

Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2021

Autorzy

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

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>

Konflikt interesów

Opracowanie zamówione i sfinansowane przez Eli Lilly Polska Sp.z.o.o., ul. Żwirki i Wigury 18A, 02-092 Warszawa

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	5
1 Cel analizy	8
2 Problem zdrowotny	9
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	9
2.1.1 Etiologia i patogenezę	10
2.1.2 Rozpoznawanie.....	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	17
2.1.5 Absencja chorobowa	23
2.1.6 Liczba pacjentów oraz hospitalizacji w związku z migreną.....	24
2.2 Aktualne postępowanie medyczne	25
2.2.1 Leczenie doraźne napadu migreny	26
2.2.2 Profilaktyczne leczenie migreny.....	28
2.2.3 Antagonisty CGRP w leczeniu migreny	32
2.3 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	32
2.4 Wybór populacji docelowej.....	46
3 Interwencja	47
3.1 Charakterystyka interwencji.....	47
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	48
3.1.2 Dawkowanie	48
3.1.3 Przeciwwskazania.....	49
3.1.4 Przedawkowanie	49
3.1.5 Działania niepożądane	49
3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii	51
3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania	51
3.2 Status refundacyjny w Polsce	51
3.2.1 Warunki refundacji dla Emgality	52
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla galkanezumabu.....	52
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	54
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach	55
3.3 Komparatory	58
3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów.....	58
3.3.2 Charakterystyka komparatorów dodatkowych	62
3.4 Efekty zdrowotne	68
3.5 Rodzaj i jakość dowodów	68

4 Podsumowanie	70
Spis rysunków	71
Spis tabel	72
Bibliografia	73

Wykaz skrótów i akronimów

AAN	Amerykańska Akademia Neurologii (ang. <i>American Academy of Neurology</i>)
AHS	Amerykańskie Towarzystwo Bólu Głowy (ang. <i>American Headache Society</i>)
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASA	kwas acetylosalicylowy
BSC	najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. <i>best supportive care</i>)
CGRP	peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i>)
DALY	lata życia z poprawką na niesprawność (ang. <i>disability adjusted life years</i>)
EAN	Europejska Akademia Neurologii (ang. <i>European Academy of Neurology</i>)
EBM	medycyna oparta na aktualnych i wiarygodnych danych naukowych (ang. <i>evidence-based medicine</i>)
EFNS	Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i>)
EHF	Europejska Federacja Towarzystw Bólu Głowy (ang. <i>European Headache Federation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
GBD	<i>Global Burden of Disease</i>
GHDx	<i>Global Health Data Exchange</i>
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICHD	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i>)
IHS	Międzynarodowe Towarzystwo Bólów Głowy (ang. <i>International Headache Society</i>)
MOH	ból głowy z nadużywania leków (ang. <i>medication over-use headache</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PICOS	populacja, interwencja, komparatory, efekty zdrowotne, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
SNRI	inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. <i>serotonin norepinephrine reuptake inhibitor</i>)
SSRI	selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny (ang. <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i>)
YLD	liczba lat przeżytych w niesprawności (ang. <i>years lived with disability</i>)
YLL	liczba utraconych lat życia (ang. <i>years of life lost</i>)

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Emgality (galkanezumabu) w profilaktyce migreny

Migrena to choroba przewlekła charakteryzującą się napadami bólu głowy i towarzyszącymi objawami neurologicznymi oraz zaburzeniami wegetatywnymi. Bóle głowy stanowią niezwykle powszechną dolegliwość na całym świecie, powodującą wieloletnie upośledzenie sprawności u obu płci, a niepełnosprawność podczas ciężkiego ataku migreny jest uznawana za porównywalną z aktywną psychozą, tetraplegią i demencją. Według danych WHO na migrenie cierpi około 14,3% populacji świata. Szacuje się, że w Polsce na migrenę choruje około 2,5 mln osób. Dane dostępne w literaturze są zgodne w odniesieniu do różnic w rozpowszechnieniu migreny w zależności od płci i wieku i wskazują, iż migrena niezależnie od regionu zamieszkania występuje do 3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, co może mieć podłoże hormonalne. Migrena dotyczy w głównej mierze osób w wieku produkcyjnym, oczywisty jest zatem jej wpływ na życie zawodowe chorych. Ataki mogą występować nawet od 15 do 30 razy w roku, trwają co najmniej jeden dzień oraz znacząco wpływają na zdolność do wykonywania codziennych czynności i zadań. Może to utrudniać zarówno osiągnięcie pełnej produktywności, jak i całkowicie uniemożliwić obecność w pracy, co w rezultacie pociąga za sobą znaczne koszty. Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny, roczne koszty pośrednie absenteizmu spowodowanego migreną w Polsce w oparciu o wartość PKB to około 31 mln. Natomiast koszty pośrednie prezenteizmu w przypadku migreny przewlekłej wynoszą 10 225,14 PLN na jedną osobę cierpiącą na migrenę przewlekłą w skali roku oraz 2 149,22 PLN na jedną osobę cierpiącą na migrenę epizodyczną rocznie.

Leczenie migreny można podzielić na doraźne leczenie bólu w trakcie napadu migreny oraz leczenie profilaktyczne. Główne cele leczenia profilaktycznego to zmniejszenie częstotliwości i ciężkości napadów migreny, skrócenie czasu trwania ataku oraz poprawa funkcjonowania pacjenta w codziennym życiu i jakości życia. Do leczenia profilaktycznego kwalifikują się pacjenci, u których występują więcej niż 4 napady migreny w miesiącu i u których nieskuteczne jest leczenie doraźne.

Wytyczne kliniczne polskie i zagraniczne (EHF, GMHS-GSN, NICE, SIGN) leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej w pierwszej kolejności zalecają propranolol, metoprolol, timolol, kwas walproinowy, topiramát, flunaryzynę, a w dalszej kolejności między innymi amitriptylinę, wenlafaksynę, atenolol, nadolol, bisoprolol, tryptany oraz niesterydowe leki przeciwzapalne. W przypadku migreny przewlekłej w ramach leczenia profilaktycznego wytyczne zalecają kwas walproinowy, topiramát oraz toksynę botulinową. Wytyczne AHS oraz EHF w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po wcześniejszym niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych zalecają galkanezumab oraz pozostałe leki z grupy przeciwciała monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi CGRP.

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko peptydowi CGRP do których należy galkanezumab to jedno z ostatnich osiągnięć medycyny w profilaktycznym leczeniu migreny. Galkanezumab był oceniany w badaniach klinicznych w grupie pacjentów zarówno z migreną epizodyczną (z aurą lub bez) jak i przewlekłą i został dopuszczony przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European*

Medicines Agency) do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu w 2018 r.

Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z peptydem związanym z CGRP, przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Galkanezumab oraz pozostałe leki z grupy antagonistów CGRP są obecnie jedynymi dostępnymi terapiami skierowanymi specyficznym przeciw migrenie i ukierunkowanymi na leczenie jej przyczyny, w przeciwieństwie do obecnie dostępnych terapii, która są stosowane w innych schorzeniach między innymi do leczenia chorób sercowo-naczyniowych, padaczki czy depresji i zaadaptowane w leczeniu migreny, przez co nie są ukierunkowane specyficznym na tę chorobę i ich stosowanie w migrenie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Inna jest też forma podania jak i częstość podawania, w przypadku antagonistów CGRP jest to podanie podskórne raz na miesiąc (pacjent może wykonać iniekcje samodzielnie), a w przypadku obecnie stosowanych terapii są to tabletki doustne, które należy zażywać codziennie. Widoczny jest też szybki początek działania antagonistów CGRP – w ciągu kilku dni, w przeciwieństwie do terapii doustnych gdzie są to tygodnie. W związku z tym, można się więc spodziewać, że w przypadku antagonistów CGRP zwiększy się zarówno tzw. *compliance* jak i adherencja do leczenia. Szacuje się, że adherencja dla obecnych leków doustnych wynosi mniej niż 30% po 6 miesiącach. Antagonisty CGRP nie wymagają stopniowego zwiększania dawki, natomiast β -blokery czy leki przeciwpadaczkowe podawane są ze stopniowym zwiększaniem dawki. Różne są również działania niepożądane między tymi lekami, w przypadku antagonistów CGRP są to głównie reakcje w miejscu strzyknięcia, stosowanie terapii doustnych wiąże się natomiast z wystąpieniem takich działań niepożądanych jak zmiana wagi, zmiana nastroju, senność/zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych czy zawroty głowy.

