headaches</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
ZN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Celem niniejszej analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych erenumabu (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Migrena to powtarzający się, najczęściej jednostronny, pulsujący ból głowy o średnim lub wysokim nasileniu z towarzyszącymi objawami takimi jak nudności, wymioty czy światłowstręt. Ze względu na częstotliwość ataków migrenę można podzielić na epizodyczną oraz przewlekłą. Migrena przewlekła charakteryzuje się występowaniem bólu głowy co najmniej 15 dni w miesiącu przez dłużej niż trzy miesiące, a ponadto co najmniej 8 dni z bólem w miesiącu musi charakteryzować się migrenowym bólem.

Szacuje się, że migrena występuje średnio u 11,6% populacji światowej oraz średnio u 11,4% populacji europejskiej. Migrena dotyka kobiety niemal dwukrotnie częściej - występuje u 13,8% badanych kobiet w porównaniu do 6,9% mężczyzn. Migrena występuje częściej na terenach zurbanizowanych (11,2%) niż na terenach wiejskich (8,4%). Chorobowość i zapadalność migreny przewlekłej jest trudna do oszacowania z uwagi na różnice w metodyce i wykorzystywanej wersji wytycznych ICHD na przestrzeni lat. Według różnych szacunków migrena przewlekła występuje nawet u 5,1% populacji ogólnej. Jednak najczęściej występujące wartości zawierają się w przedziale od 0,9% do 2,1% populacji.

Pacjenci z migreną mają ponad dwukrotnie większe ryzyko rozwoju depresji (OR = 2,2; 95% CI: 2,0; 2,3) w porównaniu do populacji ogólnej. Ryzyko rozwoju depresji zwiększa się wraz ze wzrostem liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. Depresja występuje u 11% pacjentów z przewlekłą migreną. Szansa wystąpienia depresji w tej grupie pacjentów jest ponad 6 krotnie wyższa w porównaniu do osób bez migreny (OR = 6,4; 95% CI: 4,4; 9,3).

Migrena w większości przypadków jest schorzeniem przewlekłym. Występuje ze zmienną częstotliwością przez większość życia. Nie zagraża ona życiu pacjentów, jednak znacznie obniża jakość ich życia. W 2016 roku znalazła się na 6 miejscu pod względem najczęściej występujących schorzeń wywołujących niepełnosprawności na świecie. Za bólem krzyża, migrena jest drugą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności liczonej jako lata życia z niepełnosprawnością. Wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY) dla migreny wyniósł w 2016 ponad 45 mln, a w subpopulacji pacjentów w wieku 15-49 lat jest najczęstszą przyczyną niepełnosprawności.

Aktualne wytyczne postępowania w leczeniu doraźnym napadów migreny rekomendują zastosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub paracetamolu. W przypadku ich nieskuteczności należy zastosować tryptany w monoterapii lub w skojarzeniu z NLPZ. Jednak w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą zaleca się ograniczenie leczenia doraźnego na rzecz terapii profilaktycznej ze względu na duże ryzyko rozwinięcia się polekowego bólu głowy.

Leczenie profilaktyczne zalecane jest u pacjentów, którzy cierpią na znaczną liczbę ataków migrenowych w miesiącu. Profilaktyka jest wskazana również u pacjentów, którzy doznają mniejszej liczby napadów migrenowych, ale z bardzo silnym bólem głowy, a same ataki trwają 48-72 godzin. Leczenie zapobiegawcze należy również rozważyć gdy bóle głowy nie ustępują po zastosowaniu standardowego leczenia doraźnego lub występują przeciwwskazania albo nietolerancja takiego leczenia.

W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej polskie wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (amitryptylina). W profilaktyce migreny przewlekłej nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego takich jak propranolol czy metoprolol. Jako leczenie wspomagające można rozważyć zastosowanie ziółolecznictwa oraz suplementacji elektrolitów i witamin (głównie magnez, pirydoksyna,

ryboflawina). Ponadto można rozważyć stosowanie leczenia niefarmakologicznego takiego jak trening relaksacyjny, terapia behawioralno-poznawcza czy techniki neurostymulacyjne.

Najnowsze polskie wytyczne PTN 2019 wskazują na udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP w tym erenumabu stosowanego w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej.

Możliwość wykorzystania peptydów związanych z genem kalcytoniny (CGRP) została również uwzględniona przez najnowsze wytyczne AHS 2019, EHF 2019 oraz SIGN 2018. Wykazują one skuteczność i bezpieczeństwo względem placebo w profilaktyce migren epizodycznych i przewlekłych w trzeciej lub dalszej linii leczenia.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku w profilaktyce lub leczeniu migreny finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- metoprolol we wskazaniu: zapobieganie napadom migreny,
- propranolol we wskazaniu: leczenie i zapobieganie napadom migreny,
- ergotamina we wskazaniu: zapobieganie naczyniowym bólom głowy, w tym migrenowym,
- naproksen we wskazaniu: leczenie bólu głowy w tym migrenowego,
- ibuprofen we wskazaniu: leczenie bólu głowy w tym migrenowego.

W maju 2018 roku zarejestrowano w Europie erenumab (preparat Aimovig®) w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną w miesiącu. Wnioskowane wskazanie refundacyjne tj. profilaktyka migreny przewlekłej, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym jest węższe od wskazania rejestracyjnego.

Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. preparat leczniczy Aimovig® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

Wnioskowane warunki refundacji preparatu Aimovig® obejmują utworzenie nowego programu lekowego w ramach katalogu B (leki dostępne w ramach programu lekowego), przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto (poziom refundacji 100%, kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji, stosowanej po wykorzystaniu co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego jest placebo tj. brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby.

We wstępnym wyszukiwaniu odnaleziono jedno badanie randomizowane drugiej fazy, w którym skuteczność erenumabu była porównywana z placebo podczas 12-tygodniowej terapii. W badaniu wzięło udział 667 pacjentów. Dodatkowo odnaleziono wyniki z fazy przedłużonej powyższego badania, w której pacjenci przyjmowali erenumab przez 52 tygodnie.

Refundacja preparatu Aimovig® umożliwi pacjentom z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją na kontynuację leczenia profilaktycznego po wykorzystaniu obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych erenumabu (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej u pacjentów ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych na dzień złożenia wniosku kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania erenumabu w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego,
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych,
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*),
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych,
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego,
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych,
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych,
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Migrena w ramach Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (*ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) przyporządkowana została do grup: G43.0, G43.1, G43.2, G43.3, G43.8 oraz G43.9 - Tab. 1. Migrena to powtarzający się, najczęściej jednostronny, pulsujący ból głowy o średnim lub wysokim nasileniu z towarzyszącymi objawami takimi jak nudności, wymioty czy światłowstręt. Atak migrenowy może przebiegać w czterech etapach:

- faza wstępna, zwiastująca napad migreny występująca od kilku godzin do kilku dni przed fazą główną charakteryzująca się występującym u pacjentów zmęczeniem, rozdrażnieniem, trudnością z koncentracją, zmianą nastroju, nudnościami, nadwrażliwością na dźwięk lub sztywnością karku,
- faza aury występująca najczęściej od kilku do kilkudziesięciu minut przed bólem głowy i charakteryzuje się występującymi u pacjentów odwracalnymi symptomami neurologicznymi,
- faza główna podczas, której występują główne objawy takie jak ból głowy, nudności, wymioty, światłowstręt czy nadwrażliwość na dźwięki,
- faza *postdrome* występująca po fazie głównego bólu głowy, która może trwać od kilku godzin do kilku dni, a charakteryzuje się występującymi u pacjentów objawami takimi jak zmęczenie, osłabienie, zaburzenia funkcji poznawczych, zaburzenia nastroju, zawroty głowy, ból głowy lub objawy żołądkowo-jelitowe.

W czasie napadu migrenowego ból nasila się podczas wykonywania rutynowych czynności, negatywnie wpływając na jakość życia chorego. Dwie najczęściej występujące postaci tej choroby to migrena bez aury i migrena z aurą. Rzadziej występujące odmiany to stan migrenowy, migrenowy zawał mózgu, migrena siatkówkowa, okoporażna, miesięczkowa, psychiczna i brzuszna oraz migrena przewlekła. Ze względu na częstotliwość ataków migrenę można podzielić na epizodyczną oraz przewlekłą. **Migrena przewlekła charakteryzuje się występowaniem bólu głowy co najmniej 15 dni w miesiącu przez dłużej niż trzy miesiące, a ponadto co najmniej 8 dni z bólem w miesiącu musi charakteryzować się bólem migrenowym.** (ICHD-III, Charles 2013, Persico 2015)

Migrenie często towarzyszą inne choroby przewlekłe, a w szczególności psychiczne, takie jak depresja, niepokój czy zaburzenia snu. Obecność takich stanów psychicznych jest czynnikiem ryzyka przemiany migreny epizodycznej w postać przewlekłą. Ponadto występuje dwukierunkowe powiązanie pomiędzy ryzykiem występowania migreny oraz depresji - wystąpienie jednego zaburzenia zwiększa ryzyko wystąpienia drugiego zaburzenia. (Breslau 2003, Antonaci 2011, Ashina 2012)

Tab. 1. Klasyfikacja migreny wg ICD-10. (WHO ICD-10 2016)

ICD-10	G43.0 migrena bez aury (migrena prosta)
	G43.1 migrena z aurą (migrena klasyczna)
	G43.2 stan migrenowy
	G43.3 migrena powikłana
	G43.8 inne migreny
	G43.9 migrena, nieokreślona

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Migrena jest klinicznym przejawem wrodzonej skłonności do nadmiernego reagowania układu nerwowo-naczyniowego głowy na wystąpienie określonych bodźców wewnętrznych lub zewnętrznych. Sekwencja zjawisk patologicznych prowadzących do wystąpienia napadu migreny rozpoczyna się prawdopodobnie w korze płatów potylicznych (w migrenie z aurą), w których powoli rozprzestrzenia się fala depolaryzacji neuronalnej połączonej ze względnym niedokrwieniem, mogąca odpowiadać za aurę migrenową, oraz w pniu mózgu, głównie w jądrze szwu, miejscu sinawym i okółowodociągowej istocie szarej, nazywanych generatorem napadu migreny (w migrenie bez aury). Wtórnie dochodzi do pobudzenia włókien C nerwu trójdzielnego, antydromowego przewodzenia bodźców ze struktur neuronalnych do opon mózgu oraz uwolnienia neuroprzekaźników z zakończeń nerwowych, przede wszystkim peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, *ang. calcitonin gene-related peptide*) oraz substancji P. Następstwem tych zmian jest uwolnienie w ścianie naczyń krwionośnych mediatorów naczyniowych (amin biogennych) i mediatorów bólu (kinin) oraz pobudzenie miejscowych komórek tucznych, uwalniających silnie rozszerzającą naczynia histaminę. Ostatecznie następuje przesiąkanie osocza poza światło naczynia (zapalenie neurogenne) i zwrotne pobudzenie zakończeń włókien nerwu trójdzielnego. Zjawiska te są sprzężone zwrotnie i wzajemnie się napędzają do chwili wyczerpania miejscowych zapasów mediatorów naczyniowych i neuroprzekaźników bólu. Naczynia mózgowie unerwione przez nerw trójdzielny stają się nadwrażliwe, odbierając fale tętna jako bodźce bólowe. Pobudzenia bólowe są przewodzone ortodromowo z opon mózgowych i ścian naczyń do zwoju Gassera, jądra pasma śródmózgowiowego, wzgórza, a następnie do czuciowych ośrodków w korze mózgowej, gdzie są uświadamiane jako ból głowy. Ponadto w obrębie twarzy i głowy dochodzi do wtórnej sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej, odpowiedzialnej za wystąpienie allodynii. Pobudzenie struktur pnia mózgu wywołuje dodatkowe objawy wegetatywne (nudności i wymioty, nadwrażliwość na dźwięk, światło, zapachy). (Gajewski 2016)

Ataki migrenowe mogą być wywołane wieloma różnymi czynnikami. Do najczęściej wymienianych czynników mogących wywołać ból migrenowy zalicza się:

- stres,
- zaburzenia słuchowe,
- zmęczenie,
- post,

- zmiany hormonalne u kobiet.

Mniej powszechne czynniki, które mogą wywołać ból migrenowy obejmują:

- wysiłek fizyczny (ćwiczenia, rozciąganie),
- zaburzenia snu,
- wahania pogody,
- bodźce wzrokowe,
- bodźce węchowe,
- alkohol,
- niektóre pokarmy. (Peroutka 2014)

Pewne czynniki sprzyjają zaostrzeniu choroby i zwiększeniu częstotliwości ataków migreny tj. przejściu z formy epizodycznej do migreny chronicznej. Wśród nich wyróżnia się:

- nadużywanie leków przeciwmigrenowych,
- niewłaściwe leczenie ataków migrenowych,
- nadwagę,
- depresję,
- stresujące sytuacje życiowe. (May 2014)

Wykazano ponad dwukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia depresji wśród pacjentów cierpiących na migrenę w porównaniu do pacjentów bez migreny (OR = 2,2; 95% CI: 2,0; 2,3). (Antonaci 2011) Mechanizm wpływu wzajemnego zwiększania ryzyka wystąpienia powyższych schorzeń nie został wyjaśniony. Podejrzewa się, że jest to związane z poziomem transportera serotoniny, który między napadami jest obniżony u pacjentów z migreną, natomiast w trakcie ataku jest podwyższony. Obniżona dostępność serotonergiczna może predysponować do rozprzestrzeniającej się depresji. Inna hipoteza dotyczy powiązania migreny i depresji z konkretnym genotypem receptora dopaminy. Ponadto faza wstępna napadu migrenowego często charakteryzuje się objawami dopaminergicznymi, a związki antydopaminergiczne wykorzystywane są do leczenia migren. (Moschiano 2011)

2.1.2 Rozpoznanie

Kryteria diagnostyczne dla różnych typów migreny przedstawiono poniżej na podstawie aktualnej Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy wersja trzecia (ang. *The International Classification of Headache Disorders third edition*). (ICHD-III)

Aby zdiagnozować migrenę, u chorego musi wystąpić minimum 5 ataków, spełniających następujące kryteria:

1. ból głowy trwający od 4 do 72 godzin (nieleczony lub leczony nieskutecznie),
2. ból posiada przynajmniej dwie z czterech cech:
 - a. występuje po jednej ze stron,
 - b. jest pulsujący,
 - c. o średniej lub wysokiej intensywności,
 - d. pogarsza się podczas wykonywania rutynowych czynności fizycznych,
3. podczas bólu głowy występuje minimum jeden objaw z poniższych:
 - a. mdłości,

- b. wymioty,
 - c. światłowstręt,
 - d. nadwrażliwość na dźwięk,
4. powyższe objawy nie są związane z inną chorobą.

W przypadku występowania mniej niż 5 ataków w miesiącu można mówić o prawdopodobnej migrenie. U osób poniżej 18 roku życia ból głowy może trwać mniej niż 4 godziny, ale musi trwać więcej niż 2 godziny aby zdiagnozować migrenę. Ponadto u dzieci można obserwować ból obustronny.

Migrenę z aurą diagnozuje się, gdy u pacjenta wystąpiły minimum dwa ataki spełniające poniższe kryteria:

1. wystąpił jeden lub więcej w pełni odwracalny neurologiczny objaw aury taki jak:
 - a. zaburzenia wzroku,
 - b. zaburzenia czucia,
 - c. zaburzenia mowy,
 - d. zaburzenia ruchowe,
 - e. zaburzenia funkcji pnia mózgu,
 - f. zaburzenia funkcji siatkówki,
2. wystąpiły minimum trzy z poniższych cech:
 - a. minimum jeden z objawów aury o narastającej intensywności przez minimum 5 minut,
 - b. dwa bądź więcej symptomów następujących po sobie,
 - c. każdy z występujących objawów aury trwa od 5 do 60 minut,
 - d. minimum jeden objaw aury występujący jednostronnie,
 - e. minimum jeden objaw aury ma charakter wytwórczy,
 - f. aurze towarzyszy ból głowy lub następuje w ciągu 60 minut po objawach aury,
3. opis innej choroby wymienionej w ICHD-III nie odpowiada objawom.

Migrena epizodyczna występuje, gdy pacjent doświadcza mniej niż 15 dni z bólem głowy w miesiącu. Migrena przewlekła rozpoznawana jest, gdy przez ponad 3 miesiące u pacjenta przez minimum 15 dni w miesiącu występuje ból głowy, w tym co najmniej przez 8 dni ból głowy posiada cechy migrenowego bólu głowy.

Według badania ankietowego przeprowadzonego przez firmę GfK wśród 408 polskich pacjentów cierpiących na migrenę, u których migrenowy ból głowy występował co najmniej przez 4 dni w miesiącu, diagnozę najczęściej stawia lekarz neurolog (61% przypadków), a u pozostałych pacjentów diagnozę postawił lekarz pierwszego kontaktu (20%) lub specjalista od bólów głowy (15%). Zdiagnozowanie migreny najczęściej trwa krócej niż 6 miesięcy (41% pacjentów), jednak u dużej części pacjentów (39% pacjentów) postawienie diagnozy zajmuje więcej niż rok. (*My Migraine Voice*)

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Obraz kliniczny i przebieg naturalny

Migrena to zaburzenie nerwowo-naczyniowe, cechujące się charakterystycznymi objawami towarzyszącymi silnemu bólowi głowy trwającemu od 4 do 72 godzin, takimi jak nudności, wymioty, zawroty głowy oraz nadwrażliwość na dźwięk (fonofobia), światło (fotofobia), czy zapach (osmofobia). Opisaną powyżej fazę główną ataku migrenowego u części pacjentów poprzedzać może faza wstępna, która może rozpocząć się nawet kilka dni przed napadem

migrenowym. Podczas fazy wstępnej pacjenci cierpią z powodu takich objawów jak zmęczenie, zaburzenia nastroju (euforia, depresja, drażliwość), zwiększony apetyt, zaparcia, sztywność karku lub częste ziewanie. Po fazie wstępnej, u pacjentów cierpiących na migrenę z aurą, następuje faza tak zwanej aury. (Charles 2013, Burstein 2015, Bhaskar 2013, Rolka 2009)

Aura jest zbiorem symptomów neurologicznych, które występują zwykle przed bólem głowy, ale mogą trwać równocześnie z bólem lub po jego zakończeniu. Najczęstszym objawem są zaburzenia widzenia, które występują u 90% pacjentów cierpiących na migreny z aurą. Kolejnym częstym symptomem są zaburzenia czucia w postaci mrowienia lub drętwienia występującego zwykle po jednej stronie ciała, twarzy lub języka. Objawy aury często następują po sobie w kolejności, zaczynając od zaburzeń wzroku przez zaburzenia czucia do problemów z mową. U wielu pacjentów cierpiących na migreny z aurą, występują również napady migreny bez aury. Przed lub w trakcie występowania objawów aury, zmniejsza się przepływ krwi w obszarze kory mózgowej odpowiadającej obszarowi dotkniętemu zaburzeniami. Obniżenie przepływu krwi zwykle nie przekracza progu niedokrwienia i po kilku godzinach stopniowo w tym miejscu występuje przekrwienie, a przepływ krwi wraca do normy. (Gajewski 2016)

