



**Erenumab (Aimovig®)
w profilaktyce migreny przewlekłej
w ramach programu lekowego
„Leczenie migreny przewlekłej
erenumabem (ICD-10 G43)”**

Odpowiedź na pismo nr OT.4331.13.2020.BK.16

Autorzy



Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Spis treści

| | |
|--|----|
| Spis treści..... | 3 |
| Uwaga 1 - Uwaga do całości analiz..... | 4 |
| Uwaga 2..... | 17 |
| Uwaga 3..... | 21 |
| Uwaga 4..... | 22 |
| Uwaga ogólna..... | 23 |
| Bibliografia..... | 24 |

Uwaga 1 - Uwaga do całości analiz

Przeгляд systematyczny badań pierwotnych powinien zawierać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną (§ 4 ust. 3 pkt 1 Rozporządzenia).

Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym, niezależnie od tego czy są finansowane ze środków publicznych, czy też są dostępne i stanowią praktykę kliniczną, ale świadczenia refundowane ich nie obejmują. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych. Wytyczne oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 r. również podkreślają, że na etapie doboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce.

W analizach wnioskodawcy jako komparator uznano wyłącznie naturalny przebieg choroby (placebo), natomiast zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego produkt leczniczy Aimovig ma być stosowany u pacjentów po minimum 2 próbach leczenia migreny przewlekłej lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród następujących substancji: topiramatu, kwasu walproinowego, amitryptylina, toksyna botulinowa typu A. Wytyczne kliniczne nie określają sekwencji stosowania leków, natomiast zdaniem eksperta klinicznego mogą być one stosowane wymiennie. Zatem komparator dla ocenianej interwencji może stanowić którykolwiek spośród wyżej wymienionych leków, o ile nie był zastosowany we wcześniejszej linii leczenia, w tym amitryptylina, która jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu. W związku z tym analizy powinny uwzględniać aktywny komparator. Ponadto, w związku z prowadzoną obecnie przez Agencję oceną wniosku o objęcie refundacją w zbliżonym wskazaniu fremanezumabu (nr 135/2020 w BIP AOTMiT), dodatkowo należy przeprowadzić także porównanie z innymi przeciwciałami monoklonalnymi anty-CGRP, ze względu na ich zbliżony mechanizm działania i wspólną pozycję w wytycznych klinicznych.

W związku z nieuwzględnieniem aktywnego komparatora analizy nie spełniają następujących wymagań:

§ 4 ust. 1 pkt 2-5 oraz § 4 ust. 2-3 Rozporządzenia,

§ 5 ust. 1-12 Rozporządzenia,

§ 6 ust. 1-6 Rozporządzenia.

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

1. Według wytycznych PTBG 2018:
 - a. Jest lekiem o udowodnionej skuteczności w migrenie - głównie w migrenie epizodycznej, ale istnieją także dane przemawiające za korzystnym efektem terapeutycznym w migrenie przewlekłej.
 - b. Leczenie kwasem walproinowym w dawce dobowej 500 - 1000 mg (w projekcie Programu Lekowego klinicyści zasugerowali zakres dawek 500 - 1500 mg) jest obarczone niewielką liczbą działań niepożądanych, ale niektóre z nich są jednak poważne.
 - c. 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.
 - d. Należy zachować dużą ostrożność w związku z toksycznym wpływem kwasu walproinowego na wątrobę.
2. 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.
3. 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 ampułki (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 (bliższy 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. 1) 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).
 - Topiramatem 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 topiramatem 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 przyczyną 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 topiramatu 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 anty-CGRP

- W momencie składania wniosku refundacyjnego, ani obecnie, żadne przeciwciało monoklonalne anty-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 stanowić 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 umożliwi 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, kwas walproinowy, 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.
- Topiramatu - 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 zamienita 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. 1 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 |
|---------------------------|--------------------------------------|--|---|--|--|--|--|--|
| Topiramet | 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 | - | - |

Uwaga 2

AKL nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych, w tym współczynników zapadalności i rozpowszechnienia stanu klinicznego wskazanego we wniosku, w szczególności odnoszących się do polskiej populacji (§4 ust. 1 pkt 1 Rozporządzenia).

Niewystarczająco uzasadniono zawężenie prowadzenia profilaktyki migreny do pacjentów ze współistniejącą depresją.

Mając na uwadze ograniczenia budżetowe płatnika publicznego, populacja pacjentów ujęta w proponowanym programie lekowym odzwierciedla grupę chorych najbardziej potrzebujących leczenia, u których spodziewane efekty terapii erenumabem będą największe.