EMA w swojej opinii dla galkanezumabu podkreślała, że rozszerza on możliwości leczenia pacjentów z migreną, dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie przyczynowe, a stosowane do tej pory leczenie profilaktyczne, nie było wystarczająco skuteczne i wiązało się z licznymi i uciążliwymi dla pacjenta działaniami niepożądanymi. Zatem galkanezumab nie powinien być traktowany jako metoda alternatywna dla obecnie stosowanego leczenia, a raczej jako leczenie dla osób dla których obecnie nie są dostępne już żadne refundowane opcje terapeutyczne, w związku z tym odpowiednim komparatorem dla galkanezumabu jest placebo.

NICE, SMC oraz AWMSG 2020 (powołująca się na opinię NICE) rekomendują stosowanie galkanezumabu w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej (przy co najmniej 4 dniach z migreną w miesiącu), po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych. W rekomendacji wskazano, że w badaniach klinicznych wykazano przewagę galkanezumabu nad placebo/BSC zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej. Wskazano również, że istnieją przypuszczenia przewagi skuteczności galkanezumabu nad toksyną botulinową typu A. Wskazano również na efektywność kosztową rozważanej interwencji. Galkanezumab otrzymał również pozytywną rekomendację od G-BA, w porównaniu z BSC w przypadku pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii profilaktycznych.

[REDAKTOWANE]. Zorginstituut Nederland rekomenduje refundację antagonistów CGRP (galkanezumabu, erenumabu, fremanezumabu) w migrenie przewlekłej.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem galkanezumab ma być dostępnych dla pacjentów z migreną

[REDAKTOWANE]. Wytyczne kliniczne (AHS, EHF, NICE) jasno wskazują, że obecnie jedyną skuteczną i bezpieczną metodą leczenia dla tej grupy pacjentów są przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi CGRP tj. galkanezumab, erenumab i fremanezumab. Jednak biorąc pod uwagę fakt, że na dzień złożenia wniosku erenumab oraz fremanezumab nie były objęte refundacją, jako główny komparator wybrano placebo rozumiane jako najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*). Jednocześnie uwzględniając, że erenumab i fremanezumab były poddane ocenie przez AOTMiT i otrzymały pozytywną opinię Rady Przejrzystości w ramach analizy klinicznej wybrano je jako komparatory dodatkowe, aby pełniej przedstawić kontekst kliniczny dla rozważanego problemu decyzyjnego.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa w analizie klinicznej zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe:

- zmiana liczby dni z migrenowym bólem głowy,

- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%),
- ocena niesprawności spowodowanej migreną,
- jakość życia,
- bezpieczeństwo.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Do analizy skuteczności eksperymentalnej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne, w ramach analizy skuteczności praktycznej: badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne, a także randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry w ramach analizy bezpieczeństwa.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych Emgality (galkanezumabu) w profilaktyce migreny [REDACTED]

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

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (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*);
- prezentacje 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;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Migrena (ICD-10: G43, por. Tab. 1.) to choroba przewlekła charakteryzującą się napadami bólu głowy i towarzyszącymi objawami neurologicznymi oraz zaburzeniami wegetatywnymi, obejmującymi szczególnie czynności przewodu pokarmowego [Roźniecki 2019].

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.

ICD-10	G43 Migrena
	G43.0 Migrena bez aury (migrena prosta)
	G43.1 Migrena z aurą (migrena klasyczna)
	G43.2 Stan migrenowy
	G43.3 Migrena powiktana
	G43.8 Inne migreny
	G43.9 Migrena, nie określona

Źródło: WHO ICD-10 2019

Zgodnie z trzecią edycją Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-3 beta, ang. *International Classification of Headache Disorders 3rd edition beta version*) Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy (IHS, ang. *International Headache Society*) wyróżnia się:

1. migrenę,
 - 1.1. migrenę bez aury,
 - 1.2. migrenę z aurą:
 - 1.2.1. migrenę z typową aurą:
 - 1.2.1.1. typową aurę z bólem głowy,
 - 1.2.1.2. typową aurę bez bólu głowy,
 - 1.2.2. migrenę z aurą z pnia mózgu (ang. *migraine with brainstem aura*),
 - 1.2.3. migrenę połowiczoporażną (rodzinną lub sporadyczną),
 - 1.2.4. migrenę siatkówkową – napady ograniczone do jednego oka pod postacią mroczków, migotań, zaniewidzenia, z towarzyszącym migrenowym bólem głowy lub poprzedzające ból głowy o ≤ 1 h,
 - 1.3. migrenę przewlekłą,
 - 1.4. powikłania migreny:
 - 1.4.1. stan migrenowy – napad migreny z fazą bólu trwającą >72 h,
 - 1.4.2. uporczywą aurę bez zawału mózgu – objawy neurologiczne utrzymują się ponad tydzień, a wyniki badań neuroobrazowych są prawidłowe,

- 1.4.3. migrenowy zawał mózgu – objawy neurologiczne utrzymują się ponad tydzień, a badanie neuroobrazowe uwidacznia udar niedokrwienny mózgu,
- 1.4.4. napady padaczkowe wyzwalane przez aurą migrenową – padaczka i migrena mogą współistnieć; ból głowy występuje w okresie ponapadowym lub napad padaczkowy może być wywołany bólem migrenowym,
- 1.5. prawdopodobną migrenę:
 - 1.5.1. prawdopodobną migrenę bez aury,
 - 1.5.2. prawdopodobną migrenę z aurą,
- 1.6. zespoły okresowe epizodyczne, które mogą się wiązać z migreną:
 - 1.6.1. nawracające zaburzenia żołądkowo-jelitowe:
 - 1.6.1.1. zespół wymiotów cyklicznych – epizody nasilonych nudności i wymiotów trwające 1-5 dni, bez wyraźnej przyczyny chorobowej związanej z przewodem pokarmowym,
 - 1.6.1.2. migrena brzuszna – występuje u dzieci w wieku szkolnym; ból brzucha umiejscowiony w okolicy pępka, tępy, o dużym lub umiarkowanym nasileniu z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami oraz brakiem łaknienia,
 - 1.6.2. łagodne napadowe zawroty głowy,
 - 1.6.3. łagodny napadowy kręcz szyi [IHS 2018].

2.1.1 Etiologia i patogeneza

Migrena związana jest z wrodzoną skłonnością do nadmiernej reakcji układu nerwowo–naczyniowego głowy na określone bodźce wewnętrzne lub zewnętrzne. Do wystąpienia napadu migreny prowadzi sekwencja zjawisk patologicznych, która w przypadku migreny z aurą rozpoczyna się prawdopodobnie w korze płatów potylicznych, gdzie powoli rozprzestrzenia się fala depolaryzacji neuronalnej wraz ze względnym niedokrwieniem, które może odpowiadać za aurę migrenową. W przypadku migreny bez aury migrena rozpoczyna się w pniu mózgu, szczególnie w jądrze szwu, miejscu sinawym i okołowodociągowej istocie szarej, które są zwane generatorem napadu migreny [Roźniecki 2019].