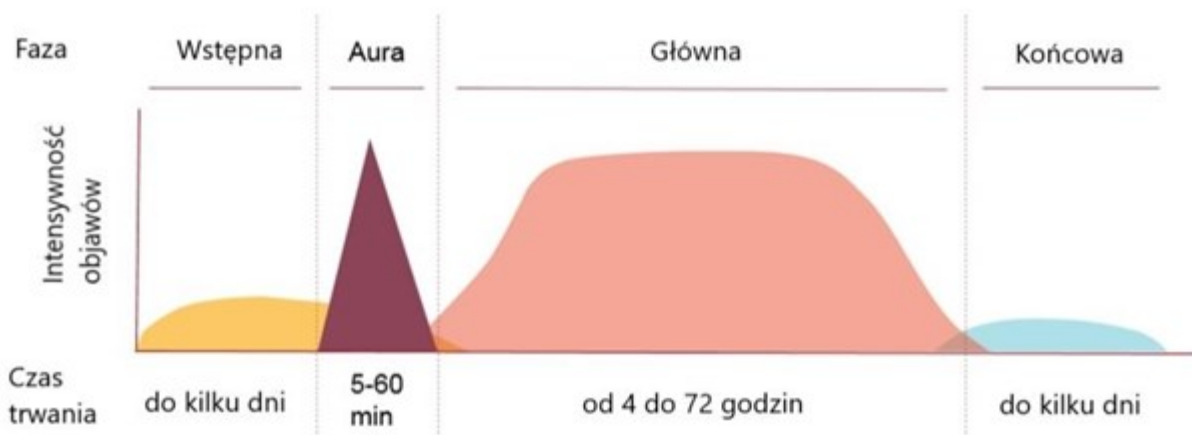
Po ustąpieniu objawów głównej fazy migreny u części pacjentów przez kilka do kilkudziesięciu godzin mogą utrzymywać się objawy takie jak zmęczenie, zawroty głowy, trudności poznawcze, zaburzenia nastroju, niewielki ból głowy, senność czy objawy żołądkowo-jelitowe. Na Ryc. 1 przedstawiono schematycznie poszczególne fazy napadu migreny wraz z czasem ich trwania i intensywnością objawów. (Charles 2013, Burstein 2015, Bhaskar 2013, Gajewski 2016)

Migrenę przewlekłą (dawniej określaną, jako migrena transformowana) rozpoznaje się u pacjenta mającego ból głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez 3 (lub więcej) kolejne miesiące, jeżeli przynajmniej przez 8 dni w każdym miesiącu ból głowy spełnia kryteria bólu migrenowego. (Gajewski 2016)

Średnia długość napadu wśród pacjentów z migreną przewlekłą wynosi 24,1 oraz 65,1 godzin w przypadku pacjentów odpowiednio leczonych i nieleczonych. Powyższe wartości są znacząco ($p < 0,0001$) wyższe od czasu trwania napadu u pacjentów z migreną epizodyczną, które wynoszą odpowiednio 12,8 i 38,8 godzin. Ponadto pacjenci z migreną przewlekłą doznają bólu o większej intensywności, częściej występuje u nich depresja i wymagają częstszych wizyt u neurologa w porównaniu do osób z migreną epizodyczną. (Katsarava 2012)

Pacjenci chorzy na migrenę epizodyczną lub przewlekłą, którzy przeszli co najmniej dwie linie wcześniejszego leczenia profilaktycznego, często cierpią również z powodu innych chorób takich jak: bezsenność (25% pacjentów), depresja (22%), zaburzenia lękowe (20%), nadciśnienie (19%), alergie (17%), nadwaga (17%), przewlekły ból pleców (16%), podwyższony cholesterol (15%), inny przewlekły ból (13%), przewlekłe choroby żołądkowo-jelitowe (11%) czy choroby sercowo-naczyniowe (10%). Dodatkowo spędzają miesięcznie średnio 13 godzin w odosobnieniu i/lub w zaciemnionym pomieszczeniu. (My Migraine Voice)

Ryc. 1. Poszczególne fazy napadu migrenowego, szacunkowy czas ich trwania oraz względna intensywność objawów. Przygotowano na podstawie: Charles 2013, Burstein 2015, Bhaskar 2013.



Powikłania

W wyniku niewłaściwego leczenia lub nadużywania środków przeciwmigrenowych możliwe jest rozwinięcie się chronicznego bólu głowy wywołanego nadużywaniem środków przeciwmigrenowych (MOH, ang. *Medication overuse headache*). MOH objawia się nasileniem bólu w wyniku podania środków przeciwbólowych. W związku z tym pacjent przyjmuje większą dawkę środków przeciwbólowych wywołując tym samym większy ból. Zwiększa się tym samym niepełnosprawność pacjenta i obniża jego jakość życia. (Westergaard 2016)

Pacjenci z migreną doznają zaburzeń psychicznych takich jak depresja czy niepokój zdecydowanie częściej niż pacjenci, którzy nie chorują na migrenę. W licznych publikacjach wykazano od niemal dwukrotnego do ponad czterokrotnego zwiększenia ryzyka wystąpienia depresji wśród pacjentów z migreną. Depresja występuje częściej tj. u około 20% pacjentów pacjentów, którzy przechodzili wcześniejsze nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego w porównaniu do 2% pacjentów, którzy nieprzechodzili wcześniejszego leczenia. (Antonaci 2011, My Migraine Voice)

Pacjenci, którzy wymagają leczenia profilaktycznego częściej doznają zaburzeń psychicznych takich jak depresja, niepokój czy zaburzenia snu w porównaniu do pacjentów, którzy przyjmują jedynie doraźne leczenie przeciwmigrenowe. Wśród pacjentów, którzy przeszli co najmniej 3 linie leczenia profilaktycznego depresję lub niepokój rozpoznaje się u około 33% pacjentów w porównaniu do 7 oraz 8% wśród osób bez napadów migrenowych. (Korolainen 2019)

Pacjenci z migreną, u których współwystępuje depresja doświadczają nie tylko bólu głowy związanego z napadem migreny, ale również problemów psychospołecznych takich jak trudności emocjonalne, zmniejszona witalność i napęd, ból, trudności w pracy, gorsze zdrowie psychiczne i fizyczne oraz problemy natury międzyludzkiej wywołane chorobą. (Kocwa-Karnaś 2018)

Wśród pacjentów z migreną przewlekłą obserwuje się również zwiększone ryzyko wystąpienia innych schorzeń takich jak: dolegliwości mięśniowo-szkieletowe, inne dolegliwości bólowe, nadciśnienie tętnicze, alergia, choroby układu pokarmowego, niedosłuch, zaburzenia lękowe, zaburzenia nastroju i kontroli impulsów. (PZH 2019)

Rokowania

Migrena w większości przypadków jest schorzeniem przewlekłym. Występuje ze zmienną częstotliwością przez większość życia. Migrena nie zagraża życiu pacjentów, ale znacznie obniża jakość ich życia. Niezbędne jest odpowiednie leczenie i profilaktyka. (PTBG 2011)

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Według szacunków na świecie w 2016 roku żyło 1,045 mld osób z migreną (chorobowość), natomiast migrenę rozpoznano u 110 mln osób (zapadalność). Szacuje się, że migrena jest jedną z głównych przyczyn największej liczby lat życia w niepełnosprawności na świecie (*Global Burden of Disease Study 2016a*). Wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY) dla migreny wyniósł w 2016 ponad 45 mln. (*Global Burden of Disease Study 2016b*)

2.1.4.1 Chorobowość migreny

Na podstawie przeglądu systematycznego uwzględniającego 302 badania, w których udział brało łącznie ponad 6,2 miliona pacjentów oszacowano, iż migrena występuje średnio u 11,6% populacji światowej oraz średnio u 11,4% populacji europejskiej. Migrena dotyka kobiety niemal dwukrotnie częściej - występuje u 13,8% badanych kobiet w porównaniu do 6,9% mężczyzn. Migrena występuje częściej na terenach zurbanizowanych (11,2%) niż na terenach wiejskich (8,4%). (Woldeamanuel 2017, PZH 2019)

2.1.4.1.1 Migrena w Polsce

Występowanie migreny w populacji polskiej obejmującej osoby dorosłe zostało ocenione w badaniu Stępień 2003. Diagnoza migreny została wykonana w oparciu o kryteria ICHD-I w populacji 2062 osób metodą bezpośrednią. Kryteria ICHD-I w pewnym stopniu różniły się od obowiązujących obecnie kryteriów ICHD-III, dlatego wyniki badania Stępień 2003 należy interpretować z ostrożnością (Tab. 4). Chorobowość migreny w badaniu wyniosła 8,5%. Autorzy badania sugerują występowanie migreny u 10% populacji polskiej z uwagi na brak oceny w badaniu migreny z bólem obustronnym. Większość chorych tj. 75% stanowiły kobiety. W badaniu Stępień 2003 największą grupę chorych stanowiły osoby powyżej 50 roku życia (Tab. 2), natomiast w innych odnalezionych badaniach w piątej dekadzie życia obserwowano już spadek chorobowości. Prawdopodobnie wynika to z metodyki badania Stępień 2003, w którym oceniano chorobowość w całym okresie życia respondenta. Napady migreny częściej niż 2 razy w miesiącu występują u 24% osób (Tab. 3).

Występowanie migreny oceniono również w grupie pacjentów poradni lekarza rodzinnego z Wrocławia (N = 925). Ból głowy był główną lub jedną z głównych przyczyn porady u 7,7% zgłaszających się pacjentów. Migrenę wg ICHD-II rozpoznano u 1,4% (n = 13) zgłaszających. (Krzyżak-Jankowicz 2015)

Tab. 2. Struktura wieku osób z migreną w badaniu Stępień 2003.

Grupa wiekowa, lata	Odsetek z migreną
15-29	10%
30-39	18%
40-49	24%
≥50	48%

Tab. 3. Częstość napadów migreny w badaniu Stępień 2003.

Częstość napadów migreny	Odsetek chorych
Rzadziej niż raz na 2 miesiące	8%
Raz na 2 miesiące	13%
Raz w miesiącu	27%
Dwa razy w miesiącu	27%
Częściej niż 2 razy w miesiącu	24%

2.1.4.2 Chorobowość migreny przewlekłej

Migrenę przewlekłą charakteryzuje występowanie częstych ataków bólu głowy tj. co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu w tym przynajmniej 8 dni z migrenowym bólem głowy. Odnalezione badania raportujące chorobowość migreny przewlekłej zamieszczono w Tab. 6. W badaniach migrenę przewlekłą diagnozowano w oparciu o charakterystykę bólów głowy (zgodnie z ICHD) oraz ich częstość. Jednak kryteria ICHD kilkakrotnie zmieniały się na przestrzeni lat. W pierwszej wersji wytycznych ICHD migrena przewlekła nie była wyróżniona. Jednostka ta pojawiła się w drugiej edycji ICHD. Do diagnozy migreny przewlekłej wg ICHD-II wymagano występowania ≥ 15 dni z migrenowym bólem głowy. Wymagania zmieniono w ICHD-III na występowanie ≥ 15 dni z bólem głowy z czego minimum 8 dni z cechami bólu migrenowego (Tab. 4).

Ponadto często autorzy badań do oceny charakteru bólu wykorzystywali ICHD, natomiast częstość występowania bólu nie zawsze spójnie z wybraną ICHD. Znaczenie wpływu kryteriów diagnozy migreny przewlekłej zbadano w badaniu Katsarava 2011. W badaniu tym porównano chorobowość migreny przewlekłej diagnozowanej wg trzech definicji w populacji badania GHC (Tab. 5). Wyniki badania Katsarava 2011 wskazują, że częstość i charakter bólów głowy określona w definicji ma kluczowy wpływ na chorobowość migreny przewlekłej.

Z uwagi na powyższe, odnalezione badania uszeregowano zgodnie z kryteriami diagnostycznymi migreny przewlekłej. Szarym kolorem oznaczono badania z bardziej restrykcyjnymi kryteriami (tj. co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym w miesiącu) oceny występowania migreny przewlekłej w odniesieniu do częstości i charakteru bólu głowy (Tab. 6). Chorobowość migreny przewlekłej w badaniach z mniej restrykcyjnymi kryteriami diagnozy wynosiła od 0,5% do 4,1%, natomiast w badaniach z bardziej restrykcyjnymi kryteriami diagnozy od 0% do 0,43%.

W przeglądzie systematycznym Katsarava 2012 uwzględniającym 12 badań, w których stosowano różne kryteria diagnostyczne raportowano chorobowość migreny przewlekłej na poziomie od 0% do 5,1%. Jednak najczęściej występujące wartości mieściły się w zakresie od 1,4% do 2,2% ogólnej populacji. Podobne wartości tj. od 0,9% do 2,1% przytoczono w raporcie przygotowanym przez Państwowy Zakład Higieny. (Katsarava 2012, PZH 2019)

W badaniu AMPP zidentyfikowana liczba chorych na migrenę przewlekłą pozwoliła na określenie chorobowości w zależności od płci i wieku. Chorobowość wśród kobiet jest znacznie większa niż u mężczyzn. Szczyt chorobowości kobiet przypada rozpoczyna się w drugiej i trwa aż do piątej dekady życia, a u mężczyzn szczyt przypada jedynie na piątą dekadę życia (Ryc. 2).

Tab. 4. Porównanie kryteriów klasyfikacji migreny i migreny przewlekłej.

Oznaczenie klasyfikacji	ICHD-I	ICHD-II	ICHD-III
Rok opublikowania	1988	2004	2018
Klasyfikacja migreny	1.1 Migrena bez aury 1.2 Migrena z aurą 1.3 Migrena oftalmoplegiczna 1.4 Migrena siatkówkowa 1.5 Zaburzenia dziecięce, które mogą być prekursorami lub mogą być związane z migreną 1.6 Komplikacje migreny 1.7 Zaburzenia migreny nie spełniające powyższych kryteriów rozpoznania	1.1 Migrena bez aury 1.2 Migrena z aurą 1.3 Zaburzenia dziecięce, które mogą być prekursorami migreny 1.4 Migrena siatkówkowa 1.5 Komplikacje migreny 1.5.1 Migrena przewlekła 1.6 Prawdopodobna migrena	1.1 Migrena bez aury 1.2 Migrena z aurą 1.3 Migrena przewlekła 1.4 Komplikacje migreny 1.5 Prawdopodobna migrena 1.6 Epizodyczne zaburzenia mogące być związane z migreną
Definicja migreny bez aury	Migrena bez aury (1.1) A. ≥ 5 napadów spełniających kryteria B-D, B. ból głowy trwający od 4 do 72 godzin (nieleczony lub leczony nieskutecznie), C. ból posiada przynajmniej dwie z czterech cech: -występuje po jednej ze stron, -jest pulsujący, -o średniej lub wysokiej intensywności, -pogarsza się przy wykonywaniu rutynowej aktywności fizycznej, D. podczas bólu głowy występuje minimum jeden objaw z poniższych: -nudności i/lub wymioty, -światłowstręt i/lub nadwrażliwość na dźwięk, E. brak chorób/zaburzeń mogących wywoływać bóle głowy.	Migrena bez aury (1.1) A. ≥ 5 napadów spełniających kryteria B-D, B. ból głowy trwający od 4 do 72 godzin (nieleczony lub leczony nieskutecznie), C. ból posiada przynajmniej dwie z czterech cech: -występuje po jednej ze stron, -jest pulsujący, -o średniej lub wysokiej intensywności, -pogarsza się przy wykonywaniu lub uniemożliwienie wykonywania rutynowej aktywności fizycznej, D. podczas bólu głowy występuje minimum jeden objaw z poniższych: -nudności i/lub wymioty, -światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięk, E. brak chorób/zaburzeń mogących wywoływać bóle głowy.	Migrena bez aury (1.1) A. ≥ 5 napadów spełniających kryteria B-D, B. ból głowy trwający od 4 do 72 godzin (nieleczony lub leczony nieskutecznie), C. ból posiada przynajmniej dwie z czterech cech: -występuje po jednej ze stron, -jest pulsujący, -o średniej lub wysokiej intensywności, -pogarsza się przy wykonywaniu lub uniemożliwienie wykonywania rutynowej aktywności fizycznej, D. podczas bólu głowy występuje minimum jeden objaw z poniższych: -nudności i/lub wymioty, -światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięk, E. brak możliwości lepszego dopasowania innej diagnozy wg ICHD-III beta.
Definicja migreny z aurą	Migrena z aurą (1.2) A. ≥ 2 napady spełniające kryteria B i C, B. ≥ 3 z poniższych: - ≥ 1 z odwracalnych objawów aury, - ≥ 1 z odwracalnych objawów aury rozwija się stopniowo przez więcej niż 4 minuty lub ≥ 2 odwracalne objawy pojawiają się sukcesywnie,	Migrena z aurą (1.2) A. ≥ 2 napady spełniające kryteria B i C, B. aura migrenowa spełniająca kryteria B i C dla form migreny z aurą 1.2.1-1.2.6, C. brak chorób/zaburzeń mogących wywoływać bóle głowy,	Migrena z aurą (1.2) A. ≥ 2 napady spełniające kryteria B i C, B. ≥ 1 z poniższych odwracalnych objawów aury: -zaburzenia wzroku, -zaburzenia czucia, -zaburzenia mowy, -zaburzenia ruchowe, -zaburzenia funkcji pnia mózgu, -zaburzenia funkcji siatkówki, C. ≥ 3 z poniższych cech:

Oznaczenie klasyfikacji	ICHD-I	ICHD-II	ICHD-III
	-objawy aury trwają nie więcej niż 60 minut (jeśli kilka objawów czas jest odpowiednio zwiększany), -ból głowy pojawia się przed aurą, w czasie aury lub do 60 minut po aurze, C. Brak chorób/zaburzeń mogących wywoływać bóle głowy.		-minimum jeden z objawów aury narastający przez minimum 5 minut, -dwa lub więcej symptomów następujących po sobie, -każdy z objawów aury trwa od 5 do 60 minut, -minimum jeden objaw występujący jednostronnie, - minimum jeden objaw ma charakter wytwórczy, -aurze towarzyszy ból głowy lub następuje w ciągu 60 minut po objawach aury, D. opis innej choroby wymienionej w ICHD-III nie odpowiada objawom
Definicja migreny przewlekłej	Brak wyróżnionej migreny przewlekłej.	Migrenowe bóle głowy przez ≥ 15 dni w miesiącu przez >3 miesiące bez współistnienia nadużywania leków. Definicja bóli: A. ból spełniający kryteria C i D dla migreny 1.1, B. ból nie związany z żadną inną chorobą.	Bóle głowy występujące przez ≥ 15 dni w miesiącu od >3 miesięcy spełniające kryteria B i C. Kryterium B: pacjent z 5 napadami spełniającymi kryteria rozpoznania migreny bez aury (kryteria B-D) i/lub kryteria dla migreny z aurą (kryteria B i C). Kryterium C: ≥ 8 dni z bólem głowy w miesiącu w okresie >3 miesięcy spełniających kryteria C i D dla migreny bez aury lub kryteria B i C dla migreny z aurą lub określone przez pacjenta jako migrenowe i łagodzone przez tryptany lub ergotaminę.

Tab. 5. Porównanie chorobowości migreny przewlekłej w populacji badania GHC (N = 9350) diagnozowanej według 3 kryteriów (Katsarava 2011).