Zawężenie wskazania refundacyjnego do pacjentów z migreną i współistniejącą depresją zostało zasugerowane przez klinicystów w trakcie dyskusji nad optymalnymi warunkami programu lekowego (m.in. spotkanie ekspertów dot. migreny przewlekłej, Lublin, październik 2018).

Pacjenci ze współistniejącą depresją są grupą najbardziej potrzebującą, gdyż istnieją silne przeciwwskazania do stosowania topiramatu w tej grupie (a w ogólnej populacji pacjentów z migreną przewlekłą, topiramant stanowi najczęściej stosowany lek w I linii leczenia). Topiramant nie jest wskazany u pacjentów ze współistniejącą depresją, gdyż sam prowadzi do zaburzeń depresyjnych (> 10% stosujących; ChPL Topamax), a więc może też pogorszyć przebieg już istniejącej depresji. Topiramant zwiększa też 3-krotnie ryzyko zachowań samobójczych.

Z drugiej strony, niektóre leki przeciwdepresyjne, powodują destabilizację stanu klinicznego pacjenta z migreną. Ich włączenie może spowodować nawrót i nasilenie napadów migrenowych.

Zależność pomiędzy migreną a depresją jest silna i dwukierunkowa, tzn. współwystępowanie depresji sprzyja wzrostowi częstości napadów migreny i jej chronifikacji, z drugiej strony współwystępowanie migreny sprzyja wystąpieniu i utrzymywaniu się depresji. 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].

Zgodnie z wynikami polskiej części międzynarodowego badania My Migraine Voice (n=408; Gfk 2018, Martelletti 2018), depresja występuje u:

- 2% pacjentów z migreną i brakiem leczenia profilaktycznego,
- 13 % pacjentów z migreną i skuteczną pierwszą linią leczenia profilaktycznego,
- 20% pacjentów z migreną brakiem skuteczności jednej linii leczenia profilaktycznego,
- 22% pacjentów z migreną brakiem skuteczności dwóch lub więcej linii leczenia profilaktycznego (Ryc. 1).

Ryc. 1 Charakterystyka populacji (choroby współistniejące) w badaniu „My Migraine Voice. An online Global Patient survey - Poland” firmy Gfk (n=408; Źródło: Gfk 2018, slajd 11; opis metodologii badania - patrz publikacja Martelletti 2018).



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. 2) [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. 3) [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].

Podsumowując depresja u chorych z migreną jest schorzeniem na które powszechnie zwracano uwagę w prowadzonych badaniach dotyczących występowania i leczenia migreny. Szacunki pokazują że w zależności od nasilenia migreny i stopnia jej chroniczności odsetek chorych, u których występuje depresja waha się od kilku do nawet 20% (u pacjentów z migreną przewlekłą i brakiem skuteczności leczenia profilaktycznego).

Tab. 2 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. 3 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 |

Uwaga 3

Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie spełnia kryterium zgodności kryterium selekcji dla populacji z populacją docelową wskazaną we wniosku (§4 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia):

Definicja populacji docelowej przeglądu jest szersza od populacji, w której technologia wnioskowana ma być refundowana.

Kryteria programu lekowego zostały skonstruowane zarówno w oparciu o wyniki badania Tepper 2017, aktualne wytyczne kliniczne dotyczące leczenia profilaktycznego pacjentów z migreną przewlekłą (w tym wytyczne PTBG 2018), doświadczenie kliniczne polskich ekspertów w dziedzinie terapii migreny przewlekłej, jak również aktualną na dzień złożenia wniosku Charakterystyką Produktu Leczniczego Aimovig.

Mając jednocześnie na uwadze ograniczenia budżetowe płatnika publicznego, populacja pacjentów ujęta w proponowanym programie lekowym odzwierciedla grupę chorych z największymi niezaspokojonymi potrzebami medycznymi, u których spodziewane efekty terapii erenumabem będą największe. Jest to grupa chorych z migreną przewlekłą i depresją, w której zestaw możliwych do zastosowania leków profilaktycznych jest bardzo ograniczony.

Obecność depresji nie stanowiła kryterium wyłączenia z badania Tepper 2017. Pacjenci z depresją byli włączani do tego badania. W trakcie badania zabronione było stosowanie leków przeciwdepresyjnych z jednej grupy - trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (np. amitryptyliny; co stanowi zgodność z kryterium włączenia do programu lekowego - „po potencjalnej nieskuteczności terapii amitryptyliną”) [Tepper 2017, Tepper 2017 - protokół, Tepper 2017 - appendix].