Wspomniane zjawiska prowadzą do wtórnego pobudzenia włókien C nerwu trójdzielnego, antydromowego przewodzenia bodźców ze struktur neuronalnych do opon mózgowych i uwolnienia neuroprzekaźników z zakończeń nerwowych, głównie peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*, CGRP) oraz substancji P. W wyniku tych zmian w ścianie naczyń krwionośnych dochodzi do uwolnienia mediatorów naczyniowych tj. amin biogennych i mediatorów bólu – kinin. Pobudzone zostają miejscowe komórki tuczne, które uwalniają silnie rozszerzającą naczynia histaminę. Następnie dochodzi do zapalenia neurogennego, czyli przesiąkania osocza poza światło naczynia i zwrotnego pobudzenia zakończeń włókien nerwu trójdzielnego. Opisane zjawiska są

sprężone zwrotnie i napędzają się nawzajem do wyczerpania miejscowych zapasów mediatorów naczyniowych i neuroprzekazników bólu [Roźniecki 2019].

W mechanizmie odpowiadającym za pojawienie się napadu migreny kluczową rolę przypisuje się CGRP oraz serotoninie. Jak wykazały badania kliniczne w czasie napadu migreny wraz z nasilaniem się bólu, w żyły szyjnej wzrasta stężenie CGRP [Stępień 2019].

Unerwione poprzez nerw trójdzielny naczynia mózgowe zaczynają być nadwrażliwe i odbierają fale tętna jako bodźce bólowe, które są przewodzone ortodromowo z opon mózgowych i ścian naczyń Gassera, jądra pasma śródmózgowiowego wzgórze do czuciowych ośrodków w korze mózgowej, gdzie są odbierane jako ból głowy. Dodatkowo w okolicy twarzy i głowy zachodzi proces wtórnej sensytyzacji ośrodkowej i obwodowej, odpowiadającej za pojawienie się allodynii¹, a pobudzone struktury pnia mózgu odpowiadają za dodatkowe objawy wegetatywne jak nudności i wymioty nadwrażliwość na dźwięk, światło i zapachy [Roźniecki 2019].

2.1.2 Rozpoznawanie

Migrenę bez aury rozpoznaje się, jeśli u pacjenta występuje co najmniej pięć napadów bólu głowy trwających od 4 do 72 godzin i spełniających co najmniej dwie z wymienionych cech: ból umiejscowiony jest po jednej stronie, ból o charakterze pulsującym, natężenie bólu jest umiarkowane lub znaczne, nasila się w trakcie codziennych aktywności fizycznych lub uniemożliwia ich wykonywanie. Dodatkowo u pacjenta pojawiły się nudności lub wymioty lub nadwrażliwość na światło lub dźwięk [Roźniecki 2019]. Pacjenci, których ból wykazuje cechy migreny bez aury, ale liczba napadów spełniających te kryteria była mniejsza niż pięć powinni otrzymać diagnozę prawdopodobnej migreny bez aury [Domitrz 2019].

W przypadku migreny z aurą pacjent doświadczył co najmniej dwóch napadów bólu głowy z aurą obejmującą odwracalne jednoimienne zaburzenia widzenia, jednostronne zaburzenia czucia, mowy, języka. Ponadto u pacjenta wystąpiły co najmniej dwa objawy spośród wymienionych: co najmniej jeden objaw aury rozwijał się stopniowo przez minimum okres pięciu minut lub co najmniej dwa objawy aury nastąpiły kolejno po sobie; każdy objaw aury trwał przez 5 do 60 minut; co najmniej jeden objaw był jednostronny lub ból głowy pojawił się w ciągu godziny od ustąpienia objawów aury [Roźniecki 2019].

U pacjenta diagnozuje się migrenę przewlekłą, jeżeli ból głowy, przypominający ból napięciowy lub migrenowy, występuje przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad trzy miesiące i spełnia kryteria migreny z aurą lub bez. Ponadto w ocenie pacjenta ból od początku wykazuje cechy bólu migrenowego i ustępuje po przyjęciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu [Roźniecki 2019].

W Tab. 2. przedstawiono kryteria rozpoznania migreny bez aury, z aurą i migreny przewlekłej zgodnie z kryteriami ICHD-3 beta.

¹ Ból pod wpływem bodźca, który zazwyczaj nie wywołuje bólu [Roźniecki 2017].

Tab. 2. Kryteria rozpoznania migreny wg ICHD-3 beta.

LP	Migrena bez aury	Migrena z aurą	Migrena przewlekła
1.	≥5 napadów bólu głowy spełniających kryteria 2-4	≥2 napadów bólu głowy spełniające kryteria 2 i 3	ból głowy (przypominający ból głowy napięciowy i/lub migrenowy) występujący ≥15 dni w miesiącu przez >3 miesiące
2.	napady bólu głowy trwające 4-72 h, które są nieleczone lub leczone nieskutecznie	aura obejmująca w pełni odwracalne zaburzenia widzenia, czucia, mowy, języka, ale przebiegająca bez niedowładu, objawów nieprawidłowej czynności pnia mózgu lub siatkówki,	występuje u pacjenta, który przeżył ≥5 napadów spełniających kryteria 2-4 migreny bez aury i/lub kryteria 2 i 3 migreny z aurą
3.	ból głowy ma ≥2 z 4 następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • jest umiejscowiony po jednej stronie, • o pulsującym charakterze, • o umiarkowanym lub znacznym natężeniu, • nasilenie bólu w trakcie zwykłej aktywności fizycznej jak chodzenie po schodach lub ból zmuszający do unikania aktywności fizycznej 	≥2 z 4 następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • ≥1 objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu ≥5 minut i/lub ≥2 objawy aury następują kolejno po sobie, • każdy objaw aury trwa 5-60 minut, • ≥1 objaw aury występuje jednostronnie, • ból głowy pojawia się w czasie trwania aury lub w ciągu 60 minut po jej ustąpieniu 	w ≥ 8 dniach w miesiącu przez >3 miesiące wykazuje jedną z następujących cech: <ul style="list-style-type: none"> • spełnia kryteria 3 i 4 migreny bez aury, • spełnia kryteria 2 i 3 migreny z aurą, • w ocenie pacjenta ma od początku charakter migreny i ustępuje po przyjęciu tryptanu lub alkaloidu sporyszu
4.	w trakcie bólu głowy występuje ≥1 z poniższych objawów: <ul style="list-style-type: none"> • nudności lub wymioty, • nadwrażliwość na światło lub dźwięk 	inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń	inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń
5.	inne rozpoznanie ICHD-3 nie opisuje lepiej stwierdzanych zaburzeń	–	–

ICHD-3 – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*).

Źródło: [Rożniecki 2019]

W ramach podstawowej opieki zdrowotnej oraz w badaniach klinicznych stosuje się kwestionariusze przesiewowe zawierające pytania pozwalające na postawienie wstępnej diagnozy. W zależności od doboru treści pytań w kwestionariuszu, powiązanych z kryteriami diagnostycznymi zgodnie z klasyfikacją choroby, charakteryzują się one różną czułością i specyficznością w diagnozowaniu migreny [Raport migrena 2019].

Podczas badania podmiotowego pacjent powinien opisać charakterystykę bólu głowy, czas dolegliwości, przyczynę ich powstawania, reakcję na ból oraz stan zdrowia pomiędzy

napadami bólu. Jeśli zachodzi podejrzenie migreny przewlekłej konieczne jest ustalenie liczby dni z bólem głowy oraz objawy towarzyszące napadom [Domitrz 2019].

Postawienie diagnozy migreny u pacjenta wymaga wykluczenia chorób, które mogą imitować napady migreny i w zależności od podejrzenia choroby należy przeprowadzić adekwatne badania diagnostyczne neuroobrazowe, a także morfologiczne i biochemiczne badania krwi. Różnego rodzaju odstępstwa od kryteriów rozpoznania migreny oraz typowego wieku zachorowania mogą sugerować inną chorobę, w której ból głowy przypomina ten migrenowy, w szczególności są to: olbrzymiokomórkowe zapalenie tętnicy skroniowej, rozwarstwienie tętnicy szyjnej wewnętrznej lub (rzadko) kręgowej, zakrzepica zatok żylnych mózgowia, zapalenie zatok obocznych nosa, napady jaskry, zapalenie tęczówki, zaburzenia akomodacji, guz wewnątrzkomorowy, malformacja naczyniowa, krwotok, przemijające niedokrwienie mózgu, udar niedokrwieny, szczególnie w obrębie tylnego kręgu unaczynienia [Domitrz 2019].