Oznaczenie	Definicja	Chorobowość
CM_I	Migrena wg ICHD-II w wywiadzie; ≥ 15 dni z bólem głowy z czego $\geq 50\%$ z cechami migreny lub prawdopodobnej migreny wg ICHD-II	0,4% (0,27-0,52%), n = 37
CM_II	Migrena wg ICHD-II w wywiadzie; ≥ 15 dni z bólem głowy z czego ≥ 8 z cechami migreny lub prawdopodobnej migreny wg ICHD-II	0,5% (0,34-0,62%), n = 45
CM_III	Migrena wg ICHD-II w wywiadzie; ≥ 15 dni z bólem głowy	2,0% (1,7-2,2%), n = 185

Tab. 6. Chorobowość migreny przewlekłej.

Nazwa badania	Wiek	N	Kraj	Odsetek z migreną przewlekłą	95%CI	MOH	Okres czasu*	Kryteria	Metoda zbierania danych
ICHD-I									
Scher 1998	18-65. r.ż.	13 343	USA	1,3%	1,1-1,5%	bd	rok	ICHD-I: migrena; CM: ≥ 180 dni z bólem głowy w roku (Silberstein 1996)	Wspomagany komputerowo wywiad telefoniczny
Bigal 2006	≥ 18 . r.ż.	30 849	USA	1,3%	1,2-1,4%	bd	rok	ICHD-I: migrena; CM: ≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu, 12+ migren w ostatnim roku	Wspomagany komputerowo wywiad telefoniczny
Castillo 1999	≥ 14 . r.ż.	1 883	Hiszpania	2,4% (14 pacjentów nadużywało leków przeciwbólowych, 1,65% po ich wyłączeniu)	1,7-3,1%	Raportowane nadużywanie leków	bd	ICHD-I: migrena; CM: ≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu (Silberstein 1994)	Przesłany kwestionariusz oraz badanie przedmiotowe
Prencipe 2001	≥ 65 . r.ż.	833	Włochy	1,6% (69,2% raportowało nadużywanie leków; 0,48% po wyłączeniu tych pacjentów)	0,7-2,5%	Raportowane nadużywanie leków	Rok	ICHD-I: migrena; CM: ≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu (Silberstein 1996)	Wywiad osobisty
Head-HUNT	≥ 20 . r.ż.	51 383	Norwegia	0,7%	0,6-0,8%	bd	Rok	ICHD-I: migrena; CM: ≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu	Przesłany kwestionariusz
GRIM2000	≥ 15 . r.ż.	10 585	Francja	0,9% (2,1% z uwzględnieniem pacjentów z prawdopodobną migreną przewlekłą)	1,9-2,4%	bd	bd	ICHD-I: migrena lub zaburzenia migrenowe, CM: codzienne bóle głowy	Wywiad osobisty
Gobel 1994	≥ 18 . r.ż.	4 061	Niemcy	0,1%	0,0-0,1%	bd	Całe życie respondenta	ICHD-I: migrena lub zaburzenia migrenowe; CM: ≥ 15 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu	Przesłany kwestionariusz

Nazwa badania	Wiek	N	Kraj	Odsetek z migreną przewlekłą	95%CI	MOH	Okres czasu*	Kryteria	Metoda zbierania danych
DNCPR-B	25-64. r.ż.	740	Dania	0,0%	0,0-0,0%	bd	Rok	ICHD-I: migrena lub zaburzenia migrenowe; CM: ≥180 dni z migrenowym bólem głowy w roku	Wywiad osobisty
Lyngberg 2005	25-64. r.ż.	207	Dania	0,0%	bd	bd	Rok	ICHD-I: migrena lub zaburzenia migrenowe; CM: ≥180 dni z migrenowym bólem głowy w roku	Wywiad osobisty
ICHD-II									
AMPP	≥12. r.ż.	162 756	USA	0,91%	bd	z MOH	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu przez ≥3 miesiące	Przesłany kwestionariusz
GRIM2005	≥18. r.ż.	10 032	Francja	4,1%	bd	bd	bd	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu przez ≥3 miesiące	Wywiad osobisty
GHC	18-65. r.ż.	9 944	Niemcy	1,8%	bd	bd	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu przez ≥3 miesiące	Przesłany kwestionariusz lub wywiad telefoniczny
Ayzenberg 2012	18-65. r.ż.	2 025	Rosja	2,00%	bd	Bez MOH	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu	Wywiad bezpośredni w domu respondenta
Second head-HUNT	≥20. r.ż.	39 690	Norwegia	0,50%	0,42-0,56%	Bez MOH	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu	Przesłany kwestionariusz
Katsarava 2009	≥16. r.ż.	1 145	Gruzja	1,40%	0,7-2,1%	Bez MOH	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy w miesiącu	Wywiad bezpośredni w domu respondenta
GNT-HIS	≥18. r.ż.	7 236	Niemcy	1,30%	bd	bd	Rok	ICHD-II: migrena; CM: >10 dni z bólem głowy w ostatnich 4 tygodniach	Wspomagany komputerowo wywiad telefoniczny
Ertas 2012	18-65. r.ż.	5 323	Turcja	0,43% (1,77% z uwzględnieniem pacjentów z MOH)	bd	Bez MOH	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy (min 8 migrenowych bóli głowy) w miesiącu przez ≥3 miesiące	Wywiad osobisty
Schwaiger 2009	55-94. r.ż.	574	Włochy	<0,2%	bd	bd	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu przez ≥3 miesiące	Wywiad osobisty
Ferrante 2012	≥18. r.ż.	904	Włochy	0,22%	0-0,5%	bd	Rok	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu przez ≥3 miesiące	Wywiad osobisty

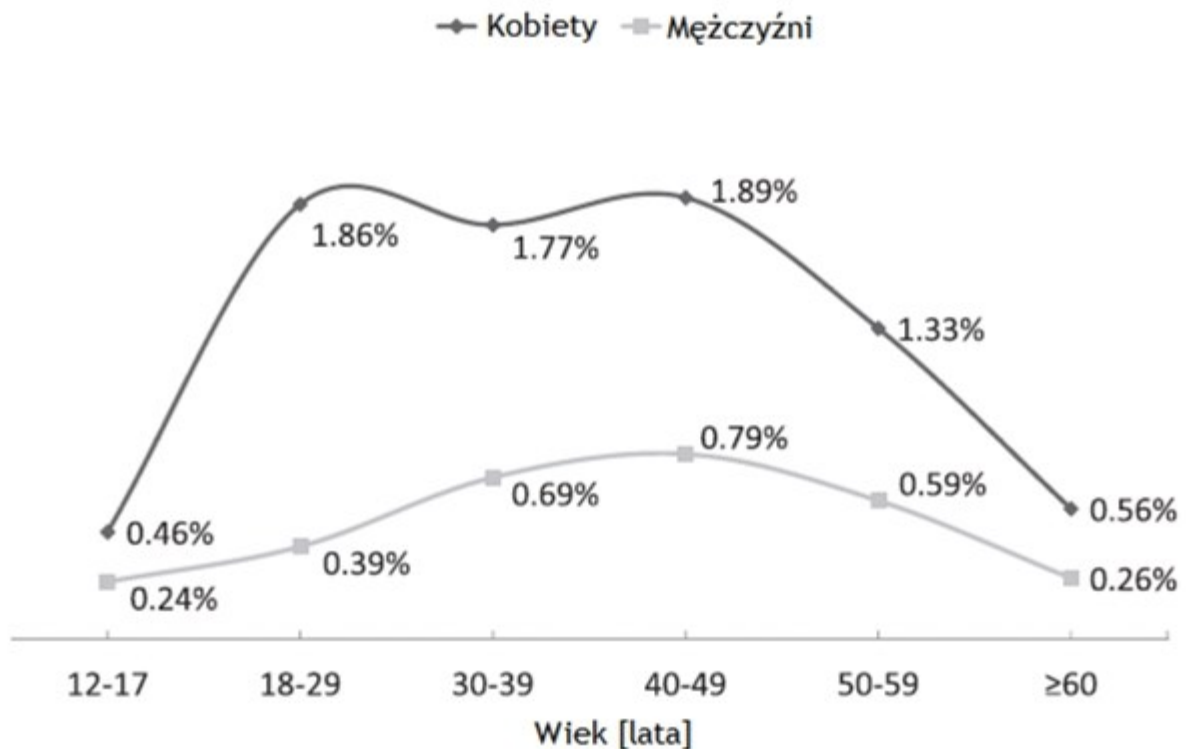
Nazwa badania	Wiek	N	Kraj	Odsetek z migreną przewlekłą	95%CI	MOH	Okres czasu*	Kryteria	Metoda zbierania danych
DMKG	35-75. r.ż.	7 417	Niemcy	0,09% (0,22% z pacjentami z MOH; 0,34% dodatkowym uwzględnieniem pacjentów z prawdopodobną migrena przewlekłą;)	0,1-0,35%	Bez MOH	6 miesięcy	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu przez ≥3 miesiące	Wywiad osobisty
ICHD-III**									
Ashina 2015	25-65. r.ż.	797	Dania	0,0%	bd	bd	Rok	ICHD-III beta	Wywiad osobisty lub wywiad telefoniczny

Szarym kolorem oznaczono badania z bardziej restrykcyjnymi kryteriami oceny występowania migreny przewlekłej; r.ż. - rok życia.

* jeśli w badaniu dostępna była chorobowość roczna i dożywnotnia w tabeli zamieszczono wartość dla chorobowości rocznej

** wersja beta ICHD-III

Ryc. 2. Chorobowość migreny przewlekłej według wieku w badaniu AMPP.



2.1.4.2.1 Migrena przewlekła w Polsce

Nie odnaleziono żadnego badania raportującego chorobowość migreny przewlekłej w ogólnej populacji polskiej. Dostępne są dane dotyczące odsetka pacjentów z migreną przewlekłą wśród pacjentów poradni bólu głowy. (Karbowniczek 2011)

W badaniu Karbowniczek 2011 oceniono występowanie przewlekłego bólu głowy spełniającego kryteria bólu głowy występującego przez ≥ 15 dni w miesiącu przez co najmniej 3 miesiące. Spośród 1154 pacjentów poradni bólu głowy 185 pacjentów miało zdiagnozowane przewlekłe bóle głowy. Kryterium ICHD-II dla migreny spełniło 91 pacjentów (49% pacjentów z przewlekłym bólem głowy). Pacjenci z migreną przewlekłą stanowili 7,9% pacjentów poradni bólu głowy. Średnia wieku pacjentów z migreną przewlekłą wyniosła 47 lat (± 12 lat), a 80% pacjentów stanowiły kobiety. Ból głowy jako umiarkowany lub ciężki określiło odpowiednio 22% i 59% pacjentów z migreną przewlekłą. (Karbowniczek 2011)

2.1.4.3 Zapadalność na migrenę i migrenę przewlekłą

Wyniki odnalezionych badań zapadalności na migrenę są trudne do porównania z uwagi na różnice w metodyce i wykorzystywanej wersji wytycznych ICHD. Badania podają wartości skumulowanej zapadalności dla różnych okresów obserwacji (Tab. 7).

Zapadalność roczna na migrenę przewlekłą została oszacowana na 0,066% z wykluczeniem chorych z bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków (Tab. 8). Wartość tę uzyskano poprzez określenie liczby pacjentów z migreną w ostatnim roku w populacji osób bez migreny 5,15 roku wcześniej.

Tab. 7. Zapadalność na migrenę w Europie i Ameryce Północnej.

Nazwa badania	Wiek	N	Kraj	Zapadalność na migrenę	95%CI	Uwagi	Metoda zbierania danych
ICHD-I							
Breslau 1994	21-30. r.ż.	1 007	USA	19,47%	16,70-22,25%	Skumulowana: 3,5 roku	Wywiad osobisty
Breslau 1996	21-30. r.ż.	848	USA	8,40%	bd	Skumulowana: 5 lat	Wywiad osobisty
Breslau 2003	25-55. r.ż.	453	USA	2,90%	bd	Skumulowany: 2 lata	Wspomagany komputerowo wywiad telefoniczny
Swartz 2000	≥18. r.ż.	1 343	USA	8,80%	bd	Skumulowany dla okresu ok. 13 lat	Wywiad
Lyngberg 2005b	37-76. r.ż.	453	Dania	8,1/1000 osobolat	5,7-10,5 osobolat	Skumulowany dla 12 lat	Wywiad osobisty lub telefoniczny
ICHD-II							
Baykan 2015	23-71. r.ż.	2 563	Turcja	2,38%	bd	Roczna; wartość roczną uzyskano poprzez podział skumulowanej wartości przez okres obserwacji (5,15 lat)	Wywiad telefoniczny
Khil 2012 populacja badania DMKG	25-75. r.ż.	983	Niemcy	3,3% (15,1 osobolat)	2,8-4,1% (10,7-21,3 osobolat)	Skumulowana; średni czas obserwacji 2,2 lata	Przesłany kwestionariusz
Stewart 2008 populacja badania AMPP	≥12. r.ż.	163 186	USA	43% dla kobiet 18% dla mężczyzn	bd	Skumulowany: całe życie respondenta	Przesłany kwestionariusz
Becker 2008*	≤79. r.ż.	51 688	UK	3,69/1000 osobolat	3,66-3,73/1000 osobolat	Skumulowany: 13992236,7 osobolat	Rejestr medyczny

* diagnoza wykonywana przez lekarza zgodna z kryteriami ICHD-II; r.ż. - rok życia.

Tab. 8. Zapadalność na migrenę przewlekłą w Europie.

Nazwa badania	Wiek	N	Kraj	Zapadalność na migrenę przewlekłą	95%CI	Okres czasu*	Kryteria	Metoda zbierania danych
Baykan 2015	23-71. r.ż.	2928	Turcja	0,066%	bd	Roczna; wartość roczną uzyskano poprzez podział skumulowanej wartości przez okres obserwacji (5,15 lat)	ICHD-II: migrena; CM: ≥15 dni z bólem głowy (min 8 migrenowych bóli głowy) w miesiącu przez ≥3 miesiące	Wywiad telefoniczny

2.1.4.4 Współwystępowanie migreny oraz depresji

Zależność pomiędzy występowaniem migreny oraz depresji jest dwustronna. Pacjenci cierpiący z powodu migreny mają niemal sześciokrotnie większe ryzyko rozwoju depresji (OR = 5,8; 95% CI: 2,7; 12,3), a w przypadku pacjentów z depresją występuje ponad trzykrotnie większe ryzyko występowania migrenowego bólu głowy (OR = 3,4; 95% CI: 1,4; 8,7). (Breslau 2003)

W metaanalizie badań dotyczących współwystępowania migreny oraz depresji wykazano, że depresja występuje ponad dwukrotnie częściej (OR = 2,2; 95% CI: 2,0; 2,3) u pacjentów z migreną w porównaniu do pacjentów, którzy nie cierpią z powodu migreny. (Antonaci 2011)

Autorzy badania Ashina 2012 zaobserwowali wzrost ryzyka wystąpienia migreny przewlekłej wraz ze wzrostem intensywności objawów depresji. Pacjenci z depresją umiarkowaną, umiarkowanie ciężką oraz ciężką mają większe ryzyko wystąpienia migreny przewlekłej w porównaniu do pacjentów bez objawów depresji lub z łagodną depresją (odpowiednio: OR = 1,77 (95% CI: 1,25; 2,52), OR = 2,35 (95% CI: 1,53; 3,62) oraz OR = 2,53 (95% CI: 1,52; 4,21)). (Ashina 2012)

Odsetek pacjentów z migreną, u których współwystępuje depresja jest zróżnicowany głównie ze względu na kryteria kwalifikacji do badań, charakterystykę pacjentów oraz zróżnicowane skale używane w ocenie depresji. W badaniach włączonych do metaanalizy przeprowadzonej przez Antonaci i współpracowników odsetek ten wynosił od 8,6% do 47,9%. Z kolei, wśród pacjentów bez migreny odsetek pacjentów z depresją wynosił od 3,4% do 24,4%. (Antonaci 2011)

Zwart i współpracownicy przeprowadzili badanie ankietowe dotyczące występowania bólu głowy, w którym udział wzięło ponad 51 000 norweskich uczestników. Dodatkowo 92% (ponad 47 000 osób) wypełniło kwestionariusz dotyczący depresji. Na podstawie powyższych kwestionariuszy zaobserwowano, iż depresja występuje u 4,3% pacjentów z migreną w porównaniu do 2,3% pacjentów niecierpiących na migrenowe bóle głowy (OR = 2,7; 95% CI: 2,3; 3,2). Odsetek pacjentów z depresją jest tym wyższy im więcej występuje dni z migrenowym bólem głowy. Depresja występuje u 11% pacjentów z przewlekłą migreną. Szansa wystąpienia depresji w tej grupie pacjentów jest ponad 6 krotnie wyższa w porównaniu do pacjentów bez migreny (OR = 6,4; 95% CI: 4,4; 9,3; Tab. 9). (Zwart 2003)

W przeprowadzonym w 2005 roku w Stanach Zjednoczonych badaniu ankietowym dotyczącym występowania migreny wzięło udział ponad 18 500 dorosłych pacjentów. Wśród nich 655 osób spełniło kryteria migreny przewlekłej, a 11 249 osób kryteria migreny epizodycznej. Wykazano, że pacjenci z migreną przewlekłą dwukrotnie częściej cierpią na depresję niż pacjenci z migreną epizodyczną (Tab. 10). (Buse 2009)

W badaniu STRIVE dotyczącym skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny epizodycznej depresja i/lub stany lękowe występowały u 20% badanych. Odsetek pacjentów, którzy nie przeszli żadnego wcześniejszego leczenia profilaktycznego migreny, był nieznacznie wyższy w przypadku pacjentów bez depresji lub zaburzeń lękowych w wywiadzie. Skuteczność erenumabu jest równie wysoka wśród pacjentów z epizodyczną migreną ze współwystępującą depresją w porównaniu do pacjentów bez depresji. (Tepper 2018)

Depresja występuje częściej tj. u około 20% pacjentów, którzy przechodzili wcześniejsze nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego w porównaniu do 2% pacjentów, którzy nieprzechodzili wcześniejszego leczenia. (My Migraine Voice)

Tab. 9. Odsetek pacjentów z migreną, u których współwystępuje depresja w zależności od liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. (Zwart 2003)

Liczba dni w miesiącu z migrenowym bólem głowy	Odsetek pacjentów z depresją	OR* (95% CI)
0	2,3%	1,0
<7	3,1%	2,0 (1,6; 2,5)
7-14	6,4%	4,2 (3,2; 5,6)
>14	11,0%	6,4 (4,4; 9,3)

*w porównaniu do pacjentów bez migrenowego bólu głowy; skorygowane o płeć, wiek oraz poziom wykształcenia

Tab. 10. Porównanie występowania depresji wśród pacjentów z migreną w zależności od metody diagnozy. (Buse 2009)

	Migrena przewlekła, n/N (%)	Migrena epizodyczna, n/N (%)	OR (95% CI), p-value
Depresja zdiagnozowana wg kwestionariusza PHQ-9	192/655 (30,2)	1767/11249 (17,2)	2,00 (1,67; 2,40), p≤0.001
Depresja zdiagnozowana Przez lekarza	270/655 (41,2)	2718/11249 (25,6)	1,99 (1,68; 2,34), p≤0.001

2.1.4.5 Obciążenie chorobą

Migrena w 2016 roku znalazła się na 6 miejscu pod względem najczęściej występujących schorzeń wywołujących niepełnosprawności na świecie. Migrena jest drugą, za bólem krzyża, najczęstszą przyczyną niepełnosprawności liczonej jako lata życia z niepełnosprawnością. Wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. *disability adjusted life-years*, DALY) dla migreny wyniósł w 2016 ponad 45 mln (*Global Burden of Disease Study 2016b*). W subpopulacji pacjentów w wieku 15-49 lat migrena jest pierwszą najczęstszą przyczyną niepełnosprawności. (Steiner 2016)