Mając powyższe na uwadze, można przyjąć, że dostarczone dowody są reprezentatywne dla populacji docelowej tj. pacjentów z migreną przewlekłą i depresją.

Uwaga 4

W związku z zachodzeniem okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji analiza ekonomiczna nie zawiera:

a) oszacowania ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§5 ust. 6 pkt 1 Rozporządzenia);

b) oszacowania ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość (§5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia);

c) kalkulacji ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w § 5 ust. 6 pkt 2 Rozporządzenia (§ 5 ust. 6 pkt 3 Rozporządzenia).

W ramach analizy klinicznej nie przedstawiono RCT dowodzących wyższości analizowanej interwencji nad refundowanymi komparatorami. W związku z tym zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, które wymagają oszacowania urzędowej ceny zbytu w taki sposób, aby koszt stosowania wnioskowanej interwencji nie był wyższy niż koszt technologii opcjonalnej, tj. produktu leczniczego o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (przy uwzględnieniu rzeczywistych cen komparatorów).

Zarówno Aimovig, jak i placebo, są stosowane jako „add on” do prowadzonej standardowej terapii migreny, obejmującej m.in. przerywanie napadów przy użyciu leków takich jak: tryptany, niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol. Część z tych leków jest lekami refundowanymi w leczeniu migreny (np. naproksen, ketoprofen, ibuprofen), co znalazło swoje odzwierciedlenie w analizie ekonomicznej (patrz Analiza ekonomiczna, rozdz. 2.7.3, aneks 7.7). Proste leki przeciwbólowe, które są refundowane w Polsce (naproksen, ketoprofen, ibuprofen) były dozwolone i były stosowane w badaniu klinicznym Tepper 2017 w obu grupach pacjentów.

W świetle Ustawy o refundacji art. 13 ust 3 zachodzi wtedy, kiedy brak jest „randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu”. W związku z tym, że w analizach HTA przedstawiono randomizowane badanie kliniczne Tepper 2017, dowodzące wyższości erenumabu (stosowanego wraz ze standardowym leczeniem migreny) nad placebo stosowanym z aktualnie refundowanymi technologiami medycznymi (standardowe leczenie migreny z uwzględnieniem stosowania prostych leków przebiwbólowych) nie zachodzą ww. okoliczności art. 13 ust 3 Ustawy o refundacji.

Uwaga ogólna

Proszę również o aktualizację analiz względem nowego Obwieszczenia MZ, obowiązującego w momencie składania uzupełnień.

Przesłane analizy są aktualne na dzień złożenia wniosku. W odniesieniu do uwagi Agencji należy zauważyć, iż Ustawa o refundacji przewiduje, że Obwieszczenia MZ w sprawie wykazu refundowanych leków aktualizowane są co 2 miesiące. W związku z tym należy spodziewać się, że koszty leków w nim ujętych również mogą być zmieniane co 2 miesiące.

Jednakże, należy zauważyć, że w obu analizach ekonomicznych (Analizie ekonomicznej i Analizie wpływu na budżet) jedyne koszty oparte na Obwieszczeniu MZ to znikoma część kosztów doraźnego leczenia migreny. Koszty leków stosowanych w doraźnym leczeniu migreny to przede wszystkim koszty tryptanów - 10,63 zł dziennie (ponoszone w całości przez pacjentów) oraz koszty innych leków (naproksenu, paracetamolu, ketoprofenu, ibuprofenu i kwasu acetylosalicylowego) ponoszone w większości przez pacjentów (1,15 zł dziennie), w mniejszości przez NFZ (0,16 zł dziennie). W ten sposób koszty NFZ stanowią 1,3% wydatków na leki w doraźnym leczeniu migreny. Jakikolwiek zmiany cen leków refundowanych nie wpłyną znacząco na koszty leczenia doraźnego.