Badania neurologiczne pacjenta z migreną, przeprowadzane między napadami, nie wykazują odchyień od normy, natomiast podczas napadu poprzedzonego aurą zauważalne są nieprawidłowości charakterystyczne dla aury (do rozpoznania migreny z aurą konieczne jest wystąpienia takich objawów co najmniej dwukrotnie) [Domitrz 2019].

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Zwykle atak migreny składa się z faz wymienionych poniżej:

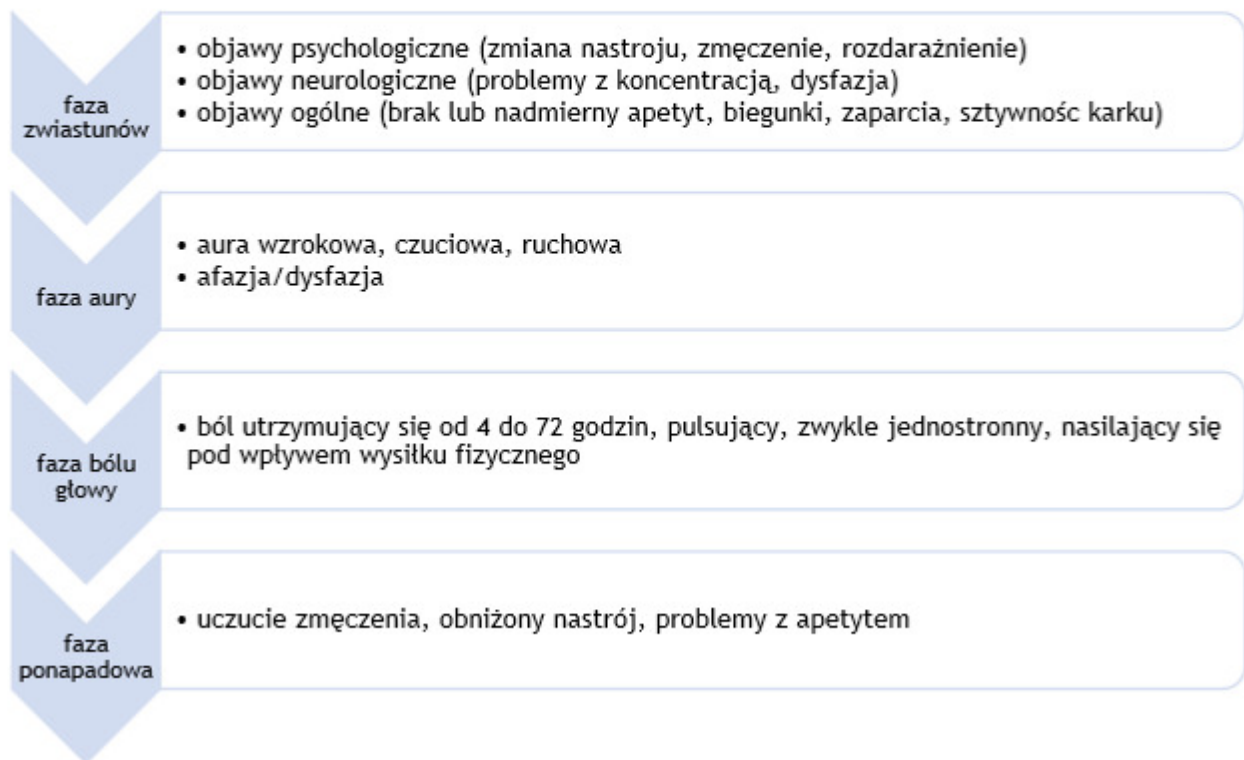
- faza zwiastunów – dotyczy 20-60% chorych, od 1 do 24 h przed pojawieniem się bólu głowy obserwuje się zmiany nastroju np. rozdrażnienie, podniecenie, nadpobudliwość, przygnębienie, uczucie zmęczenia, ziewanie, problemy z koncentracją, nadmierne łaknienie, wrażenie sztywności karku, obrzęku lub wielomoczu,
- faza aury – w której występują ogniskowe objawy neurologiczne bezpośrednio przed wystąpieniem bólu głowy i trwają nie dłużej niż 60 minut (najczęściej 5 do 20 minut). Aura jest całkowicie odwracalna i najczęściej ustępuje miejsca bólowi głowy. Może występować w postaci:
 - objawów wzrokowych (aura wzrokowa – najczęstsza) – mroczki, błyski, świecące punkty, poszerzające się ubytki pola widzenia, zniekształcony obraz – zaostrenie krawędzi i zmiany proporcji przedmiotów,
 - objawów czuciowych (aura czuciowa) – mrowienie i parestezje w obrębie połowy twarzy lub kończyn po jednej stronie ciała,
 - niedowładów (aura ruchowa) – sporadyczna lub rodzinna migrena połowiczoporażna,
 - afazji/dysfazji,
 - objawów w obrębie unaczynienia struktur tylnej jamy czaski – dyzartria, zawroty głowy, zaburzenia równowagi, pogorszenie słuchu, szum w uszach, widzenie podwójne, niedowidzenie obuoczne równocześnie skroniowe

i przynosowe, ataksja lub zaburzenia świadomości, jednoczesne obustronne parestezje (w przypadku migreny typu podstawnego).

- fazy bólu głowy – typowy migrenowy, zwykle jednostronny (dotyczy 60% pacjentów), narastający stopniowo, tętniący (85% pacjentów), umiarkowany lub silny. U około 40% pacjentów ból rozpoczyna się z jednej strony i przechodzi w obustronny. U osób dorosłych może trwać od 4 do 72 h. Częstość pojawienia się bólu głowy wynosi średnio 1-2 miesięcznie. Nasilenie bólu może nastąpić w czasie aktywności fizycznej nawet niewielkiej jak wchodzenie po schodach. Do objawów towarzyszących należą nudności (dotyczy niemal 90%), wymioty, nadwrażliwość na światło i dźwięki, często również pojawia się nadwrażliwość na zapachy. Sen często zmniejsza natężenie bólu. Pacjent doświadczający bólu migrenowego poszukuje ciemnego, cichego, chłodnego i bezwonnego miejsca, w którym będzie mógł zasnąć. W fazie bólu głowy mogą również wystąpić zaburzenia wegetatywne jak parcie na mocz lub stolec, biegunka, ból brzucha, wielomocz, błądź twarży, uczucie gorąca lub zimna, nadmierna potliwość. Może się również pojawić nieostre widzenie, przygnębiecie, zmęczenie, niepokoć, drażliwość, zaburzenia koncentracji.
- faza ponapadowa – pacjent odczuwa zmęczenie, znużenie, rozdrażnienie, apatię, trudności z koncentracją, obniżenie nastroju, często też pojawia się rozlany tępy ból głowy. Rzadziej obserwuje się nadaktywność i euforię [Roźniecki 2019]. Średnia długość trwania tej fazy wynosi 25 godzin [Raport migrena 2019].

W typowym ataku migreny wspomniane fazy zwykle następują kolejno po sobie, chociaż zdarzają się napady, w których nie pojawia się jedna z faz jak np. aura bez bólu głowy czy migrena bez fazy zwiastunów. 70% pacjentów podczas ataku migreny odczuwa bolesne wrażenia dotykowe, jak np. dotyku noszonej odzieży czy biżuterii, dotyku bieżącej wody, ułożenia włosów czy oddychania zimnym powietrzem [Raport migrena 2019]. Napad migreny zwykle trwa od 4 do 72 godzin [Brola 2019].

Rys. 1. Typowy przebieg ataku migreny.