Przeciętny napad migreny trwa ponad 4 godziny (85% pacjentów). Na napady migreny trwające powyżej 24 godzin cierpi 26% pacjentów. (My Migraine Voice)

Wśród pacjentów cierpiących na migrenę częściej występują myśli i próby samobójcze, w szczególności wśród kobiet oraz pacjentów z migreną z aurą. Współwystępowanie migreny z aurą oraz depresji również związane jest ze wzrostem występowania myśli lub prób samobójczych. Takiej zależności nie zaobserwowano w przypadku migreny bez aury. (Novic 2016, Pompili 2009)

W 2017 roku migrena (kod ICD-10: G43) spowodowała 97 349 dni absencji chorobowej w pracy, a liczba zaświadczeń lekarskich była równa 20 406. Z powyższych danych wynika, że każdy pacjent w wieku produkcyjnym ze zdiagnozowaną migreną spędził na zwolnieniu lekarskim średnio prawie 5 dni. (ZUS)

Według badania ankietowego GfK pacjenci, którzy przeszli wcześniej co najmniej dwie linie leczenia profilaktycznego spędzali średnio 2,2 dni w miesiącu na płatnym zwolnieniu lekarskim, a dodatkowo przez średnio 4,3 dni ból migrenowy był tak silny, że nie byli w stanie pracować, mimo obecności w miejscu pracy. Średnio przez 6,5 dnia w miesiącu produktywność chorego była bardzo ograniczona. (My Migraine Voice)

Autorzy publikacji Vo 2018 przedstawili analizę danych uzyskanych od 3900 użytkowników aplikacji Migraine Buddy® z 17 państw europejskich w tym z Polski, która umożliwia pacjentom samodzielną diagnozę i raportowanie napadów migrenowych. Przedstawiono

dane dotyczące 900 pacjentów z migreną przewlekłą oraz 3000 z migreną epizodyczną. Napady migreny występowały średnio przez 184,4 (50,5%) dni w ciągu roku wśród pacjentów z migreną przewlekłą. W tej grupie pacjentów 44,8% cierpiało z powodu współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Ponadto, pacjenci raportowali, iż średnio przez 2,3 dnia w miesiącu napady migrenowe uniemożliwiały im pracę. (Vo 2018)

Dodatkowo, pacjenci cierpiący na migrenę doświadczają wstydu związanego z dolegliwościami, których przyczyny nie są widoczne dla otoczenia ani w badaniach laboratoryjnych. W związku z powyższym spotykają się z wątpliwościami dotyczącymi występowania oraz znaczenia ich dolegliwości wśród współpracowników, najbliższych oraz personelu medycznego. (PZH 2019)

Na podstawie odpowiedzi ankietowanych oszacowano, że średni miesięczny koszt chorego na migrenę epizodyczną lub przewlekłą wynosi 940 zł. (My Migraine Voice)

W raporcie Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego - Państwowego Zakładu Higieny oszacowano koszty związane z nieobecnością w pracy wywołaną przez migrenę, który wyniósł niemal 31 mln PLN w ciągu roku. Ponadto oszacowano koszty związane z obniżoną produktywnością osób cierpiących na migrenę, które mieszczą się w przedziale od 6,200 mld do 8.530 mld PLN. W sumie według szacunków PZH roczne koszty pośrednie związane z występowaniem migreny zawierają się w przedziale od 6,231 do 8,561 mld PLN, które ponosi budżet państwa, pracodawcy, pracownicy cierpiący na migrenę oraz osoby, które korzystają z pracy świadczonej z niepełną produktywnością. (PHZ 2019)

Autorzy publikacji Pesa 2004 oszacowali koszty związane z występowaniem migreny z depresją i/lub stanami lękowymi lub bez tych objawów w porównaniu do grupy kontrolnej bez migreny. Koszty związane z występowaniem migreny były znamienne wyższe w porównaniu do grupy kontrolnej zarówno w populacji bez współwystępującej depresji, jak i w populacji z depresją (odpowiednio: 7089\$ w porównaniu do 2923\$, $p < 0,0001$ oraz 11290\$ w porównaniu do 3134\$, $p < 0,0001$). Koszty związane ze współwystępującą migreną i depresją są znamienne wyższe w porównaniu do kosztów samej migreny. (Pesa 2004)

Koszt utraconej produktywności w 2013 w USA spowodowanej migreną przewlekłą oszacowano w zależności od płci oraz wieku chorych na 61,52\$ do nawet 276,93\$ w ciągu tygodnia. (Serrano 2013)

Ponadto pacjenci z migreną przewlekłą mieli znamienne niższe przychody oraz rzadziej byli zatrudniani na pełen etat i kończyli szkołę wyższą w porównaniu do pacjentów z migreną epizodyczną. Dodatkowo, u pacjentów z migreną przewlekłą występowało znamienne wyższe ryzyko występowania wielu chorób i stanów patologicznych w porównaniu do pacjentów z migreną epizodyczną (Tab. 11). (Buse 2009)

Tab. 11. Porównanie ryzyka występowania stanów chorobowych wśród pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną. (Buse 2009)

Stan chorobowy	Migrena przewlekła (N = 655), n (%)	Migrena epizodyczna (N = 11249), n (%)	OR (95% CI), p-value
Alergie lub katar sienny	392 (59,85)	5374 (50,66)	1,47 (1,25; 1,73), p≤0,001
Zaburzenia lękowe	198 (30,23)	1993 (18,79)	1,80 (1,51; 2,15), p≤0,001
Artretyzm	220 (33,59)	2354 (22,19)	1,71 (1,43; 2,05), p≤0,001
Astma	160 (24,43)	1827 (17,22)	1,53 (1,27; 1,84), p≤0,001
Choroba afektywna dwubiegunowa	30 (4,58)	298 (2,81)	1,56 (1,06; 2,31), p = 0,024
Zapalenie oskrzeli	126 (19,24)	1370 (12,91)	1,54 (1,25; 1,89), p≤0,001
Przewlekłe zapalenie oskrzeli	60 (9,16)	477 (4,50)	1,99 (1,49; 2,65), p≤0,001
Przewlekły ból	206 (31,45)	1599 (15,07)	2,49 (2,08; 2,97), p≤0,001
Problemy z krążeniem	113 (17,25)	1212 (11,42)	1,51 (1,21; 1,87), p≤0,001
Depresja zdiagnozowana wg kwestionariusza PHQ-9	192 (30,2)	1767 (17,2)	2,00 (1,67; 2,40), p≤0,001
Depresja zdiagnozowana Przez lekarza	270 (41,2)	2718 (25,6)	1,99 (1,68; 2,34), p≤0,001
Rozedma płuc lub przewlekła obturacyjna choroba płuc	32 (4,89)	276 (2,60)	1,73 (1,18; 2,54), p = 0,005
Choroba serca lub dusznica bolesna	63 (9,62)	673 (6,34)	1,43 (1,08; 1,90), p = 0,012
Nadciśnienie	221 (33,74)	2951 (27,82)	1,23 (1,03; 1,47), p = 0,021
Podwyższony poziom cholesterolu	224 (34,20)	2713 (25,57)	1,46 (1,23; 1,73), p≤0,001
Otyłość	167 (25,50)	2223 (20,95)	1,24 (1,03; 1,50), p = 0,02
Zapalenie zatok	296(45,19)	3926 (37,01)	1,39 (1,18; 1,63), p≤0,001
Udar	26 (3,97)	234 (2,21)	1,65 (1,09; 2,52), p = 0,019
Wrzody	99 (15,11)	860 (8,11)	1,91 (1,52; 2,40), p≤0,001

2.1.5 12Aktualne postępowanie medyczne

Najnowsze odnalezione rekomendacje postępowania w leczeniu migreny w Polsce zostały przygotowane w 2019 oraz 2018 roku przez Polskie Towarzystwo Bólu Głowy (PTBG) i Polskie Towarzystwo Neurologiczne. (PTBG 2018, PTN 2019)

Nadrzędnym celem postępowania w leczeniu migren jest ulga w bólu oraz zniwelowanie objawów towarzyszących takich jak wymioty czy nudności. Leczenie profilaktyczne ma na celu zapobieganie nawrotom choroby. Aby wdrożyć poprawne leczenie należy ustalić

częstość występowania bólu, czas trwania oraz natężenie bólu, czynniki wywołujące napad, objawy towarzyszące, stopień niepełnosprawności i odpowiedzi na leczenie. (Stępień 2011)

Leczenie migreny można podzielić na dwa rodzaje: doraźne mające na celu ograniczenie skutków trwającego napadu oraz profilaktyczne, które ogranicza częstość występowania napadów. (Stępień 2011)

Leczenie doraźne napadów migrenowych

W przypadku leczenia doraźnego napadu, którego nasilenie jest łagodne do umiarkowanego poleca się stosowanie paracetamolu lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W przypadku silniejszych napadów należy rozważyć zastosowanie tryptanów, ergotaminy, terapii skojarzonej NLPZ z preparatem poprawiającym wchłanianie takim jak kofeina czy kodeina lub zastosować terapię skojarzoną NLPZ i tryptanów. W przypadku nieskuteczności możliwe jest zastosowanie leków przeciwwymiotnych lub kwasu tolfenamowego. Jednak w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą zaleca się ograniczenie leczenia doraźnego na rzecz terapii profilaktycznej ze względu na duże ryzyko rozwinięcia się polekowego bólu głowy (MOH ang. *medication-overuse headache*). MOH charakteryzuje się bólem głowy występującym co najmniej 15 dni w miesiącu, który rozwija się w wyniku regularnego nadużywania doraźnych środków przeciwbólowych. Nadużycie definiowane jest jako przyjmowanie tryptanów, ergotaminy lub opioidów przez przynajmniej 10 dni w miesiącu lub przyjmowanie prostych leków przeciwbólowych lub NLPZ przez co najmniej 15 dni w miesiącu dłużej niż 3 miesiące. Leczenie MOH jest trudne i często nie przynosi efektów. Ból głowy spowodowany MOH zazwyczaj ustępuje po zaprzestaniu nadużywania leków. Następnie zaleca się włączenie leczenia profilaktycznego odpowiedniego dla migreny przewlekłej. (PTBG 2018, PTN 2019)

Profilaktyka napadów migrenowych

W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej polskie wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych np. amitryptyliny. Mimo udowodnionej skuteczności topiramatu i kwasu walproinowego wytyczne PTBG z 2018 wskazują na możliwe działania niepożądane tych preparatów. Topiramat może wywoływać parestezje, zaburzenia koncentracji, senność i zmniejszenie masy ciała. Ponadto niekorzystnie wpływa na funkcje poznawcze oraz pamięć i może nasilać objawy depresji. Z kolei kwas walproinowy wykazuje działanie teratogenne na płód. Dlatego nie można go stosować u kobiet w ciąży oraz rozważających zajście w ciążę. Ponadto kwas walproinowy może wywoływać zwiększenie masy ciała i niekorzystnie wpływa na wątrobę, włosy, paznokcie i skórę. W profilaktyce migreny przewlekłej nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego takich jak propranolol czy metoprolol.

Najnowsze polskie wytyczne wskazują na udowodnioną skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP w tym erenumabu stosowanego w profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej.

Jako leczenie wspomagające można rozważyć zastosowanie ziółolecznictwa oraz suplementacji elektrolitów i witamin (głównie magnez, pirydoksyna, ryboflawina). Ponadto można rozważyć stosowanie leczenia nefarmakologicznego takiego jak trening relaksacyjny, terapia behawioralno-poznawcza czy techniki neurostymulacyjne (głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwów obwodowych, stymulacja przezczaszkowa). Udowodniono, iż

stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych. (PTBG 2018, PTN 2019)

Ankieta przeprowadzona na przełomie 2017 i 2018 roku wśród 408 polskich pacjentów, którzy doświadczali co najmniej 4 dni z bólem migrenowym w miesiącu wykazała, że 90% z nich stosuje leczenie profilaktyczne. Wśród stosowanych leków ankietowani wymieniali: beta blokery (45% pacjentów), NLPZ (35%), antydepresanty (30%), leki przeciwpadaczkowe (20%), blokery kanału wapniowego (19%), inhibitory konwertazy angiotensyny (17%) oraz toksynę botulinową A (9%). Urządzenia neuromodulujące stosowało 8% pacjentów, a inną inwazyjną terapię - 7%.

Wśród ankietowanych pacjentów, którzy przeszli co najmniej dwie linie wcześniejszego leczenia profilaktycznego jedynie 53% było usatysfakcjonowanych stosowanym leczeniem. W tej grupie badanych aż 67% pacjentów podjęło decyzję o zmianie sposobu leczenia ze względu na jego nieskuteczność (całkowitą lub niewystarczającą). Inne formy leczenia profilaktycznego takie jak: zmiana diety, masaże, zmiana stylu życia, polepszenie jakości snu, ćwiczenia oddechowe, akupunktura, joga, fizjoterapia czy homeopatia są bardzo rzadko stosowane - nie stosuje ich co najmniej 45% pacjentów. (My Migraine Voice)

2.1.5.1 Aktualne rekomendacje i wytyczne kliniczne leczenia migreny

W Tab. 12 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w 13 odnalezionych wytycznych postępowania w leczeniu migreny.