Bibliografia

| | |
|------------------|--|
| Antonaci 2011 | Antonaci F., et al. Migraine and psychiatric comorbidity: a review of clinical Findings. J Headache Pain, 2011, 12, 115-125. |
| Ashina 2012 | Ashina S., et al. Depression and risk of transformation of episodic to chronic Migraine. J Headache Pain, 2012, 13, 615-624. |
| Bigal 2015 | Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, et al. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015;14(11):1091-1100. |
| Bilikiewicz 1998 | Adam Bilikiewicz (red). Psychiatria dla studentów medycyny - podręcznik. Rozdział 21. Samobójstwa i zaburzenia psychiczne (zwłaszcza depresje). Wydawnictwo Lekarskie PZWL: Warszawa 1998, str. 358. |
| Botoceny 2020 | https://www.lekinfo24.pl/opis-leku/l,botulinum-toxin-type-a-toksyna-botulinowa-typu-a,dp,parenteralna,mnid,239.html https://stat.gov.pl/metainformacje/sloownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/864,pojecie.html |
| Brandes 2004 | Brandes JL, Saper JR, Diamond M, et al. MIGR-002 Study Group. Topiramate for migraine prevention: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291(8): 965-973, doi: 10.1001/jama.291.8.965, indexed in Pubmed: 14982912. |
| Breslau 2003 | Breslau N. et al. Comorbidity of migraine and depression Investigating potential etiology and prognosis. Neurology, 2003, 60:1308-1312. |
| 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. |
| ChPL Topamax | Charakterystyka Produktu Leczniczego Topamax. |
| Diener 2007 | Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, et al. TOPMAT-MIG-201(TOP--CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2007; 27(7): 814-823, doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x, indexed in Pubmed: 17441971. |
| Dodick 2019 | Dodick DW, Lipton RB, Silberstein S, et al. Eptinezumab for prevention of chronic migraine: A randomized phase 2b clinical trial. Cephalalgia. 2019;39(9):1075-1085. |
| GUS słownik | https://stat.gov.pl/metainformacje/sloownik-pojec/pojecia-stosowane-w-statystyce-publicznej/864,pojecie.html |
| GUS 2016 | Główny Urząd Statystyczny. Zamachy samobójcze w 2016 r. https://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5746/5/1/1/zamachy_samobojcze_w_2016_r..pdf |
| HALO | Silberstein, S. D., Dodick, D. W., Bigal, M. E., Yeung, P. P., Goadsby, P. J., Blankenbiller, T., Aycardi, E. (2017). Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. New England Journal of Medicine, 377(22), 2113-2122. |
| Jakuszkowiak- | Jakuszkowiak-Wojten K, Gatuszko-Węgielnik M, Wilkowska A, Słupski J, Włodarczyk A, Górka N, Szarmach J, Szalach Ł P, Wiglusz MS, Krysta K, Cubata WJ. Suicidality in |

| | |
|-------------------|---|
| Wojten 2019 | treatment resistant depression: perspective for ketamine use. <i>Psychiatr Danub.</i> 2019; 31: 258-260. |
| Martelletti 2018 | Martelletti P, Schwedt TJ, Lanteri-Minet M, Quintana R, Carboni V, Diener HC, Ruiz de la Torre E, Craven A, Rasmussen AV, Evans S, Laflamme AK, Fink R, Walsh D, Dumas P, Vo P. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. <i>J Headache Pain.</i> 2018; 19: 115. |
| My Migraine Voice | Carboni V, Kleebach J, Quintana R. My Migraine Voice. An online Global Patient survey - Poland. Project number: 15217. GfK, April 2018 (forma: prezentacja PowerPoint, 65 slajdów) |
| NFZ 2020 | Narodowy Fundusz Zdrowia. NFZ o zdrowiu. Depresja (raport). NFZ: Luty 2020. https://zdrowedane.nfz.gov.pl/pluginfile.php/266/mod_resource/content/1/nfz_o_zdrowiu_depresja.pdf |
| PREEMPT I | Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. <i>Cephalalgia.</i> 2010;30(7):793-803. |
| PREEMPT II | Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. <i>Cephalalgia.</i> 2010;30(7):804-814. |
| 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. <i>Polski Przegląd Neurologiczny</i> , 2018, 14, 60-66. |
| REGAIN | Detke HC, Goadsby PJ, Wang S, Friedman DI, Selzler KJ, Aurora SK. Galcanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. <i>Neurology.</i> 2018;91(24):e2211-e2221. |
| Tepper 2018 | Tepper SJ., et al. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients With Episodic Migraine With Depression and/or Anxiety. <i>American Academy of Neurology</i> , 2018. |
| Zwart 2003 | Zwart JA., et al. Depression and anxiety disorders associated with headache frequency. The Nord-Trøndelag Health Study. <i>European Journal of Neurology</i> , 2003, 10, 147-152. |