Źródło: opracowano na podstawie Raport migrena 2019

Napady migreny mogą być spowodowane różnymi czynnikami:

- stres lub odprężenie po stresie (np. w weekend), lęk, przygnębienie,
- zmiana pogody,
- miesiączka lub rzadziej owulacja,
- zarówno niedosypianie jak i zbyt długi sen,
- zbyt duży wysiłek fizyczny,
- niektóre pokarmy jak np. czekolada, orzechy, owoce cytrusowe, produkty z kofeiną, tyraminą, glutaminianem monosodowym, azotanami i azotynami, aspartam, produkty przetworzone, fermentowane, kiszzone, marynowane,
- alkohol (szczególnie czerwone wino i wermut),
- pozostawanie na czczo lub ograniczanie spożycia pokarmów,
- niektóre leki,
- bodźce fizyczne takiej jak błyski, jasne lub migające światło, hałas,
- zapachy (dotyczy zwłaszcza tych odczuwanych jako nieprzyjemne),
- przebywanie na dużej wysokości nad poziomem morza czy w atmosferze o małym stężeniu tlenu [Roźniecki 2019].

Zidentyfikowano również czynniki, które mogą sprzyjać przejściu migreny epizodycznej w przewlekłą [Domitrz 2019]:

- czynniki niemodyfikowalne (lub mało modyfikowalne):
 - wiek,
 - płeć żeńska,
 - rasa biała (kaukaska),
 - niski stopień wykształcenia i statusu socjo-ekonomicznego,
 - urazy głowy,
- czynniki modyfikowalne:
 - częstość napadów migreny,
 - otyłość,
 - nadużywanie leków,
 - nadużywanie kofeiny,
 - chrapanie,
 - współistnienie z migreną innych zespołów bólowych,
 - tryb życia związany z nasilonym stresem,
- czynniki domniemane:
 - specyficzna konstelacja genetyczna,
 - mechanizm alodyni,
 - stany zapalne,
 - małżeństwo (tylko u kobiet),
 - stany prozakrzepowe [Domitrz 2019].

Choroba trwa z okresami zaostrzeń i remisji przez całe życie pacjenta, zdarza się jednak, że po 50. roku życia częstotliwość napadów zmniejsza się, może również ustąpić w okresie ciąży. W przypadku kobiet z migreną miesięczkową okres menopauzy może nasilić chorobę. Migrena zwykle nie powoduje trwałych następstw, ale znacznie obniża jakość życia pacjenta [Roźniecki 2019].

Nadużywanie leków przeciwbólowych może prowadzić również do dodatkowego bólu głowy z nadużywania leków (MOH, ang. *medication over-use headache*). Lekami, które najbardziej przyczyniają się do zwiększenia częstotliwości napadów migreny są tryptany, opioidy, proste i złożone leki przeciwbólowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne i przeciwbólowe. Przejście migreny epizodycznej w migrenę przewlekłą przyczynia się do zwiększenia niepełnosprawności pacjentów i znacznego obniżenia jakości życia. W konsekwencji migrena przewlekła przyczynia się do spadku wydajności lub wzrostu absencji w pracy lub szkole. Pacjenci z migreną przewlekłą częściej też wymagają konsultacji specjalistycznych i wizyt lekarskich, zwiększając tym samym obciążenie systemu opieki zdrowotnej [Domitrz 2019].

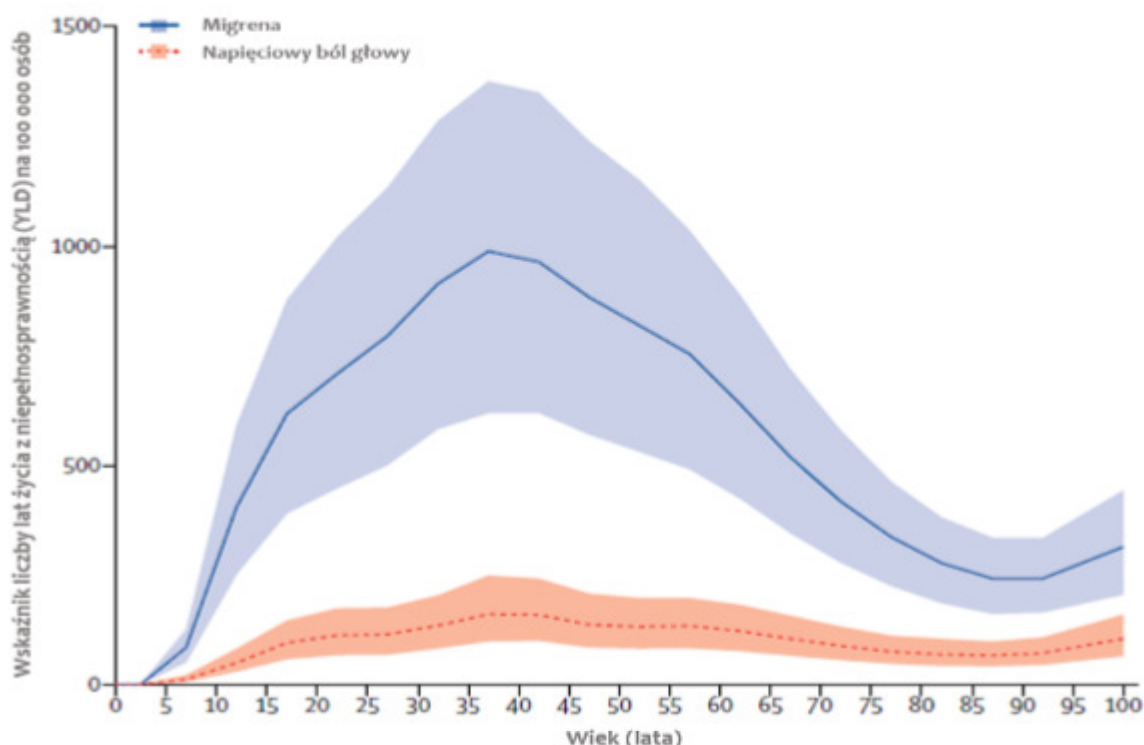
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Bóle głowy stanowią niezwykle powszechną dolegliwość na całym świecie. WHO umieściło je na 19. miejscu na liście zaburzeń powodujących wieloletnie upośledzenie sprawności u obu płci, a niepełnosprawność podczas ciężkiego ataku migreny jest uznawana za porównywalną z aktywną psychozą, tetraplegią i demencją [Stovner 2006]. Zainteresowanie wpływem bólu głowy na zdrowie pojawiło się dopiero w 2000 r. Opóźnienie to jest związane częściowo z faktem, iż ból nie prowadzi do śmierci i dotyczy większości społeczeństwa, co utrudnia uświadomienie sobie, że zaburzenie to jest wyniszczające u stosunkowo dużej części dotkniętych nim osób [GBD 2016].

Migrena stanowi bolesną oraz upośledzającą funkcjonowanie przypadłość. Powtarzające się bóle głowy oraz związane z nimi lęk przed kolejnym atakiem mogą mieć wpływ na życie rodzinne, społeczne i zawodowe. Mimo to dolegliwość ta jest trywializowana, co przekłada się na słabe poznanie jej fizycznych, emocjonalnych, społecznych i ekonomicznych aspektów [WHO 2014]. Wiele osób cierpiących na bóle migrenowe nie korzysta z porady lekarskiej, zaś osoby decydujące się na konsultację często nie są w stanie dokładnie określić, kiedy pojawiły się bóle, co nie pozwala na dokładne określenie wieku, w którym wystąpiła u nich choroba [Raport migrena 2019]. *Global Burden of Disease* (GBD) od 2000 r. gromadzi dane szacunkowe dotyczące rozpowszechnienia i wpływu migreny na świecie. W badaniu lata przeżyte z niepełnosprawnością (YLDs, z ang. *Years Lived with Disability*) wyliczono mnożąc rozpowszechnienie migreny przez średni czas trwania tej choroby oraz wagi przypisanej chorobie w zależności od ciężkości schorzenia. Zgodnie z ich szacunkami w 2016 r. liczba YLD² w związku z migreną globalnie wyniosła 45,1 mln; natomiast w Polsce wartość ta została oszacowana na 301 540 lat życia w niepełnosprawności. Współczynnik YLD wystandaryzowany w stosunku do wieku na 100 000 mieszkańców w 2016 r. globalnie wyniósł 598,7 i był wyższy wśród kobiet (777,6 YLD) niż wśród mężczyzn (422,3 YLD). Szczyt współczynnika YLD na 100 000 mieszkańców występuje w wieku 35-39 lat (por. Rys. 2.) [GBD 2016].