Tab. 12. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu migreny według wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN (Polskie Towarzystwo Neurologiczne) 2019 (Polska)	<p>Leczenie doraźne</p> <p>W celu przerwania napadu migreny o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu w pierwszej kolejności należy podać paracetamol lub NLPZ. W silniejszych napadach można rozważyć zastosowanie tryptanów, ergotaminy, połączenia NLPZ z preparatem poprawiającym wchłanianie (np. kofeina, kodeina) lub połączenie NLPZ z tryptanem. W dalszym leczeniu można zastosować leki przeciwwymiotne (metoklopramid, domperidon), metamizol lub kwas tolfenamowy. Jednak wśród pacjentów z migreną przewlekłą nie zaleca się stosowania leczenia doraźnego ze względu na duże ryzyko rozwinięcia się polekowego bólu głowy (MOH).</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>W profilaktyce migreny przewlekłej wytyczne zalecają stosowanie topiramatu, kwasu walproinowego lub toksyny botulinowej A. W dalszej kolejności można rozważyć zastosowanie amitriptyliny. Wytyczne podkreślają również możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko CGRP-R np. erenumabu.</p> <p>Dodatkową opcją terapeutyczną w profilaktyce migreny przewlekłej wśród pacjentów opornych na leczenie farmakologiczne są techniki neurostymulacyjne. Stymulacja nerwów potylicznych i nadoczodołowych poprzez emisję mikroimpulsów zmniejsza częstotliwość napadów migrenowych.</p>
PTBG (Polskie Towarzystwo Bólu Głowy) 2018 (Polska)	<p>Leczenie doraźne</p> <p>Leczenie doraźne nie różni się od zalecanego w migrenie epizodycznej tj. NLPZ, tryptany, opioidy i inne proste lub złożone leki przeciwbólowe. Jednak stosowanie doraźnych leków przeciwbólowych w celu ograniczenia bólu głowy występującego codziennie lub prawie codziennie może doprowadzić do ich nadużywania. W konsekwencji może to doprowadzić do wywołania polekowego bólu głowy (MOH, ang. <i>medication-overuse headache</i>). Leczenie MOH jest trudne i rzadko przynosi spodziewane efekty. Dlatego w migrenie przewlekłej zaleca się ograniczenie leczenia doraźnego i wprowadzenie jak najskuteczniejszego leczenia profilaktycznego.</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>Udowodnioną skuteczność w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej wykazują topiramatu oraz kwas walproinowy. Jednak ich stosowanie wiąże się z występowaniem działań niepożądanych. W przypadku topiramatu są to parestezje, zaburzenia koncentracji, obniżenie masy ciała, senność, niekorzystny wpływ na funkcję poznawczą i pamięć oraz nasilenie depresji. Kwas walproinowy wykazuje działanie teratogenne na płód, dlatego nie można go stosować u kobiet w ciąży ani u kobiet, które rozważają ciążę. Skuteczność innych leków przeciwpadaczkowych, takich jak gabapentyna, w leczeniu profilaktycznym migreny nie została potwierdzona. Jako substancje drugiego wyboru poleca się trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne np. amitriptylina. Propranolol i metoprolol wykazują wysoką skuteczność i są rekomendowane w leczeniu migreny epizodycznej. Jednak nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego w migrenie przewlekłej, dlatego nie są zalecane w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej. W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zalecane jest stosowanie toksyny botulinowej A. Jako wspomaganie leczenia profilaktycznego można zastosować ziołolecznictwo i suplementacje elektrolitów (głównie magnez) i witamin (głównie pirydoksyna i ryboflawina). Ponadto można rozważyć stosowanie leczenia nefarmakologicznego takiego jak: trening relaksacyjny, terapia behawioralno-poznawcza czy techniki neurostymulacyjne (głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwów obwodowych, stymulacja przeczaszkowa).</p>
AHS (American Headache Society), 2019 (USA)	<p>Leczenie doraźne</p> <p>Według konsensusu AHS lekami o potwierdzonej skuteczności w leczeniu napadów migrenowych są: tryptany, ergotamina (dihydroergotamina), NLPZ (aspiryna, diklofenak, ibuprofen, naproksen). W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań do</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>powyższych preparatów można rozważyć zastosowanie terapii o prawdopodobnej skuteczności takich jak: inne ergotaminy, zastosowanie NLPZ w formie dożyłnej lub domięśniowej, dożylna suplementacja magnezem, izometepten, połączenie paracetamolu i kodeiny lub tramadolu oraz leki przeciwwymiotne.</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>W leczeniu profilaktycznym konsensus AHS zaleca leki o potwierdzonej skuteczności takie jak: leki przeciwpadaczkowe (topiramate, walproinian sodu), beta-blokery (metoprolol, propranolol, timolol), tryptany (frowatryptan) oraz toksyna botulinowa A. W przypadku nieskuteczności, nietolerancji lub przeciwwskazań można rozważyć zastosowanie leków o prawdopodobnej skuteczności takich jak: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna) lub inne beta-blokery (atenolol, nadolol). W przypadku dalszej nieskuteczności leczenia profilaktycznego należy wziąć pod uwagę leki o niepotwierdzonej skuteczności takie jak: nebiwolol, pindolol, kandesartan, cyproheptadyna, karbamazepina, klonidyna, guanfacyna lub lizynopryl.</p> <p>Dodatkowo, należy rozważyć leczenie przy pomocy przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab) lub peptyd związany z genem kalcytoniny (eptinezumab, fremanezumab, galcanezumab). Powyższe preparaty są zalecane w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w przypadku występowania powyżej 8 napadów migrenowego bólu głowy w miesiącu lub w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. Ponadto leczenie profilaktyczne przy pomocy przeciwciał monoklonalnych można rozważyć wśród pacjentów, którzy doznają od 4 do 7 dni z migrenowym bólem głowy, które wywołują przynajmniej umiarkowaną niepełnosprawność w przypadku spełnienia kryterium dotyczącego nietolerancji/nieskuteczności dwóch linii leczenia.</p>
EHF (<i>European headache federation</i>), 2019 (Europa)	<p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>Autorzy wytycznych EHF skupili się na leczeniu profilaktycznym za pomocą przeciwciał monoklonalnych oddziałujących na peptyd związany z genem kalcytoniny (fremanezumab, galcanezumab) lub receptor peptydu związanego z genem kalcytoniny (erenumab). Leczenie za pomocą przeciwciał monoklonalnych, w tym erenumabem, jest zalecane u pacjentów z migreną epizodyczną oraz przewlekłą w przypadku, gdy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze linie nieskutecznej terapii profilaktycznej. Przeciwciało monoklonalne należy dodać do obecnie prowadzonej terapii profilaktycznej, nawet jeżeli jest niewystarczająco skuteczna (z wyjątkiem terapii toksyną botulinową A). W przypadku, gdy terapia przeciwciałem monoklonalnym jest jedyną terapią w danej chwili można rozważyć dołączenie innych doustnych leków w celu zwiększenia skuteczności leczenia.</p>
GMHS-GSN (<i>German Migraine and Headache Society; German Society of Neurology</i>), 2019 (Niemcy)	<p>Leczenie doraźne</p> <p>Niemieckie wytyczne GMHS-GSN w doraźnym leczeniu napadów migrenowym w pierwszej kolejności zalecają leki przeciwbólowe takie jak kwas acetylosalicylowy, NLPZ lub terapia skojarzona więcej niż jednym lekiem przeciwbólowym. W przypadku nietolerancji lub nieskuteczności powyższego leczenia należy podać tryptany. W trzeciej linii leczenia wytyczne polecają zastosowanie ergotaminy.</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>W leczeniu profilaktycznym niemieckie wytyczne podkreślają, że oprócz leczenia farmakologicznego niezbędne jest również leczenie niefarmakologiczne takie jak: terapia behawioralna lub terapia psychologiczna w kierunku radzenia sobie ze stresem i bólem. W profilaktycznym leczeniu farmakologicznym niemieckie wytyczne zalecają stosowanie terapii o udowodnionej skuteczności takiej jak: beta-blokery, topiramate, flunarazyna, amitryptylina czy toksyna botulinowa A. W przypadku nieskuteczności lub nietolerancji zaleca się stosowanie preparatów, których skuteczność nie jest potwierdzona dowodami wysokiej jakości. Wśród nich można wymienić: opipramol, magnez, witaminę B2 i koenzym Q10, kandesartan oraz lizynopryl.</p>
NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>), 2018 (Wielka Brytania)	<p>Leczenie doraźne</p> <p>Jako terapię napadów migren w pierwszej linii w wytycznych NICE 2018 rekomenduje się zastosowanie tryptanów w połączeniu z NLPZ lub paracetamolem. W przypadku gdy terapia łączona nie jest wskazana zaleca się monoterapię tryptanami, NLPZ, kwasem acetylosalicylowym lub paracetamolem. Kryterium wyboru tryptanów jest koszt nabycia. Leczenie należy rozpocząć od najtańszego, a w przypadku nieskuteczności zastosować inne tryptany. Do standardowej terapii można również dołączyć leki przeciwwymiotne nawet w przypadku, gdy nie występują nudności ani wymioty. W przypadku nieskuteczności</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>powyższych terapii należy rozważyć wykorzystanie metoklopramidu lub prochlorperazyny lub zastosowanie NLPZ i tryptanów w innej formie niż doustna.</p> <p>Nie zaleca się stosowania ergotaminy ani opioidów.</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>W profilaktyce migreny preferowaną terapią w pierwszej i drugiej linii leczenia profilaktycznego według wytycznych NICE jest topiramate lub propranolol. Można rozważyć również zastosowanie amitryptyliny. W przypadku nieskuteczności powyższych terapii profilaktycznych można rozważyć zastosowanie akupunktury. Ponadto, wśród pacjentów z migreną przewlekłą należy rozważyć zastosowanie toksyny botulinowej A.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny.</p>
SIGN (<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>), luty 2018 (Szkocja)	<p>Leczenie doraźne</p> <p>W leczeniu epizodycznych i przewlekłych napadów migrenowych wytyczne SIGN zalecają stosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwasu acetylosalicylowego jako pierwszą linię leczenia napadów migrenowych, jednak ograniczając jej stosowanie u dzieci poniżej 16 roku życia oraz kobiet w ciąży, • innych NLPZ - w pierwszej kolejności ibuprofenu, można rozważyć zastosowanie naproksenu lub diklofenaku, • paracetamolu w przypadku, gdy nie jest możliwe zastosowanie NLPZ, • leków przeciwwymiotnych, w przypadku występowania nudności i wymiotów, w monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami przeciwbólowymi np. metoklopramid w połączeniu z kwasem acetylosalicylowym, monoterapia metoklopramidem, prochlorperazyna, difenhydramina w połączeniu z metoklopramidem lub prochlorperazyną, • tryptanów w przypadku bólu o dużym nasileniu - w pierwszej kolejności sumatryptan, a w przypadku niepowodzenia inne tryptany takie jak zolmitryptan czy almotryptan, jednak należy zachować ostrożność przy stosowaniu tryptanów u kobiet w ciąży, • terapii kombinowanych złożonych z wymienionych powyżej np. symatryptan + naproksen, • steroidów np. prednizolonu lub deksametazonu jako dodatek do standardowych terapii w przypadku bólu o bardzo dużym nasileniu. <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>Profilaktyka migreny powinna trwać co najmniej 3 miesiące, a u niektórych pacjentów może wydłużyć się nawet do roku. Decyzja o podjęciu terapii profilaktycznej zależy od każdego pacjenta indywidualnie kierując się bardziej wpływem migreny na jakość życia niż liczbą ataków migrenowych w miesiącu. Większość odnalezionych dowodów skuteczności terapii profilaktycznej dotyczy migreny epizodycznej. Rozszerzenie rekomendacji na profilaktykę migreny przewlekłej zostało dokonane ze względu na przekonanie, że są to podobne schorzenia.</p> <p>Jako terapię profilaktyczną w epizodycznej lub chronicznej migrenie wytyczne SIGN 2018 zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • beta-blokery w pierwszej linii profilaktyki np. propranolol lub metoprolol, • topiramate w drugiej linii profilaktyki, jednak ze względu na zwiększone ryzyko wad wrodzonych topiramate powinien być stosowany z ostrożnością u kobiet w wieku rozrodczym. <p>W przypadku niepowodzenia powyższego leczenia lub przeciwwskazań do jego stosowania można rozważyć zastosowanie interwencji takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • trójcykliczne leki przeciwdepresyjne - amitryptylina lub inne w przypadku nietolerancji amitryptyliny, • kandesartan,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • walproinian sodu - należy stosować z ostrożnością u kobiet w wieku rozrodczym, • blokery kanału wapniowego takie jak flunaryzyna, werapamil, nimodypina, nifedypina lub nikardypina, • pizotyfen u pacjentów, którzy mają co najmniej 4 napady migreny w miesiącu, • inhibitory enzymów angiogenezy np. linsinopril, • inne leki przeciwpadaczkowe np. klonazepam czy lamotrygina, • toksyna botulinowa A u pacjentów z chroniczną migreną, którzy przeszli co najmniej 3 wcześniejsze terapie profilaktyki migreny, • peptydy związane z genem kalcytoniny, które w momencie pisania wytycznych są w fazie badań klinicznych. Wykazują skuteczność i bezpieczeństwo względem placebo w profilaktyce migren epizodycznych i chronicznych. <p>Oprócz terapii farmakologicznych SIGN sugeruje rozważenie zastosowania stymulacji nerwu błędnego lub nerwu nadoczodołowego, przezczaszkowej stymulacji magnetycznej lub blokady nerwu potylicznego.</p>
CFP (<i>Canadian Family Physician</i>), 2015 (Kanada)	<p>Leczenie doraźne W leczeniu napadów migrenowych wytyczne kanadyjskie zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii zastosowanie takich preparatów jak: ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, naproksen lub paracetamol, • w drugiej linii zastosowanie tryptanów (sumatryptan, ryzatryptan, almotryptan, zolmitryptan, eletryptan, frowatryptan, naratryptan) lub leków przeciwwymiotnych (domperidon lub metoklopramid), • w trzeciej linii zastosowanie terapii łączonej naproksenu i tryptanów, • w czwartej linii zastosowanie kombinacji leków przeciwbólowych z ewentualnym dodatkiem kofeiny. <p>Leczenie profilaktyczne Wytyczne CFP 2015 zalecają wprowadzenie profilaktyki gdy napady występują co najmniej 8 razy w miesiącu lub gdy występują co najmniej 3 razy w miesiącu, ale doraźne środki nie pomagają. Jako profilaktykę wytyczne zalecają:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii zastosowanie propranololu, metoprololu, nadololu, amitryptyliny lub nortryptyliny w rosnących dawkach, • w drugiej linii zastosowanie topiramatu, kandesartanu lub gabapentyny w rosnących dawkach. <p>W przypadku niepowodzenia lub przeciwwskazania do stosowania powyższych terapii można rozważyć zastosowanie walproinianu sodu, pizotyfenu, toksyny botulinowej A, flunarazyny lub wenlafaksyny. Jako dodatkowe leczenie można rozważyć zastosowanie preparatów z magnezem, ryboflawiną, koenzymem Q10 lub wyciągiem z lepiężnika.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
SFEMC (<i>French Society for the Study of Migraine Headache</i>), 2014, (Francja)	<p>Leczenie dorażne</p> <p>W leczeniu napadów migreny w pierwszej linii leczenia zalecane są niespecyficzne terapie takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • NLPZ takie jak naproksen, ibuprofen, diklofenak czy ketoprofen lub kwas salicylowy w monoterapii lub w połączeniu z lekami przeciwwymiotnymi np. metoklopramidem, • paracetamol. <p>W przypadku nieskuteczności terapii niespecyficznych należy wprowadzić specyficzne leczenie za pomocą tryptanów, które mogą być stosowane jako monoterapia lub w skojarzeniu z leczeniem niespecyficznym. Jako alternatywę można rozważyć zastosowanie ergotaminy lub dihydroergotaminy.</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>Wytyczne SFEMC 2014 zalecają rozpoczęcie profilaktyki jeżeli napady migreny występują częściej niż 2 dni w tygodniu. Według SFEMC efektywne w leczeniu profilaktycznym migren są walproinian sodu, metoprolol, propranolol oraz topiramata. Ze względu na najlepszy stosunek zysku do ryzyka leczeniem pierwszego wyboru jest propranolol lub metoprolol. W przypadku przeciwwskazań do stosowania beta-blokerów należy rozważyć zastosowanie topiramatu lub walproinianu sodu.</p> <p>W przypadku nieskuteczności lub przeciwwskazań do stosowania powyższych terapii należy rozważyć zastosowanie innych preparatów o niższym prawdopodobieństwie skuteczności takich jak: amitryptylina, atenolol, kandesartan, flunaryzyna, metysergid, nadolol, naproksen, nebiwolol, oksetron, pizotyfen, timolol oraz wenlafaksyna. Wybór odpowiedniej terapii powinien być dokonany na podstawie schorzeń współistniejących oraz możliwych działań niepożądanych.</p> <p>Wytyczne SFEMC poddają pod wątpliwość skuteczność gabapentyny, indoraminu oraz dihydroergotaminy.</p>
SISC (<i>Italian Society for the Study of Headaches</i>), 2012 (Włochy)	<p>Leczenie dorażne</p> <p>Włoskie wytyczne z 2012 roku w leczeniu napadów migreny w pierwszej kolejności zalecają stosowanie NLPZ (np. kwas acetylosalicylowy, diklofenak, ibuprofen, ketoprofen) lub innych leków przeciwbólowych takich jak paracetamol. Możliwe jest podanie kombinacji leków przeciwbólowych np. paracetamol + kwas salicylowy + kofeina. Należy również rozważyć zastosowanie tryptanów. W dalszej kolejności w przypadku nieskuteczności powyższego leczenia można podać leki przeciwwymiotne. W przypadku niepowodzenia należy rozważyć terapię steroidami, kwasem walproinowym lub wprowadzenie profilaktyki. Nie należy stosować opioidów. W wytycznych pojawia się wzmianka o antagonistach receptora peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Wskazano na ich skuteczność jednak w momencie pisania wytycznych nie były dostępne w praktyce klinicznej.</p> <p>Leczenie profilaktyczne</p> <p>W profilaktyce migren włoskie wytyczne zalecają w pierwszej kolejności stosowanie beta-blokerów (propranolol, metoprolol, atenolol), blokerów kanałów wapniowych (flunaryzyna), trójpierścieniowych antydepresantów (amitryptylina), leków przeciwpadaczkowych (topiramata, walproinian sodu). W przypadku nieskuteczności należy rozważyć zastosowanie następujących preparatów: lizynopryl, kandesartan, fluoksetyna, wenlafaksyna, ryboflawina, magnez, wyciąg z lepiężnika czy lamotrygina.</p>

2.1.5.2 Podsumowanie

W najnowszych wytycznych Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2019 roku (PTN 2019) zaznaczono, iż w profilaktyce napadów migrenowych można stosować **peptyd związany z genem kalcytoniny (CGRP) np. erenumab**. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego zostały przygotowane w oparciu o najnowsze polskie wytyczne.

Również najnowsze wytyczne światowe: AHS 2019, EHF 2019 i SIGH 2018 wskazują na możliwość wykorzystania **CGRP, w tym erenumabu**, w trzeciej lub dalszej linii leczenia profilaktycznego migreny. Wytyczne wykazują skuteczność i bezpieczeństwo CGRP względem placebo w profilaktyce migren epizodycznych i chronicznych. We włoskich wytycznych SISC 2012 można znaleźć wzmiankę o potencjalnym zastosowaniu **CGRP**. Jednak w czasie pisania wytycznych SISC 2012 dopiero prowadzone były badania kliniczne nad jednym CGRP.

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową dla preparatu Aimovig® w ramach niniejszego wniosku stanowią pacjenci powyżej 18 roku życia z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną definicję ICHD (ICHD-III, ang. *International Classification of Headache Disorders*) ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia profilaktycznego. Migrena przewlekła może zostać zdiagnozowana, gdy ból głowy występuje przez przynajmniej 15 dni w miesiącu przez co najmniej 3 miesiące, a dodatkowo ból przez minimum 8 dni w miesiącu spełnia kryteria bólu migrenowego. Dokładny sposób rozpoznania migreny przewlekłej przedstawiono w rozdziale 2.1.2.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe od wskazania rejestracyjnego zawartego w Charakterystyce Produktu Leczniczego preparatu Aimovig® tj. profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc. (ChPL Aimovig®)

3 Interwencja - (Aimovig®)

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące erenumabu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego preparatu Aimovig®. W poniższej tabeli (Tab. 13) podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego. (ChPL Aimovig®)

Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego Aimovig®. (ChPL Aimovig®)

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań 140 mg we wstrzykiwaczu*; EAN: 07613421024604
Kod ATC i nazwa grupy	N02CX07 - Leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe
Substancja czynna	Erenumab
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc
Dawkowanie	140 mg co 4 tygodnie
Droga podania	Wstrzyknięcia podskórne
Mechanizm działania	Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny, takich jak zwój nerwu trójdzielnego. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP. CGRP jest neuropeptydem modulującym nocycetywny szlak sygnałowy oraz substancją rozszerzającą naczynia, związaną z patofizjologią migreny. Wykazano, że stężenie CGRP istotnie zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje, a dożylna infuzja CGRP wywołuje migreno-podobny ból głowy u pacjentów.

* w Polsce zarejestrowane są również opakowania leku: Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań 70 mg we wstrzykiwaczu; Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań 140 mg w ampulko-strzykawce; Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań 70 mg w ampulko-strzykawce; Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań 70 mg 3 we wstrzykiwaczu 1 ml; oraz Aimovig®, roztwór do wstrzykiwań 140 mg 3 we wstrzykiwaczu 1 ml.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 14 przedstawiono status rejestracyjny erenumabu (Aimovig®).

Tab. 14. Status rejestracyjny produktu leczniczego Aimovig®. (ChPL Aimovig®)

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EMA: 31.05.2018 r., FDA: 17.05.2018 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc
Status leku sierociego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

3.1.2 Mechanizm działania

Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Receptor CGRP jest zlokalizowany

w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP i nie wykazuje istotnego działania na inne receptory z rodziny kalcytoniny. CGRP jest neuropeptydem modulującym szlak sygnałowy oraz substancją rozszerzającą naczynia, związaną z patofizjologią migreny. W przeciwieństwie do innych neuropeptydów wykazano, że stężenie CGRP istotnie zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje. Dożylna infuzja CGRP wywołuje migreno-podobny ból głowy u pacjentów.

3.1.3 Zarejestrowane wskazania

Aimovig® jest zarejestrowany w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.

3.1.4 Dawkowanie i sposób podania

Erenumab jest podawany jako podskórne wstrzyknięcie. Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Część pacjentów może odnieść korzyść z podania większej dawki tj. 140 mg co 4 tygodnie.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków przedawkowania. Erenumab podawany podskórnie do dawki 280 mg nie wywoływał toksyczności, która wymagałaby ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i stosować środki podtrzymujące, w zależności od potrzeb.

3.1.7 Działania niepożądane

Aimovig® w badaniach rejestracyjnych był podawany w sumie ponad 2 500 pacjentom (ponad 2 600 pacjento-lat), w tym ponad 1 300 osób było narażonych na działanie erenumabu przez ponad 12 miesięcy.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane był zróżnicowany ze względu na dawkę przyjmowaną przez pacjentów (Tab. 15). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne lub umiarkowane. Mniej niż 2% pacjentów przerwało terapię ze względu na działania niepożądane.

W Tab. 16 wymieniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aimovig® w 12-tygodniowych kontrolowanych placebo okresach badań. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z terminologią MedDRA według grup układowo - narządowych oraz częstości występowania. Do określenia częstości występowania działań niepożądanych zastosowano następującą klasyfikację:

- bardzo często $\geq 1/10$,
- często od $\geq 1/100$ do $< 1/10$,
- niezbyt często od $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$,
- rzadko od $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$,
- bardzo rzadko $< 1/10\ 000$.

Tab. 15. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas terapii erenumabem. (ChPL Aimovig®)

Działanie niepożądane	Dawka 70 mg	Dawka 140 mg
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	5,6%	4,5%
Zaparcie	1,3%	3,2%
Skurcze mięśni	0,7%	2,0%
Świąd	1,0%	1,8%

Tab. 16. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej terapię erenumabem. (ChPL Aimovig®)

Klasa układowo-narządowa	Działania niepożądane	Częstość występowania (wszystkie stopnie)
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Skurcze mięśni	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

3.1.8 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.1.9 Kompetencje personelu

Leczenie preparatem Aimovig® powinien zainicjować lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu migreny.

3.1.10 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami sercowo-naczyniowymi byli wyłączeni z badań klinicznych w związku z tym brak jest dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania w tej grupie pacjentów.

Zdejmowalny korek ampułko-strzykawk/wstrzykiwacza z produktem leczniczym Aimovig® zawiera suchy lateks naturalny, który może wywoływać reakcje alergiczne u osób wrażliwych na lateks.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 r. preparat leczniczy Aimovig® nie jest refundowany w żadnym wskazaniu.

3.2.1 Warunki refundacji Erenumabu (Aimovig®)

Wnioskuje się o dostępność terapii erenumabem (preparat Aimovig®) w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą migreną w trzeciej lub dalszej linii leczenia w ramach programu lekowego z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny (Tab. 17, Tab. 18).

Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania preparatu Aimovig®.

Proponowana cena zbytu netto	██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Nowa

Tab. 18. Wnioskowane wskazanie preparatu Aimovig®.

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Profilaktyka migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym w ramach programu lekowego: Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)
--	--

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	<p>[Redacted text]</p>
Kryteria wyłączenia z programu lekowego	<p>[Redacted text]</p>

<p>Określenie czasu leczenia w programie</p>	<p>[Redacted text]</p>
<p>Badania przy kwalifikacji</p>	<p>[Redacted text]</p>

Monitorowanie leczenia	[Redacted text]
Monitorowanie programu	[Redacted text]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla Erenumabu (Aimovig®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania terapii erenumabem (Aimovig®) w postaci wstrzyknięć podskórnych ze środków publicznych w profilaktyce migreny przewlekłej rozpoznanej na podstawie aktualnych na dzień złożenia wniosku kryteriów ICHD (ICHD-III) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)”.

Zgodnie z art. 15 ust. 2 Ustawy o refundacji do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:

- 1) tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;
- 2) podobnej skuteczności.

Natomiast zgodnie z art. 15 ust. 3 po zasięgnięciu opinii Rady Przejrzystości, opierającej się w szczególności na porównaniu wielkości kosztów uzyskania podobnego efektu zdrowotnego lub dodatkowego efektu zdrowotnego, dopuszcza się tworzenie:

- 1) odrębnej grupy limitowej, w przypadku gdy droga podania leku lub jego postać farmaceutyczna w istotny sposób ma wpływ na efekt zdrowotny lub dodatkowy efekt zdrowotny.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne terapii erenumabem (Aimovig®) to leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją u dorosłych pacjentów w trzeciej lub dalszej linii leczenia. Rozpoznanie migreny przewlekłej powinno nastąpić na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Obecnie brak jest opcji terapeutycznych finansowanych ze środków publicznych w trzeciej lub dalszej linii leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej. Ponadto mechanizm działania erenumabu różni się od innych substancji stosowanych i refundowanych w powyższym wskazaniu. W związku z powyższym przyjęto, że preparat Aimovig® kwalifikuje się do nowej grupy limitowej.

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Do chwili obecnej terapia erenumabem (Aimovig®) nie była oceniana przez AOTMiT w żadnym wskazaniu.

AOTMiT we wskazaniu profilaktyki lub leczenia migreny przewlekłej wydała jedną ocenę. Była to negatywna rekomendacja dla toksyny botulinowej typu A (Botox®) w leczeniu migreny przewlekłej u pacjentów nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów. Szczegóły powyższej oceny przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki migreny przewlekłej.

Nr dokumentu i data wydania	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko RP nr 45/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 41/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.</p>	<p>Stanowisko: Rada uważa za niezasadne finansowanie leku Botox® (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu w ramach programu lekowego „leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10:G43)”. Uzasadnienie stanowiska: Znaczna część uzasadnienia jest niewidoczna. W dostępnej części uzasadnienia Rada zwraca uwagę na mało precyzyjne określenie populacji docelowej oraz kryteriów włączenia do programu lekowego, które opierają się na subiektywnej ocenie chorego. Dodatkowo Rada powołuje się na brak badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Botox® (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek) we wskazaniu: leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD10:G43). Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji zwraca uwagę, że istniejące dowody wskazują na niewielką skuteczność kliniczną leku. Ponadto zaproponowane kryteria kwalifikacji do programu lekowego są nieprecyzyjne i nie umożliwiają ścisłego określenia docelowej populacji. Prezes Agencji zwraca uwagę, że zaproponowany RSS jest nieprecyzyjny i dotyczy innego wskazania.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla erenumabu (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>,
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>,
- Walia - <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>,
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>,
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>,
- Kanada - <http://www.cadth.ca>,
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>,
- Norwegia - <http://www.kunnskapssenteret.no/en/publications>.

W wyniku powyższego przeglądu odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne dla erenumabu (Aimovig®) w profilaktyce migreny. Agencja SMC w 2018 roku wydała pozytywną rekomendację w sprawie stosowania erenumabu w profilaktyce migreny u pacjentów z przewlekłym migrenowym bólem głowy, którzy przeszli co najmniej 3 wcześniejsze linie terapii profilaktycznej. Również agencja HAS w 2019 roku wydała pozytywną rekomendację dla zastosowania erenumabu u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy występującym co najmniej 8 razy w miesiącu, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego. Jednocześnie HAS wydał negatywną rekomendację w sprawie stosowania erenumabu zgodnie ze wskazaniem zawartym w ChPL. Ponadto odnaleziono pozytywną ocenę agencji IQWiG dotyczącą stosowania erenumabu u pacjentów którzy nie reagują lub nie tolerują żadnej z następujących terapii: metoprolol, propranolol, flunaryzyna, topiramata, amitryptylina, kwas walproinowy lub toksyna botulinowa A.

Cztery agencje: NICE, ZN, G-BA oraz CADTH są w trakcie przygotowywania rekomendacji. Agencja NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) zauważyła potrzebę przygotowania pełnej oceny HTA. Agencja AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) zrezygnowała z przygotowania rekomendacji. Powodem jest przygotowywanie rekomendacji przez NICE.

W Tab. 20 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji.

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla erenumabu (Aimovig®).

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2019	Profilaktyka migreny u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy występującym co najmniej 8 razy w miesiącu, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego.	Pozytywna rekomendacja. HAS wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowania erenumabu u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy występującym co najmniej 8 razy w miesiącu, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego. W rekomendacji HAS zaznaczono, iż pacjenci ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego (zawał mięśnia sercowego, udar, przemijający atak niedokrwienny, niestabilna dusznica bolesna, pomostowanie tętnic wieńcowych) nie powinni przyjmować erenumabu. HAS nie rekomenduje stosowania erenumabu zgodnie ze wskazaniem zawartym w ChPL tj. u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną na miesiąc.
SMC 2018	Profilaktyka migreny u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy występującym co najmniej 4 razy w miesiącu.	Pozytywna rekomendacja. SMC wydało pozytywną rekomendację w sprawie stosowania erenumabu w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów z przewlekłym migrenowym bólem głowy, którzy przeszli co najmniej 3 wcześniejsze linie terapii profilaktycznej.
IQWiG 2019	Profilaktyka migreny	Ocena pozytywna Agencja IQWiG wydała ocenę korzyści zastosowania erenumabu w profilaktyce migreny. Dodatkową korzyść mogą osiągnąć jedynie pacjenci z co najmniej 4 dniami migrenowymi w miesiącu, u których nie uzyskano odpowiedzi po zastosowaniu lub występują przeciwwskazania do stosowania takich preparatów jak: metoprolol, propranolol, flunaryzyna, topiramata, amitryptylina, kwas walproinowy lub toksyna botulinowa A.
CADTH 2019	Leczenie profilaktyczne migreny u pacjentów, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego.	Brak oceny. Ocena korzyści zastosowania erenumabu w profilaktyce migreny jest w trakcie przygotowania.
G-BA 2019	Profilaktyka migreny	Brak oceny. Ocena korzyści zastosowania erenumabu w profilaktyce migreny jest w trakcie przygotowania. Termin publikacji oceny wyznaczono na początek maja 2019 roku.
ZN 2019	Leczenie profilaktyczne migreny u pacjentów z przewlekłą migreną lub z epizodyczną migreną, którzy przeszli co najmniej 2 wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego.	Brak rekomendacji. Rekomendacja jest w trakcie przygotowania. Planowana data publikacji rekomendacji to koniec czerwca 2019.
AWMSG 2018	Profilaktyka migreny u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy występującym co najmniej 4 razy w miesiącu.	Brak oceny. AWMSG zrezygnowało z przygotowania rekomendacji. Powodem jest przygotowanie rekomendacji przez NICE.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NCPE 2018	Profilaktyka migreny u dorosłych pacjentów z migrenowym bólem głowy występującym co najmniej 4 razy w miesiącu.	Brak oceny. NCPE przeprowadziło jedynie szybką ocenę erenumabu (Aimovig®) w wyniku, której rekomenduje przygotowanie pełnej oceny HTA w celu określenia efektywności klinicznej oraz kosztowej erenumabu. Pełna ocena HTA jest w trakcie przygotowania. 1 kwietnia 2019 roku NCPE wysłało wstępną ocenę do wnioskodawcy.
NICE 2018b	Profilaktyka migreny	Brak oceny. Rekomendacja NICE w sprawie zastosowania erenumabu w profilaktyce migreny jest w trakcie przygotowania. Pierwsze posiedzenie komisji odbyło się 6 grudnia 2018 roku. Kolejne zaplanowano na 3 lipca 2019 roku.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2019 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2019 roku w profilaktyce lub leczeniu migreny finansowane ze środków publicznych w Polsce są:

- metoprolol we wskazaniu: zapobieganie napadom migreny,
- propranolol we wskazaniu: leczenie i zapobieganie napadom migreny,
- ergotamina we wskazaniu: zapobieganie naczyniowym bólom głowy, w tym migrenowym,
- naproksen we wskazaniu: leczenie bólu głowy w tym migrenowego,
- ibuprofen we wskazaniu: leczenie bólu głowy w tym migrenowego.

Szczegółowe dane dotyczące produktów finansowanych ze środków publicznych we wskazaniu leczenia lub profilaktyki migreny przedstawiono w Tab. 21.

Tab. 21. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.08.2019 r.).

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	Cena detaliczna, PLN	WLF, PLN	Wskazania objęte refundacją	Fragment wskazania dot. migreny	PO	WDŚ, PLN
Ibuprofenum										
Ibuprofen Hasco, kaps. miękkie, 200 mg	60 szt.	5909990853540	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	4,45	6,16	5,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bóle głowy (w tym także migreny)	ryczałt	4,25
Ibuprofen Polfarmex, tabl. powł., 200 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	5909990830732	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	4,36	6,07	5,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	ryczałt	4,16
Ibuprofen-Pabi, tabl. drażowane, 200 mg	60 szt. (3 blist. po 20 szt.)	5909990132928	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	5,17	6,92	5,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia, np. bóle głowy, również migrenowe	ryczałt	5,01
Naproxenum										
Anapran, tabl. powł., 275 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	5909990624515	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	7,56	9,59	5,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia w tym bóle głowy, również migrenowe	50%	6,78
Anapran, tabl. powł., 275 mg	60 szt.	5909990948543	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	16,74	21,55	16,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia w tym bóle głowy, również migrenowe	50%	13,13

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	Cena detaliczna, PLN	WLF, PLN	Wskazania objęte refundacją	Fragment wskazania dot. migreny	PO	WDŚ, PLN
Anapran, tabl. powł., 550 mg	20 szt. (2 blist. po 10 szt.)	05909990624515	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	15,12	18,85	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia w tym bóle głowy, również migrenowe	50%	13,24
Anapran, tabl. powł., 550 mg	60 szt.	05909990948543	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	33,48	41,35	33,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	bóle słabe do umiarkowanych różnego pochodzenia w tym bóle głowy, również migrenowe	50%	24,51
Anapran EC, tabl. dojel., 250 mg	60 szt.	05909991054991	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	14,57	19,04	15,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	11,38
Anapran EC, tabl. dojel., 500 mg	60 szt.	05909991055066	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	29,42	36,75	30,63	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	21,44
Apo-Napro, tabl., 250 mg	30 szt.	05909990661404	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	8,05	10,63	7,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	6,80
Apo-Napro, tabl., 250 mg	90 szt.	05909990661435	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	22,57	28,56	22,97	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	17,08
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990661442	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	16,09	20,63	15,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	12,97

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	Cena detaliczna, PLN	WLF, PLN	Wskazania objęte refundacją	Fragment wskazania dot. migreny	PO	WDŚ, PLN
Apo-Napro, tabl., 500 mg	30 tabl.	05909997213224	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	11,75	16,08	15,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	8,42
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	10 szt.	05909991023782	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	5,40	7,32	5,62	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	4,51
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	20 szt.	05909991023799	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	14,31	11,23	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	8,70
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	30 szt.	05909991023805	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	16,20	20,98	16,85	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	12,56
Nalgesin Forte, tabl. powł., 550 mg	60 szt.	05909991023836	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	32,40	40,22	33,69	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	23,38
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	30 szt.	5909991040529	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	8,07	10,65	7,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	6,82
Naproxen 250 Hasco, tabl., 250 mg	50 szt.	5909991040536	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	13,45	17,42	12,76	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	11,04
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	15 szt.	5909990644179	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	8,07	10,65	7,66	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	6,82

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	Cena detaliczna, PLN	WLF, PLN	Wskazania objęte refundacją	Fragment wskazania dot. migreny	PO	WDS, PLN
Naproxen 500 Hasco, tabl., 500 mg	30 tabl.	5909990644186	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie farmaceutyczne	14,58	19,05	15,32	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	11,39
Naproxen Hasco, czopki, 250 mg	10 szt.	5909990914319	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	6,48	8,83	6,88	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	5,39
Naproxen Hasco, czopki, 500 mg	10 szt.	5909990914418	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	9,72	13,75	13,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	50%	6,88
Ergotaminum										
Ergotaminum Filofarm, tabl. drażowane, 1 mg	20 szt.	5909990211517	154.0, Leki przeciwmigrenowe - ergotamina	3,48	5,11	5,11	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Zapobieganie i zwalczanie naczyniowych bólów głowy, włącznie z bólami migrenowymi	50%	2,56
Metoprololum										
Metocard, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	05909990034529	40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego	6,38	9,12	8,68	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Brak	ryczałt	3,64
Propranololum										
Propranolol Accord, tabletki powlekane, 10 mg	50 tabl.	5909991033507	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	2,43	2,95	1,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wskazania: migrena	ryczałt	2,95
Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg	50 szt.	5909991033590	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	3,80	5,58	5,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wskazania: migrena	ryczałt	3,20

Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza problemu decyzyjnego

Nazwa, postać i dawka leku	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ, PLN	Cena detaliczna, PLN	WLF, PLN	Wskazania objęte refundacją	Fragment wskazania dot. migreny	PO	WDS, PLN
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt. (2 blist. po 25 szt.)	5909990112111	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	3,24	3,80	1,40	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wskazania: profilaktyka migreny	ryczałt	3,80
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt. (2 blist. po 25 szt.)	5909990112210	39.0, Leki beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego	5,08	6,93	5,58	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Wskazania: profilaktyka migreny	ryczałt	4,55

UCZ - urzędowa cena zbytu; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDS - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

4 Komparator

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii - inną technologią opcjonalną. (Rozporządzenie MZ 2012) Technologię opcjonalną w powyższym dokumencie stanowi procedura medyczna możliwa do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępna na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Ponadto zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka (tj. sposób postępowania, który w praktyce medycznej mógłby zostać zastąpiony przez ocenianą interwencję). (AOTMiT 2016)

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym erenumabu (Aimovig®) jest profilaktyka migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego zakładają wykorzystanie erenumabu po wcześniejszym leczeniu profilaktycznym lekami przeciwpadaczkowymi (topiramatem, kwasem walproinowym), przeciwdepresyjnymi (amitryptyliną) lub toksyną botulinową A. W związku z powyższym technologii te nie są odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji.

Według najnowszych polskich wytycznych w profilaktyce migreny przewlekłej nie udowodniono korzystnego działania antagonistów receptora beta-adrenergicznego. W związku z tym nie zaleca się ich stosowania u pacjentów z migreną przewlekłą. Dlatego beta-blokery (np. metoprolol, propranolol) nie zostały uwzględnione jako komparator dla erenumabu.

Finansowana w Polsce we wskazaniu zapobiegania lub zwalczania naczyniowego bólu głowy, w tym migrenowego bólu głowy jest również ergotamina. Jednak 27 czerwca 2013 roku EMA ograniczyła stosowanie ergotaminy w zapobieganiu migrenom ze względu na zwiększone ryzyko poważnych działań niepożądanych. W związku z tym, wytyczne postępowania nie zalecają stosowania ergotaminy w profilaktyce migren, a jedynie w doraźnym leczeniu silnych napadów migreny. (EMA 2013)

Podsumowując, technologie medyczne finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu migreny są zalecane w leczeniu doraźnym (ergotamina, ibuprofen, naproksen). Inne technologie opcjonalne stosowane w leczeniu profilaktycznym migren (np. flunarazyna) są zalecane we wcześniejszych liniach leczenia. Stosowanie antagonistów receptora beta-adrenergicznego nie jest zalecane w profilaktyce migreny przewlekłej. Kryteria kwalifikacji do programu lekowego erenumabu wymagają potwierdzenia zastosowania i nieskuteczności innych technologii opcjonalnych we wcześniejszych liniach leczenia (topiramatem, kwasem walproinowym, amitryptyliną, toksyną botulinową A). W związku z powyższym, mając na uwadze wytyczne kliniczne, status finansowania oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, odpowiednim komparatorem dla wnioskowanej interwencji, stosowanej po wykorzystaniu co

najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego jest placebo tj. brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby.

4.1.1 Pogłębione uzasadnienie wyboru placebo jako komparatora

W realnej praktyce klinicznej znamienita większość pacjentów z migreną i współwystępującą depresją może mieć zastosowane nie więcej niż 2 leki (spośród 4 wymienionych w projekcie Programu Lekowego (PL), co w pełni uzasadnia wybór placebo jako komparatora.

Stosowanie więcej niż dwóch leków w populacji z migreną przewlekłą i współwystępującą depresją jest ograniczone ze względu na:

- przeciwwskazania do stosowania u chorych z depresją, która jest kryterium włączenia do PL (topiramát);
- przeciwwskazania do stosowania u kobiet w wieku reprodukcyjnym, stanowiących ponad 50% populacji z migreną przewlekłą (kwas walproinowy, topiramát, toksyna botulinowa)
- liczne możliwe interakcje lekowe z leczeniem współtowarzyszących chorób (np. cukrzyca, nadciśnienia tętniczego) lub przeciwwskazaniami (np. choroba niedokrwienna serca)

oraz

- brakiem refundacji i wysokim kosztem terapii na rynku prywatnym (toksyna botulinowa typu A, Botox).

Powyższe ograniczenia wynikają zarówno z analizy dostępnych wytycznych klinicznych (m.in. wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego 2018; PTBG 2018) jak i charakterystyk 4 produktów leczniczych (ChPL) wymienionych w projekcie Programu Lekowego (PL).

Zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig ma być stosowany u pacjentów w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją po minimum 2 próbach leczenia migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród następujących czterech substancji:

1. topiramát,
2. kwas walproinowy,
3. amitryptylina,
4. toksyna botulinowa typu A

Poniżej omówimy każdy z ww. leków w kontekście potencjalnego wyboru jako komparator.