² Zgodnie z definicją, wskaźnik lat życia z poprawką na niesprawność (DALY, ang. *disability adjusted life years*) jest sumą liczby utraconych lat życia (YLL, ang. *years of life lost*) oraz YLD. Ze względu na fakt, że migrena nie wpływa na śmiertelność, przedstawione wartości YLD dla migreny są równoważne z DALY.

Rys. 2. Wskaźnik YLD na 100 000 osób z powodu migreny oraz napięciowego bólu głowy w 2016 r.



Źródło: GBD 2016

Świat

Istnieje niewiele miarodajnych badań dotyczących zapadalności na migrenę, zaś dostępne dane epidemiologiczne różnią się w zależności od źródeł. Różnice te w głównej mierze wynikają ze stosowania odmiennych kategorii diagnostycznych obejmujących kryteria włączenia i wyłączenia pacjentów [Raport migrena 2019]. Rozpowszechnienie migreny oszacowane w różnych badaniach waha się w granicach od 2,6% do 21,7% w zależności od regionu, a także badań przeprowadzonych w obrębie tego samego kraju [Yeh 2018].

Według danych WHO migrena dotyka co najmniej 1 na 7 dorosłych osób, co stanowi około 14,3% populacji świata. Schorzenie stwierdza się w populacji każdego kontynentu, jednak z nieznanymi jak dotąd przyczynami najmniejsze rozpowszechnienie obserwuje się na Dalekim Wschodzie [WHO 2014].

W raporcie GBD 2016 zebrano dane pochodzące ze 135 badań, obejmujących 16 regionów świata. Na tej podstawie oszacowano, że w 2016 r. migrena dotyczyła ponad 1,04 mld osób globalnie, a rozpowszechnienie standaryzowane według wieku wyniosło 14,4% [GBD 2016].

Z kolei zgodnie ze statystykami udostępnianymi przez *Global Health Data Exchange* (GHDx), w 2017 r. bóle migrenowe dotyczyły 1,33 mld osób. W tej grupie około 1,13 mld stanowiły osoby ≥ 20 roku życia, co daje około 15,36% populacji świata [GHDx].

W publikacji Natoli 2009 dokonano przeglądu literatury, na podstawie którego wyodrębniono badania dotyczące oceny częstości występowania migreny przewlekłej w różnych częściach świata. Zgodnie z wynikami analizy na migrenę przewlekłą cierpi około 2% populacji.

W zależności od regionu częstość występowania waha się w granicach od 0 do 5,1%, jednak w większości przypadków wynik mieści się w przedziale 1,4-2,2%, co pozwala zakładać, że migrena przewlekła dotyczy około 109,1-175,1 mln osób na całym świecie [Natoli 2009].

Europa

Dane GBD 2016 wskazują, iż w Europie na migrenę cierpi około 136,3 mln osób, co stanowi około 18,23% populacji europejskiej. Najwięcej, około 59,28% spośród opisanych przypadków dotyczy krajów Europy zachodniej, zaś najmniej odnotowuje się w Europie centralnej, której dotyczy zaledwie 13,93% przypadków [GBD 2016].

Z kolei zgodnie z danymi z bazy GHDx z 2017 r., bóle migrenowe dotyczą 180,9 mln osób, spośród których około 164,9 mln to osoby ≥ 20 roku życia, co stanowi około 20,44% populacji europejskiej [GHDx].

W przypadku migreny przewlekłej szacuje się, iż częstość występowania w populacji europejskiej wynosi około 1,5 – 2%, czyli dotyczy w granicach od 11,2 mln do 15 mln Europejczyków [Domitrz 2019].

Podobne wyniki uzyskano w badaniu ankietowym przeprowadzonym przez Eurostat w 2011 r., na terenie 32 krajów Europy. Wśród osób w wieku produkcyjnym na obszarze Unii Europejskiej ogólne występowanie migreny oszacowano na poziomie 2,1% (15,7 mln osób). Jest to wartość zbliżona do oszacowań rozpowszechnienia migreny przewlekłej w populacji ogólnej i znacząco różni się od pozostałych danych epidemiologicznych dotyczących migreny. Badanie jednak dotyczyło długotrwałych problemów zdrowotnych, dlatego należy zakładać, iż ankietowani skupiali się na dolegliwościach towarzyszących im częściej oraz w sposób bardziej uciążliwy [Eurostat]. W związku z tym, w niniejszej analizie przyjęto, iż wyniki Eurostat prezentują dane dotyczące rozpowszechnienia migreny przewlekłej. W Tab. 3 przedstawiono rozpowszechnienie migreny w poszczególnych krajach Europy zgodnie z danymi Eurostat.

Tab. 3. Rozpowszechnienie migreny w Europie na podstawie danych Eurostat.

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Austria	4,2
Belgia	1,4
Bułgaria	1,5
Chorwacja	1,0
Cypr	0,9
Czechy	0,8
Dania	0,4
Estonia	4,2
Finlandia	4,8
Francja	4,9
Grecja	0,8
Hiszpania	1,2
Holandia	1,1
Irlandia	0,4

Kraj	Rozpowszechnienie (%)
Islandia	4,6
Litwa	1,0
Luksemburg	4,9
Łotwa	2,1
Malta	0,7
Niemcy	0,9
Polska	1,0
Portugalia	3,9
Rumunia	1,6
Słowacja	0,8
Słowenia	1,6
Szwajcaria	6,2
Szwecja	4,2
Turcja	3,1
Wielka Brytania	1,3
Węgry	0,5
Włochy	0,9
Średnia	2,1

Źródło: opracowano na podstawie danych Eurostat

Polska

Rozpowszechnienie migreny różni się w znaczącym stopniu w zależności od kraju i może dotyczyć od 1,5% do 18% populacji. Zgodnie z publikacją Stępień 2003 (badanie opierało się na ankiecie przeprowadzonej w grupie liczącej 2062 osób) występowanie migreny w Polsce szacuje się na około 10% populacji, co biorąc pod uwagę obecną liczbę ludności w kraju daje 3,78 mln osób [Stępień 2003]. Nowsze źródła podają, że migrenę w Polsce choruje około 2,5 mln osób [Stępień 2019].

Dane GBD 2016 dla populacji Polski wskazują, iż migrena dotyka znacznie większej liczby osób w kraju. Zgodnie z wynikami analizy na migrenę cierpi około 6,38 mln osób, co stanowi aż 16,85% populacji polskiej [GBD 2016]. Z kolei zgodnie z danymi z bazy GHDx bóle migrenowe dotyczą 7,67 mln osób, spośród których około 7,05 mln to osoby ≥ 20 roku życia, co stanowi około 19,06% populacji Polski [GHDx].

Zgodnie z wynikami przeglądu opublikowanymi w publikacjach Natoli 2009 oraz Domitrz 2019 rozpowszechnienie migreny przewlekłej w Polsce należy szacować na około 0,5-0,8 mln przypadków. Biorąc zaś pod uwagę dane udostępnione przez Eurostat wynik ten to 0,3 mln osób.

Analizując przedstawione liczby, warto pamiętać, że nie dotyczą one bezpośrednio wnioskowanej populacji, ale obejmują wszystkich pacjentów z migreną niezależnie od częstości napadów. W niniejszym wniosku rozpatrywana jest szczególna populacja osób chorujących na migrenę, z co najmniej 4 dniami z migrenowym bólem głowy w ciągu miesiąca (i co najmniej dwoma napadami migreny w ciągu miesiąca w przypadku migreny

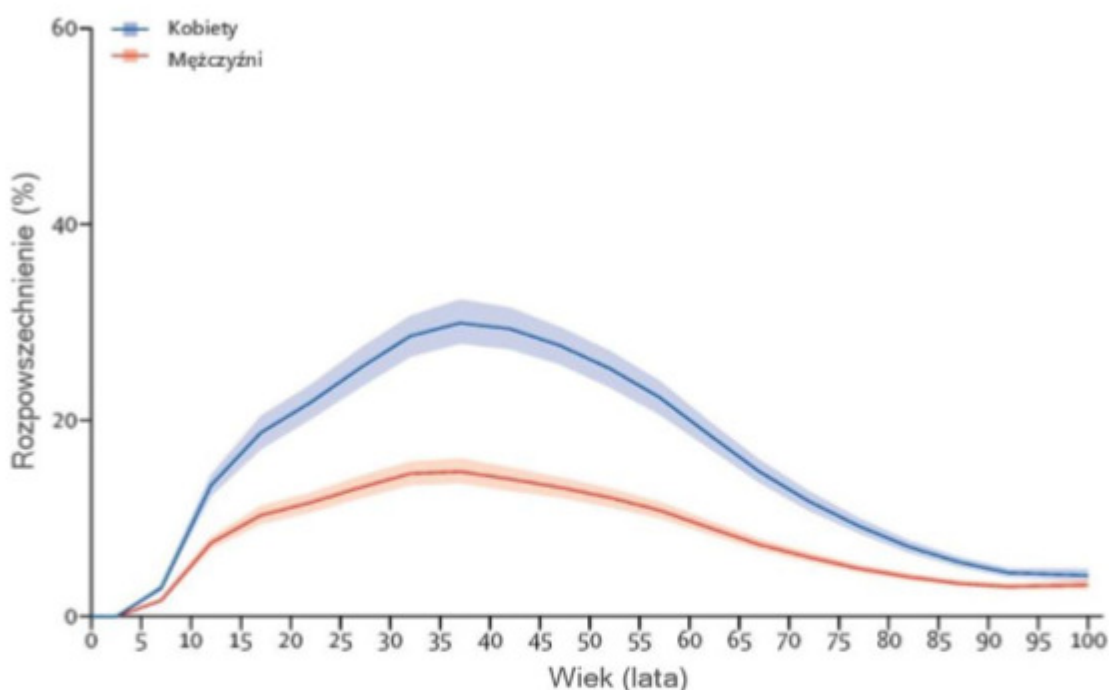
epizodycznej), objętych opieką lekarską (zgodnie z ChPL dla Emgality leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny) i z udokumentowaną częstością napadów, u których poprzednio stosowane leczenie profilaktyczne (co najmniej dwie wcześniejsze terapie) nie przyniosło spodziewanych rezultatów.

Migrena w zależności od płci i wieku

Dane dostępne w literaturze są zgodne w odniesieniu do różnic w rozpowszechnieniu migreny w zależności od płci i wieku i wskazują, iż migrena niezależnie od regionu zamieszkania występuje do 3 razy częściej u kobiet niż u mężczyzn, co według WHO ma podłoże hormonalne. W publikacji Stępień 2019 oceniono, że przypadłość ta dotyczy 17% kobiet i 9% mężczyzn w populacji ogólnej. W grupie osób dorosłych bóle migrenowe pojawiają się najczęściej w drugiej i trzeciej dekadzie życia, a w 90% przypadków pierwszy atak występuje przed 40. r.ż. Szczyt zachorowań obserwuje się między 30. a 40. r.ż. [Stępień 2019].

W raporcie GBD 2016 globalna częstość występowania migreny przy uwzględnieniu płci wynosiła 18,9% u kobiet i 9,8% u mężczyzn. Również szczyt zachorowań niezależnie od płci występował między 35. a 40. r.ż. [GBD 2016]. Na Rys. 3 zaprezentowano różnice w rozpowszechnieniu migreny w zależności od płci oraz wieku.

Rys. 3. Globalne rozpowszechnienie migreny z uwzględnieniem płci i wieku.

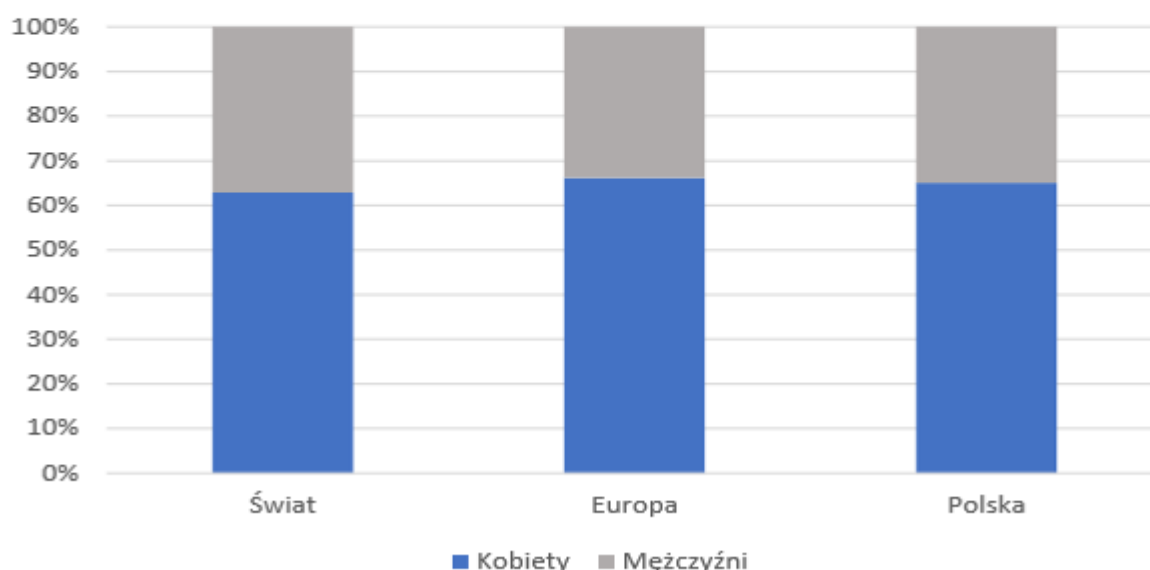


Źródło: GBD 2016

Również w przypadku danych udostępnionych przez GHDx wyraźnie widać dysproporcję między rozpowszechnieniem choroby w zależności od płci. Ponad 60% spośród zidentyfikowanych osób cierpiących na migreny stanowią kobiety. Tendencja ta utrzymuje się niezależnie od regionu świata [GHDx]. Na Rys. 4 zaprezentowano porównanie

rozpowszechnianie migren w zależności od płci w populacji globalnej, europejskiej oraz polskiej.

Rys. 4. Rozpowszechnienie migreny z zależności od płci.



Źródło: opracowano na podstawie GHDx

Istnieją poważne ograniczenia w szacunkach związanych z rozpowszechnieniem migreny, z których najbardziej zauważalne są: niedostateczna ilość danych epidemiologicznych z wielu części świata oraz znaczne zróżnicowanie metodologiczne w dostępnych źródłach. Niemniej jednak migrena jest istotnym problemem zdrowia publicznego u obu płci i we wszystkich grupach wiekowych na całym świecie, jednak przede wszystkim u kobiet w młodym i średnim wieku. Dodatkowo tendencja wzrostowa w zapadalności na migreny, obserwowana w kolejnych latach życia sprawia, iż niezwykle ważnym aspektem leczenia schorzenia staje się profilaktyka.

W Tab. 4 zaprezentowano podsumowanie danych epidemiologicznych zebranych w niniejszym rozdziale.

Tab. 4. Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia migreny.