Topiramát

1. Według wytycznych PTBG 2018:
 - a. topiramát jest najczęściej ocenianym lekiem w badaniach z randomizacją, spośród wszystkich leków o udokumentowanej skuteczności w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej [PTBG 2018].
 - b. Okazał się lekiem skutecznym w profilaktyce napadów zarówno w migrenie epizodycznej [Brandes 2004], jak i przewlekłej [Diener 2007].
 - c. Jego tolerancja jest zwykle lepsza niż w przypadku kwasu walproinowego bądź walproatu sodowego.
 - d. Jest lekiem pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej.
 - e. Doniesienia o niekorzystnym wpływie leku na (...) nasilenie depresji stają się poważnym ograniczeniem w jego stosowaniu.
2. Topiramát (24 preparaty) jest refundowany w Polsce w padaczce odpornej na leczenie oraz w ramach wskazań pozarejestacyjnych - w zespole Tourette'a. Nie jest refundowany w leczeniu migreny.
3. Według ChPL Topamax (jeden z refundowanych preparatów topiramatu):
 - a. Topiramát jest wskazany w zapobieganiu migrenie u osób dorosłych po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia.
 - b. Jest przeciwwskazany w zapobieganiu migrenie u kobiet w ciąży oraz u kobiet w okresie rozrodczym, które nie stosują wysoce skutecznych metod antykoncepcyjnych (działanie teratogenne).
 - c. W rozdziale 4.4 (Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania) wskazuje się wprost, że:
 - i. Podczas stosowania topiramatu obserwowano częstsze występowanie zaburzeń nastroju i depresji.
 - ii. W badaniach klinicznych, przeprowadzonych z podwójną ślepą próbą, zdarzenia samobójcze związane z przyjmowaniem produktu (myśli samobójcze, próby samobójcze i rzeczywiste samobójstwa) występowały z częstością prawie 3 razy większą niż u pacjentów, którym podawano placebo.
 - d. W rozdziale 4.8 (Działania niepożądane), prezentowane są dane dot. bezpieczeństwa stosowania topiramatu ustalone na podstawie informacji pochodzących z bazy danych badań klinicznych obejmującej 4111 pacjentów (3182 leczonych topiramatem i 929 placebo), którzy wzięli udział w 20 badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą oraz z danych na temat 2847 pacjentów uczestniczących w 34 badaniach z otwartą próbą.
W oparciu o powyższe dane stwierdzono, że do najczęstszych działań niepożądanych topiramatu należy depresja (częstość występowania w trakcie leczenia topiramatem $\geq 10\%$).

- e. Powoduje szereg interakcji lekowych, z których najistotniejsze w praktyce dotyczą leków stosowanych w terapii cukrzycy typu 2 (m.in. metformina, pioglitazon, glibenklamid) oraz niektórych leków przeciwnadciśnieniowych (hydrochlorotiazyd). Powyższe, w praktyce znacznie ogranicza możliwości stosowania topiramatu u pacjentów w wieku podeszłym.
4. Podsumowując, topiramat jest lekiem zalecanym w profilaktyce migreny przewlekłej, ale nigdzie nie odnaleziono pozytywnych zaleceń dotyczących stosowania topiramatu u pacjentów z migreną przewlekłą i zdiagnozowaną depresją. Wytyczne kliniczne PTBG 2018 oraz sama Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazują, że lek nasila depresję, powoduje jej częstsze występowanie i zwiększa trzykrotnie ryzyko prób samobójczych. Wskutek działania prodepresyjnego stosowanie topiramatu u pacjentów z migreną przewlekłą oraz depresją jest znacznie ograniczone.

Dodatkowo, stosowanie topiramatu u pacjentów z migreną jest ograniczone w populacji kobiet w wieku rozrodczym, które stanowią przeważającą większość wszystkich pacjentów z migreną przewlekłą. Ze względu na chroniczny charakter choroby i konieczność przewlekłego leczenia, wybór topiramatu, poza zwiększonym ryzykiem wad rozwojowych płodu, w przypadku braku skuteczności antykoncepcji, wiąże się z rezygnacją z macierzyństwa.

Kwas walproinowy

- Według wytycznych PTBG 2018:
 - Jest lekiem o udowodnionej skuteczności w migrenie - głównie w migrenie epizodycznej, ale istnieją także dane przemawiające za korzystnym efektem terapeutycznym w migrenie przewlekłej.
 - Leczenie kwasem walproinowym w dawce dobowej 500 - 1000 mg (w projekcie Progamu Lekowego klinicyści zasugerowali zakres dawek 500 - 1500 mg) jest obarczone niewielką liczbą działań niepożądanych, ale niektóre z nich są jednak poważne.
 - Jednym z najpoważniejszych działań niepożądanych kwasu walproinowego jest działanie teratogenne na płód. Leku nie można stosować u kobiet w ciąży, ani nawet tych, które rozważają zajście w ciążę.
 - Należy zachować dużą ostrożność w związku z toksycznym wpływem kwasu walproinowego na wątrobę.
- Kwas walproinowy (28 preparatów) jest refundowany w Polsce w padaczce, chorobach psychicznych lub upośledzeniu umysłowym oraz w ramach wskazań pozarejestacyjnych - w neuralgii lub neuropatii w obrębie twarzy. Nie jest refundowany w leczeniu migreny.
- Zgodnie z ChPL kwasu walproinowego (preparat Depakine Chrono):

- a. Kwas walproinowy (preparat Depakine Chrono) **nie jest zarejestrowany w leczeniu migreny.**
 - b. Walproinianu nie należy stosować (w zarejestrowanych wskazaniach) u dzieci płci żeńskiej i kobiet w wieku rozrodczym, chyba że inne metody są nieskuteczne lub nie są tolerowane.
 - c. Walproinian **wykazuje wysoki potencjał teratogeny.** U dzieci narażonych na walproinian w życiu płodowym istnieje **duże ryzyko wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych i zaburzeń neurorozwojowych** (patrz punkt 4.6).
 - d. Walproinian jest **przepisywany i wydawany zgodnie z warunkami programu zapobiegania ciąży podczas stosowaniu walproinianu** (Rozdział 4.4 ChPL, opis warunków zajmuje 3 strony). Program zapobiegania ciąży zawiera precyzyjne warunki i wymagania dla kobiet z padaczką oraz chorobą afektywną dwubiegunową (ostrzejsze dla choroby afektywnej dwubiegunowej w porównaniu z padaczką). **Program zapobiegania ciąży podczas stosowaniu walproinianu nie przewiduje możliwości stosowania walproinianu u kobiet w wieku rozrodczym z innymi wskazaniami, np. migreną.** Potencjalne zastosowanie walproinianu w leczeniu migreny u kobiety w wieku rozrodczym, która zaszłaby w ciążę i urodziła dziecko z wadą wrodzoną skutkowałoby odpowiedzialnością karną lekarza.
4. Podsumowując, kwas walproinowy jest rekomendowany przez wytyczne PTBG 2018 do stosowania w profilaktyce migreny przewlekłej, ale **nie stanowi opcji terapeutycznej dla kobiet w wieku rozrodczym.**

Amitryptylina

1. Wytyczne PTBG 2018:
 - a. Wytyczne PTBG 2018 bardzo krótko (1 akapit, 3 zdania) opisują możliwość zastosowania trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD), w tym amitryptyliny, w profilaktyce migreny przewlekłej.
 - b. Według wytycznych PTBG 2018 TLPD stosuje się zarówno w leczeniu bólów głowy typu napięciowego, jak i migrenie, w tym przewlekłej. Spośród TLPD najbardziej ugruntowaną pozycję ma amitryptylina.
 - c. **Ze względu na gorszą jakość dowodów klinicznych amitryptylina jest pozycjonowana jako lek drugiego wyboru w profilaktyce migreny przewlekłej (klasa zaleceń B).**
 - d. Wytyczne we fragmencie dot. TLPD powołują się na cztery publikacje, z których:
 - i. Dwie dotyczą bólów głowy typu napięciowego [Cerbo 1998, Mathew 2000]

- ii. Jedna dotyczy ciężkiej migreny, bez wyróżnienia migreny przewlekłej [Cough 1976]
 - iii. Pracę przeglądową dotyczącą profilaktyki migreny (bez wyróżnienia migreny przewlekłej) [Becker 1999]
 - e. Wytyczne do pewnego stopnia przenoszą skuteczność leczenia amitryptyliną u pacjentów z napięciowymi bólami głowy, o charakterze przewlekłym, na migrenę o charakterze przewlekłym (badanie Cerbo 1998, kwalfikowani pacjenci bez objawów depresji, badanie otwarte, nierandomizowane, pacjenci z bólami głowy typu napięciowego epizodycznymi (n=28) porównani z pacjentami z bólami głowy typu napięciowego przewlekłymi (n=40)).
 - f. Podsumowując, wytyczne PTBG 2018 we fragmencie poświęconym zastosowaniu amitryptyliny w profilaktyce migreny przewlekłej nie przywołują żadnej (!!!) publikacji, która dotyczyłaby pacjentów z rozpoznaniem migreny przewlekłej.
2. Amitryptylina (2 preparaty) jest refundowana w Polsce we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji. Preparat Amitriptilinum VP jest wskazany m.in. w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych (bez wskazania na migrenę przewlekłą).
3. Według ChPL Amitriptilinum VP:
- a. W rozdziale 5.1 ChPL, wskazuje się, że wykazano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania amitryptyliny u dorosłych z:
 - i. Profilaktyką przewlekłych napięciowych bólów głowy
 - ii. Profilaktyką migreny
 - iii. Nie wskazuje się wprost na profilaktykę migreny przewlekłej.
 - b. Przeciwwskazania do leczenia amitryptyliną stanowią m.in. niedawno przebyty zawał mięśnia sercowego, niewydolność tętnic wieńcowych (czyli choroba niedokrwienna serca), zaburzenia rytmu serca, każdy stopień bloku serca. Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z chorobą wieńcową znacznie ogranicza możliwość stosowania amitryptyliny u pacjentów po 50 r.ż.
 - c. Amitryptylina nie powinna być łączona z szeregiem grup leków przeciwdepresyjnych, np. inhibitorami MAO (ryzyko zespołu serotoninowego)
 - d. Amitryptylina nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży, chyba że jest to wyraźnie konieczne i tylko po dokładnym rozważeniu stosunku ryzyka i korzyści. Podczas długotrwałego stosowania i po podawaniu w końcowych tygodniach ciąży u noworodka mogą wystąpić objawy odstawienia. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka karmionego piersią.
 - e. Jedym z bardzo częstych (>10%) działań niepożądanych amitryptyliny są bóle głowy.

Toksyna botulinowa typu A

1. Toksyna botulinowa typu A (tylko preparat Botox!) jest zarejestrowana w profilaktyce bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).
2. Toksyna botulinowa typu A jest lekiem refundowanym w ramach programów lekowych B.28, B.30, B.57, B.73, B.83, ale nie jest refundowana w leczeniu migreny.
3. Jedynym preparatem toksyny botulinowej typu A, który jest wskazany w profilaktyce bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę jest Botox.

Zalecane dawkowanie wynosi 150 - 195 jednostek co 12 tygodni. Wskazane zapotrzebowanie na lek oznacza, że pojedyncze podanie wymaga zakupu dwóch ampulek po 100 j. Roczna terapia obejmuje cztery podania po 2 ampulki (razem 8 ampulek rocznie).

Cena preparatu nier refundowanego jest znacznie wyższa niż cena w ramach programu lekowego. Cena na rynku prywatnym waha się w zakresie od 959 zł do 1200 zł za fiolkę [Botox - ceny 2020].

Przy założeniu ceny za fiolkę na poziomie 959 zł, koszt leku na pojedyncze podanie wynosi 1918 zł, zaś koszt rocznej terapii 7672 zł. Powyższe wyliczenia nie uwzględniają kosztu samego podania w warunkach prywatnych przez przeszkolonego lekarza neurologa (złożona procedura obejmująca od 31 do 39 wstrzyknięć w 7 okolic głowy i szyi).

4. Wydaje się, że w skali Polski (pomijając pacjentów z dużych miast, leczących się prywatnie), odsetek pacjentów korzystających z toksyny botulinowej w profilaktyce migreny jest znacznie mniejszy (bliźszy 1%).
5. Podsumowując, toksyna botulinowa typu A jest lekiem zarejestrowanym w profilaktyce migreny przewlekłej. Ze względu na brak refundacji i bardzo wysokie koszty terapii (ok. 8 tys. zł rocznie) nie stanowi realnej opcji terapeutycznej. Na terapię mogą sobie pozwolić tylko najzamożniejsi pacjenci, leczący się prywatnie.

Struktura demograficzna pacjentów z migreną przewlekłą a możliwości terapeutyczne

- Strukturę demograficzną pacjentów z migreną przewlekłą można poznać analizując dane demograficzne uczestników badań klinicznych realizowanych w tym wskazaniu.
- Przeanalizowano strukturę demograficzną w badaniach leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej z użyciem przeciwciał monoklonalnych [erenumab: badanie Tepper 2017; framenezumab: badania HALO oraz Bigal 2015; galkanezumab: badanie

REGAIN; eptinezumab: badanie Dodick 2019) oraz toksyny botulinowej (badania PREEMPT I oraz PREEMPT II).

- Sumarycznie, w 7 włączonych badaniach wzięło udział 5212 pacjentów. W publikacjach znajdujemy informacje o 16 grupach leczonych.
- Mediana odsetka kobiet w 16 analizowanych grupach badanych wyniosła 86,1% (zakres od 79,0% do 89,1%).
- Mediana średniego wieku w 16 analizowanych grupach badanych wyniosła 41,15 lat (zakres od 37,0 do 42,9 lat).
- Według GUS, jako wiek rozrodczy (dla umiarkowanej strefy klimatycznej, w jakiej znajduje się Polska) przyjmuje się wiek 15-49 lat [GUS - słownik].
- Jeżeli w populacji pacjentów z migreną przewlekłą średni wiek wynosi ok. 41 lat, a średni odsetek kobiet ok. 86%, to przy założeniu, że wiek rozrodczy liczymy do 49 r.ż., z bardzo wysokim prawdopodobieństwem, graniczącym z pewnością, możemy oszacować, że **co najmniej 50% populacji pacjentów z migreną przewlekłą to kobiety w wieku rozrodczym.** Z dużym prawdopodobieństwem odsetek ten jest wyższy, bliższy 60%.
- Analizując uwarunkowania terapeutyczne potencjalnych komparatorów (Tab. 22) widać, że sytuacja terapeutyczna co najmniej połowy pacjentów z migreną przewlekłą - subpopulacji kobiet w wieku rozrodczym - jest niezwykle trudna:
 - Toksyna botulinowa typu A nie stanowi realnie dostępnej opcji ze względów ekonomicznych (koszt terapii > 8000 zł rocznie, tylko bogate mieszkanki dużych miast).
 - Kwas walproinowy ze względu na wysoką teratogenność w ogóle nie powinien być stosowany w populacji kobiet w wieku rozrodczym (wytyczne PTBG 2018, ChPL).
 - Topiramát niesie ze sobą zwiększone ryzyko wad rozwojowych płodu. Może być zastosowany po dokładnym rozważeniu innych alternatywnych metod leczenia, przy założeniu, że kobieta będzie stosować wysoce skuteczne metody zapobiegania ciąży. Oczywiście, terapia topiramatem wiąże się z czasową rezygnacją z macierzyństwa. Nie wspominamy o tym, że topiramát nie powinien być stosowany u pacjentów z depresją ze względu na wzrost ryzyka prób samobójczych.
 - Amitryptylina może być zastosowana, ale nie powinna być stosowana w trakcie ciąży.
- **Podsumowując, kobiety w okresie rozrodczym, stanowiące 50% lub więcej populacji z migreną przewlekłą, o ile zrezygnują czasowo z planów reprodukcyjnych i będą stosowały wysoce skuteczną antykoncepcję (część kobiet będzie miała przeciwwskazania), będą mogły być w praktyce leczone**

maksymalnie dwoma lekami - amitryptyliną i topiramatem. Terapia topiramatem będzie się wiązała z wysokim ryzykiem pogorszenia depresji i 3-krotnym wzrostem ryzyka samobójstwa. W praktyce w grupie tej, ze względu na kwalifikowanie do Programu Lekowego pacjentów z depresją, zostaje jedna sensowna opcja terapeutyczna - amitryptylina.

Znaczenie depresji

- Proponowany program lekowy dla Aimovig jako jedno z głównych kryteriów kwalifikacji podaje **rozpoznanie depresji wg klasyfikacji ICD-10 (punkt 1.4);**
- Według danych NFZ w Polsce w 2018 roku świadczenia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym depresji udzielono 631,6 tys. pacjentów. 98% pacjentów były to osoby w wieku 18 i więcej lat. 73,3% stanowiły kobiety [raport NFZ „Depresja”; NFZ 2020].
- **Najgroźniejszym powikłaniem depresji jest samobójstwo** [Jakuszkowiak-Wojten 2019]. Depresja prowadzi do myśli samobójczych, w konsekwencji prób samobójczych, z których ponad połowa kończy się zgonem.
- Według podręcznika psychiatrii dla studentów medycyny samobójstwo jest przyczyna zgonu 10 - 15% chorych z rozpoznaniem depresji [Bilikiewicz 1998]
- Według danych GUS, w Polsce w 2016 r. śmiercią samobójczą zginęło więcej osób niż w wypadkach drogowych. W 2016 r. Komenda Główna Policji odnotowała 9861 prób samobójczych, z czego 5405, zatem blisko 55% przypadków, zakończyło się zgonem [GUS 2016].
- Przedłużanie nieskutecznego leczenia depresji bądź intencjonalne stosowanie leków pogarszających przebieg depresji u pacjentów z rozpoznaniem depresji zwiększa ryzyko samobójstwa i zgonu pacjenta.
- Według wytycznych PTBG 2018 oraz opinii ekspertów topiramate jest obecnie (w sytuacji braku dostępności innych skutecznych leków) podstawowym lekiem stosowanym w profilaktyce migreny przewlekłej. Stosowanie topiramatu nasila przebieg depresji i zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko samobójstwa. Same wytyczne PTBG 2018 wskazują, że „Doniesienia o niekorzystnym wpływie leku na (...) nasilenie depresji staje się poważnym ograniczeniem w jego stosowaniu.” **Program lekowy powstał z myślą o tej właśnie grupie pacjentów - chorych z migreną przewlekłą i depresją. Grupie chorych, u których stosowanie topiramatu jest bardzo ograniczone, lub wręcz przeciwwskazane, ze względu na występowanie depresji i negatywny wpływ topiramatu na jej przebieg.**
- Wydaje się, że w korespondencji analityków AOTMiT z ekspertem (mail z dnia 13.07.2020), w której starano się doprecyzować standardy leczenia migreny przewlekłej w Polsce pominięto istotny warunek programu lekowego - współwystępowanie depresji. Wydaje się, że odpowiedzi eksperta odnoszą się do „migreny przewlekłej”, a nie „migreny przewlekłej u pacjenta z rozpoznaniem depresji”.

- Migrena przewlekła u pacjenta z rozpoznaniem depresji jest rzadkim stanem, ale wymagającym innego podejścia terapeutycznego niż migrena przewlekła bez depresji. Program lekowy jest odpowiedzią na wyzwanie kliniczne jakie stanowi leczenie profilaktyczne migreny przy ograniczeniu stosowania topiramatu (ze względu na jego negatywny wpływ na depresję i wzrost ryzyka samobójstwa).

Porównanie z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anti-CGRP

- W momencie składania wniosku refundacyjnego, ani obecnie, żadne przeciwciało monoklonalne anti-CGRP nie było ani nie jest refundowane ze środków publicznych. Ze względu na wysokie koszty terapii (> 50% minimalnego wynagrodzenia netto miesięcznie), które w całości muszą być ponoszone przez pacjenta, leki te nie stanowią realnej opcji terapeutycznej. Fakt obecnie prowadzonej oceny leku przez AOTMiT nie przesądza o refundacji leku. Hipotetycznie, leki o zbliżonym mechanizmie działania mogą mieć wnioski refundacyjne w inaczej określonych wskazaniach (inne kryteria włączenia do programów lekowych), a więc nie stanowią komparatorów.

Dlaczego w programie lekowym są wymienione cztery leki zamiast dwóch?

- W programie lekowym zaproponowano zastosowanie erenumabu w trzeciej linii leczenia, proponując do wyboru cztery opcje terapeutyczne do zastosowania w pierwszej i drugiej linii. Taka konstrukcja zapisów umożliwia racjonalny wybór dwóch opcji profilaktycznych w różnych subpopulacjach chorych, u których z powodów wymienionych powyżej zastosowanie dwóch pozostałych opcji nie jest możliwe. Ograniczenie z góry pierwszej i drugiej linii profilaktyki tylko do dwóch leków w ramach programu lekowego spowodowałoby wykluczenie dużej grupy chorych, u których te dwa konkretne leki byłyby przeciwwskazane. Zaproponowanie czterech opcji terapeutycznych, zgodnie z zaleceniami PTBG, daje lekarzowi prowadzącemu swobodę w wyborze najlepiej dostosowanej terapii do potrzeb pacjenta.

Podsumowanie

- Projekt programu lekowego i warunki kwalifikacji powstały przy ścisłej współpracy z ekspertami klinicznymi zajmującymi się realnej praktyce leczeniem migreny.
- Program lekowy jest odpowiedzią na ograniczoną skuteczność leków stosowanych w profilaktyce migreny przewlekłej (topiramatu, kwasu walproinowego, amitryptylina, toksyna botulinowa) oraz ograniczenia w ich stosowaniu.
- Według ekspertów, znamienita większość pacjentów kwalifikujących się do programu realnie będzie w stanie przejść maksymalnie dwie próby leczenia profilaktycznego.

- Topiramát - podstawowy lek stosowany w I linii profilaktyki migreny przewlekłej jest przeciwwskazany u pacjentów z depresją (kryterium kwalifikacji do programu lekowego). Pogarsza przebieg depresji i 3-krotnie zwiększa ryzyko samobójstwa (tzw. działanie prodepresyjne). Dodatkowo jego stosowanie jest ograniczone w populacji kobiet w wieku rozrodczym, gdyż prowadzi do zwiększonego ryzyka wad rozwojowych płodu. Kobiety w wieku rozrodczym stanowią ponad połowę populacji pacjentów z migreną przewlekłą. Stosowanie topiramatu jest też ograniczone u pacjentów z cukrzycą typu II (interakcje z metforminą - podstawowym lekiem stosowanym w terapii cukrzycy typu II).
- Kwas walproinowy - nie jest zarejestrowany do stosowania w migrenie. Nie jest refundowany w tym wskazaniu. Nie ma możliwości stosowania kwasu walproinowego u kobiet w wieku rozrodczym (stanowiących ponad 50% populacji z migreną przewlekłą).
- Amitryptylina - stosowana w II linii profilaktyki migreny (ze względu na słabsze dowody skuteczności) jest przeciwwskazana u pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i kobiet w ciąży. Sama stanowi lek antydepresyjny, ale jej stosowanie ogranicza stosowanie innych, podstawowych grup leków stosowanych w terapii depresji, co może utrudnić skuteczne leczenie tego schorzenia.
- Toksyna botulinowa typu A - ze względu na wysokie koszty terapii jakie musi ponieść pacjent (4-krotność miesięcznego minimalnego wynagrodzenia za pracę netto w Polsce w 2020 roku) nie stanowi realnie dostępnej opcji terapeutycznej.
- W realnej praktyce znamienita większość pacjentów z migreną i współwystępującą depresją może mieć zastosowane nie więcej niż 2 leki profilaktyczne (spośród 4 wymienionych w projekcie programu lekowego), co w pełni uzasadnia wybór placebo jako komparatora.

Tab. 22 Podsumowanie podstawowych informacji o wskazaniach i ograniczeniach do stosowania czterech leków - potencjalnych komparatorów dla erenumabu.

Lek	Klasa zaleceń w wytycznych PTBG 2018	Wskazanie rejestracyjne	Refundacja w migrenie	Dostępność ekonomiczna	Wpływ na depresję	Kobiety w wieku rozrodczym	Pacjenci z chorobą niedokrwienną serca	Pacjenci z cukrzycą typu II
Topiramata	A	TAK (migrena, pod dokładnym rozważeniem innych alternatywnych metod leczenia)	BRAK	Zakup prywatny	3-krotny wzrost ryzyka samobójstwa; Depresja jako bardzo częste działanie niepożądane topiramatu (>10%)	NIE (zwiększone ryzyko wad rozwojowych płodu)	-	Liczne interakcje z ważnymi lekami stosowanymi w terapii cukrzycy typu II (m.in. metforminą)
Kwas walproinowy	A	BRAK	BRAK	Zakup prywatny	-	NIE (całkowity brak możliwości zastosowania)	-	-
Amitryptylina	B	TAK (migrena)	TAK (we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach)	Tak (refundacja)	Lek przeciwdepresyjny, ale ogranicza możliwość jednoczesnego stosowania innych ważnych grup leków przeciwdepresyjnych.	NIE w trakcie ciąży	przeciwwskazana	-
Toksyna botulinowa typu A	A/B	TAK (migrena przewlekła)	BRAK	NIE (koszt zakupu samego leku - ok. 8000 zł rocznie)	-	NIE w trakcie ciąży NIE u kobiet nie stosujących skutecznej antykoncepcji	-	-

5 Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) wersja 3.0, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej (AOTMiT 2016). Punktami końcowymi, które zostaną uwzględnione w analizie efektywności klinicznej będą:

- zmiana liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,
- odsetek pacjentów z minimum 50% redukcją liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,
- zmiana liczby dni, w których pacjenci wymagali leczenia farmakologicznego,
- zmiana sumy liczby godzin z bólem głowy w miesiącu,
- bezpieczeństwo terapii.

Ocena bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona na podstawie wszystkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w odnalezionych badaniach klinicznych, a także badań przeprowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym badań obserwacyjnych i dużych badań post-marketingowych). Szczegółowe dane dla efektów zdrowotnych zamieszczono w analizie klinicznej.

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 23) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Natomiast do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

Tab. 23. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie <i>pretest/posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie <i>posttest</i> (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.

We wstępnym wyszukiwaniu odnaleziono jedno badanie randomizowane drugiej fazy, w którym skuteczność erenumabu była porównywana z placebo podczas 12 tygodniowej terapii. Udział w badaniu wzięło 667 pacjentów, którzy zostali podzieleni na 3 grupy: erenumab w dawce 70 mg, erenumab w dawce 140 mg oraz placebo. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana w liczbie dni z bólem migrenowym w miesiącu.

Dodatkowo odnaleziono wyniki z fazy przedłużonej powyższego badania, w której pacjenci przyjmowali erenumab przez 52 tygodnie. Udział w fazie przedłużonej wzięło 609 pacjentów, którzy brali wcześniej udział w badaniu randomizowanym. Pacjenci przyjmowali erenumab w dwóch dawkach: 70 mg oraz 140 mg.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania terapii erenumabem w postaci roztworu do wstrzykiwań (preparat Aimovig®) w leczeniu profilaktycznym dorosłych z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia. Powyższa ocena została dokonana w porównaniu z placebo tj. brakiem leczenia przyczynowego, rozumianym jako naturalny przebieg choroby.

Wnioskowane jest objęcie refundacją terapii erenumabem (preparat Aimovig®) we wskazaniu leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Wnioskowane warunki refundacji obejmują dostępność preparatu Aimovig® w ramach nowej grupy limitowej. Preparat Aimovig® byłby dostępny w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej erenumabem (ICD-10 G43)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatny.

Refundacja preparatu Aimovig® umożliwi pacjentom z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją na kontynuację leczenia profilaktycznego po wykorzystaniu wszystkich obecnie dostępnych opcji terapeutycznych.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną definicję ICHD (ICHD-III, ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i>) ze współwystępującą depresją, w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego
Interwencja (I)	Erenumab w dawce 140 mg podawany co 4 tygodnie zgodnie z ChPL Aimovig®
Komparator (C)	Placebo tj. brak leczenia przyczynowego (sytuacja wykorzystania dostępnych opcji leczenia profilaktycznego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> • Zmiana liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu, • odsetek pacjentów z minimum 50% redukcją liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu, • zmiana liczby dni, w których pacjenci wymagali leczenia farmakologicznego, • zmiana sumy liczby godzin z bólem głowy w miesiącu, • bezpieczeństwo terapii.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • Badania randomizowane z grupą kontrolną, • badania wtórne, • w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne. Oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> • badania obserwacyjne.

8 Aneks

8.1 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (wg Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

Wymaganie	Rozdział/ Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 16.04.2019 r. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30.08.2019 r.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Rozdział 2.1
opis technologii opcjonalnych	Rozdział 2.1.5, 2.1.5.1, 4,
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Zawarte w Analizie klinicznej
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Zawarte w Analizie klinicznej
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Zawarte w Analizie klinicznej
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Zawarte w Analizie klinicznej
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Zawarte w Analizie klinicznej
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Zawarte w Analizie klinicznej
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Zawarte w Analizie klinicznej
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Zawarte w Analizie klinicznej
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

Spis rycin

Ryc. 1. Poszczególne fazy napadu migrenowego, szacunkowy czas ich trwania oraz względna intensywność objawów. Przygotowano na podstawie: Charles 2013, Burstein 2015, Bhaskar 2013.	14
Ryc. 2. Chorobowość migreny przewlekłej według wieku w badaniu AMPP.	22

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja migreny wg ICD-10. (WHO ICD-10 2016)	10
Tab. 2. Struktura wieku osób z migreną w badaniu Stępień 2003.	15
Tab. 3. Częstość napadów migreny w badaniu Stępień 2003.	16
Tab. 4. Porównanie kryteriów klasyfikacji migreny i migreny przewlekłej.	17
Tab. 5. Porównanie chorobowości migreny przewlekłej w populacji badania GHC (N = 9350) diagnozowanej według 3 kryteriów (Katsarava 2011).	18
Tab. 6. Chorobowość migreny przewlekłej.	19
Tab. 7. Zapadalność na migrenę w Europie i Ameryce Północnej.	23
Tab. 8. Zapadalność na migrenę przewlekłą w Europie.	23
Tab. 9. Odsetek pacjentów z migreną, u których współwystępuje depresja w zależności od liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. (Zwart 2003)	25
Tab. 10. Porównanie występowania depresji wśród pacjentów z migreną w zależności od metody diagnozy. (Buse 2009)	25
Tab. 11. Porównanie ryzyka występowania stanów chorobowych wśród pacjentów z migreną przewlekłą i epizodyczną. (Buse 2009)	27
Tab. 12. Przegląd rekomendowanych interwencji w leczeniu migreny według wytycznych praktyki klinicznej.	30
Tab. 13. Charakterystyka produktu leczniczego Aimovig®. (ChPL Aimovig®)	37
Tab. 14. Status rejestracyjny produktu leczniczego Aimovig®. (ChPL Aimovig®).....	37
Tab. 15. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane podczas terapii erenumabem. (ChPL Aimovig®)	39
Tab. 16. Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczej populacji objętej oceną bezpieczeństwa, otrzymującej terapię erenumabem. (ChPL Aimovig®).....	39
Tab. 17. Wnioskowany sposób finansowania preparatu Aimovig®.	40
Tab. 18. Wnioskowane wskazanie preparatu Aimovig®.....	40
Tab. 19. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki migreny przewlekłej.	45
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla erenumabu (Aimovig®).	47
Tab. 21. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu (na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 30.08.2019 r.).	50
Tab. 22. Podsumowanie podstawowych informacji o wskazaniach i ograniczeniach do stosowania czterech leków - potencjalnych komparatorów dla erenumabu.	66
Tab. 23. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	68
Tab. 24. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	70

Piśmiennictwo

- AHS 2019** American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice.
- Antonaci 2011** Antonaci F., et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical Findings. *J Headache Pain*, 2011, 12, 115-125.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3, 2016.
- Ashina 2012** Ashina S., et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic Migraine. *J Headache Pain*, 2012, 13, 615-624.
- AWMSG 2018** <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2843> dostęp 7.11.2018.
- Bhaskar 2013** Bhaskar S., et al. Recent progress in migraine pathophysiology: role of cortical spreading depression and magnetic resonance imaging. *European Journal of Neuroscience*, 2013, 38, 3540-3551.
- Breslau 2003** Breslau N. et al. Comorbidity of migraine and depression Investigating potential etiology and prognosis. *Neurology*, 2003, 60:1308-1312.
- Burstein 2015** Burstein R., et al. Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*, 2015, 35, 6619-6629.
- Buse 2009** Buse DC., et al. Sociodemographic and comorbidity profiles of chronic migraine and episodic migraine sufferers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81, 428-432.
- CADTH 2019** <https://www.cadth.ca/erenumab> dostęp 17.04.2019.
- Caro 2012** Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, et al. Modeling good research practices - overview: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-1. *Value Health*, 2012, 15, 796-803.
- CFP 2015** Becker WJ., et al. Guideline for primary care management of headache in adults. *Canadian Family Physician*, 2015, 61.
- Charles 2013** Charles A. The Evolution of a Migraine Attack - A Review of Recent Evidence. *Headache*, 2013.
- ChPL Aimovig®** https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/aimovig-epar-product-information_pl.pdf dostęp 30.10.2018.
- EHF 2019** Sacco S., et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention *The Journal of Headache and Pain*, 2019, 20, 6.
- EMA 2013** https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/assessment-report-ergot-derivatives-containing-medicinal-products-dihydroergotamine_en.pdf dostęp 12.06.2019.
- Gajewski 2016** Gajewski P, Szczeklik A. *Interna Szczeklika 2016*. MP Kraków 2016.
- G-BA 2019** <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/411/> dostęp 16.04.2019.
- Global Burden of Disease Study 2016a** GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, 390, 1211-1259.
- Global Burden of Disease Study 2016b** GBD 2016 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*, 2017, 390, 1260-1344.

HAS 2019	https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-17223_AIMOVIG_PIC_INS_Avis3_CT17223.pdf dostęp 07.05.2019
ICHD-I	Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. Headache Classification Committee of the International Headache Society. Cephalalgia, 1988, 8, 1-96.
ICHD-II	Headache Classification Committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain, 2 nd edition. Cephalalgia, 2004, 24, 1-160.
ICHD-III	Headache Classification Committee of the International Headache Society (HIS). The International Classification of Headache Disorders, 3 rd edition. Cephalalgia, 2018, 38, 1-211.
ICHD-III beta	https://www.ichd-3.org/1-migraine/
Katsarava 2011	Katsarava Z., et al. Chronic migraine: classification and comparisons. Cephalalgia, 2011, 31, 520-9.
Katsarava 2012	Katsarava Z., et al.
Kocwa-Karnaś 2018	Kocwa-Karnaś A., Domitrz I. Problemy psychospołeczne w migrenie. Czy migrena to coś więcej niż powracający, uporczywy ból głowy? Migrena news, 2018, 1, 33-70.
Korolainen 2019	Korolainen MA., et al. Burden of migraine in Finland: health care resource use, sick-leaves and comorbidities in occupational health care. The Journal of Headache and Pain, 2019, 20.
Krzyżak-Jankowicz 2015	Krzyżak-Jankowicz M, Kubler A. Headache as a reason to visit in family doctor's practice. Problemy Medycyny Rodzinnej, 2011, 13, 10-20. https://docplayer.pl/amp/16207287-Headache-as-a-reason-to-visit-in-family-doctor-s-practice.html
May 2014	May A., Schulte LH., Chronic migraine: risk factors, mechanisms and treatment. Nature Reviews, 2016, 12, 455.
Moschiano 2011	Moschiano F., et al. Migraine and depression: common pathogenetic and therapeutic ground? Neurol Sci, 2011, 32, S85-S88.
My Migraine Voice	My Migraine Voice - międzynarodowe badanie ankietowe przeprowadzone przez firmę GfK dotyczące migreny. Wyniki ankiety zebrane wśród 408 polskich pacjentów (kwiecień 2018).
NCPE 2018	http://www.ncpe.ie/drugs/erenumab-aimovig/ dostęp 16.04.2019.
NICE 2018a	https://www.nice.org.uk/guidance/cg150 dostęp 7.11.2018.
NICE 2018b	https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10302 dostęp 16.04.2019.
Novic 2016	Novic A., et al. Migraine and Suicidal Behaviors A Systematic Literature Review. Clin J Pain, 2016, 32, 351-364.
Peroutka 2014	Peroutka SJ. What Turns on a Migraine? A Systematic Review of Migraine Precipitating Factors. Curr Pain Headache Rep, 2014, 18, 454.
Persico 2015	Persico AM., et al. Migraine genetics: current findings and future lines of research. Neurogenetics, 2015, 16, 77-95.
Pesa 2004	Pesa J., Lage MJ. The Medical Costs of Migraine and Comorbid Anxiety and Depression. Headache, 2004, 44, 562-570.
Pompili 2009	Pompili M., et al. Psychiatric comorbidity in patients with chronic daily headache and migraine: a selective overview including personality traits and suicide risk. J Headache Pain, 2009, 10, 283-290.
PTBG 2011	Stępień A. Kryteria diagnostyczne i leczenie migreny w oparciu o obowiązujące zalecenia międzynarodowe Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Bólu Głowy dotyczące leczenia migreny. Medycyna po Dyplomie, 2011, 9, 81-87.

PTBG 2018	Roźniecki JJ., et al. Leczenie migreny przewlekłej – zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury. Polski Przegląd Neurologiczny, 2018, 14, 60-66.
PTN 2019	Domitrz I., Kozubski W. Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie. Polski Przegląd Neurologiczny, 2019, 15, B1-B18.
PZH 2019	Czerw A., et al. Społeczne Znaczenie Migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny, 2019.
Rolka 2009	Rolka H., et al. Akceptacja choroby i strategie radzenia sobie z bólem jako istotne komponenty oceny jakości życia zależnej od stanu zdrowia u chorych z migreną. Doniesienie wstępne. Problemy Pielęgniarstwa, 2009, 17, 178-183.
Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
SFEMC 2014	Lanteri-Minet M., et al. Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. The Journal of Headache and Pain, 2014, 15, 2.
SIGN 2018	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Pharmacological management of migraine. SIGN; 2018.
SISC 2012	Sarchielli P., et al. Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version. J Headache Pain, 2012, 13, S31-S70.
SMC 2018	https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/erenumab-aimovig-full-submission-smc2134/ dostęp 7.11.2018.
Stępień 2003	Stępień A., Prusiński A., Suwała A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. Ból, 2003, 4.
Tepper 2018	Tepper SJ., et al. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients With Episodic Migraine With Depression and/or Anxiety. American Academy of Neurology, 2018.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696).
Vo 2018	Vo P., et al. Burden of Migraine in Europe Using Self-Reported Digital Diary Data from the Migraine Buddy® Application. Neurology and Therapy, 2018, 7, 321-332.
Westergaard 2016	Westergaard ML., et al. Medication-overuse headache: a perspective review. Therapeutic Advances in Drug Safety, 2016, 7, 147-158.
WHO ICD-10 2016	http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en dostęp 31.10.2018.
Woldeamanuel 2017	Woldeamanuel YW., Cowan RP. Migraine affects 1 in 10 people worldwide featuring recent rise: A systematic review and meta-analysis of community-based studies involving 6 million participants. J Neurol Sci, 2017, 372, 307-315.
ZN 2019	https://www.zorginstituutnederland.nl/werkagenda/zenuwstelsel/gvs-advies-erenumab-aimovig-voor-de-behandeling-van-profylaxe-van-migraine dostęp 16.04.2019.
ZUS	http://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytulu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus dostęp 13.11.2018.

Zwart 2003

Zwart JA., et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. *European Journal of Neurology*, 2003, 10, 147-152.