Rozpowszechnienie		Komentarz	Źródło
Liczba przypadków	Odsetek w populacji (%)		
Świat			
1 044 771 478	14,4	dotyczy 18,9% kobiet i 9,8% mężczyzn	GBD 2016
1 131 688 467,62	15,36	osoby ≥ 20 roku życia	GHDx
109 127 182,35 – 171 485 572,26	1,4 – 2,2	migrena przewlekła	Natoli 2009
1 113 542 677,00	14,3	1 na 7 osób na świecie	WHO
202 664 767,21 – 1 691 471 326,36	2,6 – 21,7	–	Yeh 2018

Rozpowszechnienie		Komentarz	Źródło
Liczba przypadków	Odsetek w populacji (%)		
Europa			
11 214 540,39 – 14 952 720,52	1,5 – 2	migrena przewlekła	Domitrz 2019
15 700 356,55	2,1	–	Eurostat
136 324 138,00	18,23	–	GBD 2016
164 944 526,43	20,44	osoby ≥ 20 roku życia	GHDx
Polska			
378 466,11	1,0	–	Eurostat
6 377 038	16,85	–	GBD 2016
7 045 555,34	19,06	osoby ≥ 20 roku życia	GHDx
529 852,55 – 832 625,44	1,4 – 2,2	migrena przewlekła	Natoli 2009, Domitrz 2019
3 784 661,10	10	–	Stępień 2003
2 500 000	6,5	–	Stępień 2019

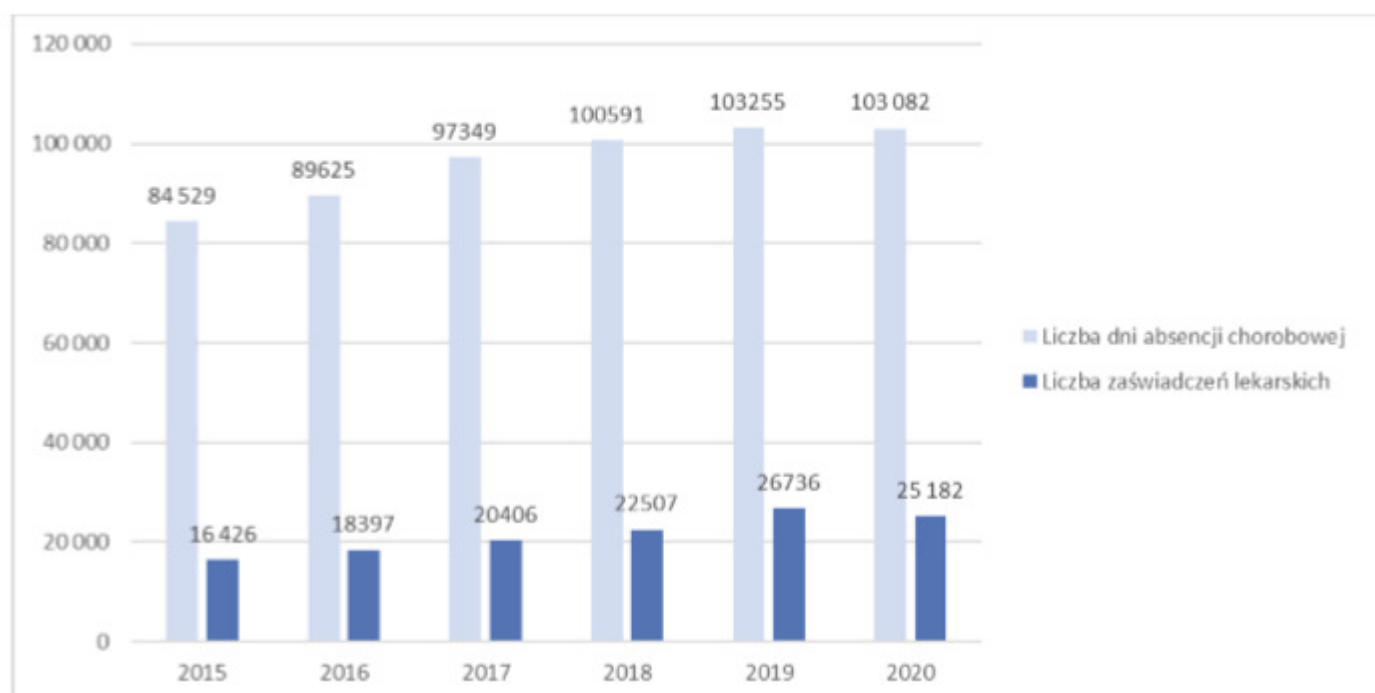
2.1.5 Absencja chorobowa

Migrena dotyczy w głównej mierze osób w wieku produkcyjnym, oczywisty jest zatem jej wpływ na życie zawodowe chorych. Ataki mogą występować nawet od 15 do 30 razy w roku, trwają co najmniej jeden dzień oraz znacząco wpływają na zdolność do wykonywania codziennych czynności i zadań. Może to utrudniać zarówno osiągnięcie pełnej produktywności, jak i całkowicie uniemożliwić obecność w pracy, co w rezultacie pociąga za sobą znaczne koszty [WF 2019].

Badanie ankietowe *My Migraine Voice* skupiające ponad 6000 osób z całej Europy miało na celu ocenę wpływu migreny na życie zawodowe badanych. Do badania włączano osoby dorosłe, które w okresie 3 miesięcy poprzedzających ankietę doświadczyły ataków migreny trwających ≥ 4 dni w miesiącu. Spośród wszystkich ankietowanych 70% potwierdziło wpływ migreny na jakość ich pracy. Choroba doprowadziła do absencji u 13% i do spadku wydajności u 48% badanych. Około 52% raportowało trudności w koncentracji w trakcie pracy, zaś większość zatrudnionych – 60% zgłosiła nieobecność na stanowisku trwającą ≥ 1 dnia w ciągu ostatniego miesiąca, przy czym średnia długość absencji wynosiła 4,6 dni roboczych w tym okresie [Martelletti 2018].

Według danych opublikowanych przez ZUS, w 2020 r. w Polsce wystawiono 25 182 zwolnień lekarskich osobom z rozpoznaniem migreny (jednostka chorobowa: G43. Migrena). Łączna liczba dni absencji chorobowej z tytułu zwolnień lekarskich w tym przypadku wyniosła 103 082 dni. Na tej podstawie można uznać, iż średnia długość absencji w pracy w trakcie ataku wynosiła około 4 dni [ZUS online]. Jak wynika z danych epidemiologicznych (por. rozdział 2.1.4) oraz archiwalnych danych ZUS liczba przypadków migreny, a tym samym absencji na stanowisku pracy w ostatnich latach stale wzrasta. Na Rys. 5 przedstawiono zmiany w liczbie wystawionych zwolnień lekarskich oraz liczbę dni absencji w Polsce w latach 2012-2020.

Rys. 5. Liczba wystawionych zwolnień lekarskich oraz dni absencji w latach 2012-2020.



Źródło: opracowano na podstawie danych ZUS online

Zarówno spadek produktywności, jak i absencja w pracy są źródłem kosztów pośrednich. Według szacunków badania Eurolight przeprowadzonego na obszarze 8 krajów europejskich, roczne koszty leczenia migreny w przeliczeniu na jednego pacjenta w Europie wyniosły 1 222 euro rocznie. Koszty pośrednie stanowiły 93%, z czego dwie trzecie wynikały z obniżonej wydajności (765 euro), zaś pozostałe z absencji w pracy (371 euro) [Eurolight].

Zgodnie z danymi Państwowego Zakładu Higieny, roczne koszty pośrednie absenteizmu spowodowanego migreną w Polsce w oparciu o wartość PKB to 30 964 139,27 PLN. Natomiast koszty pośrednie prezenteizmu w przypadku migreny przewlekłej wynoszą 10 225,14 PLN na jedną osobę cierpiącą na migrenę przewlekłą w skali roku oraz 2 149,22 PLN na jedną osobę cierpiącą na migrenę epizodyczną rocznie. Obniżenie produktywności generuje zatem wielokrotnie wyższe koszty niż absenteizm, co potwierdza ogromny wpływ migreny na wydajność osób chorujących na migrenę, którzy pojawiają się w pracy [Raport migrena 2019].

2.1.6 Liczba pacjentów oraz hospitalizacji w związku z migreną

Poniżej przedstawiono liczbę pacjentów z rozpoznaniem migreny w latach 2014-2019 (pierwsza połowa) zgodnie z danymi NFZ opublikowanymi w AWA nr OT.4331.13.2020 Aimovig (por. Tab. 5.). Zauważalna jest tendencja rosnąca: 114 468 vs 125 621, odpowiednio w 2014 i 2018 r. [AWA Aimovig].

Tab. 5 Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym migreny w latach 2014-2019.

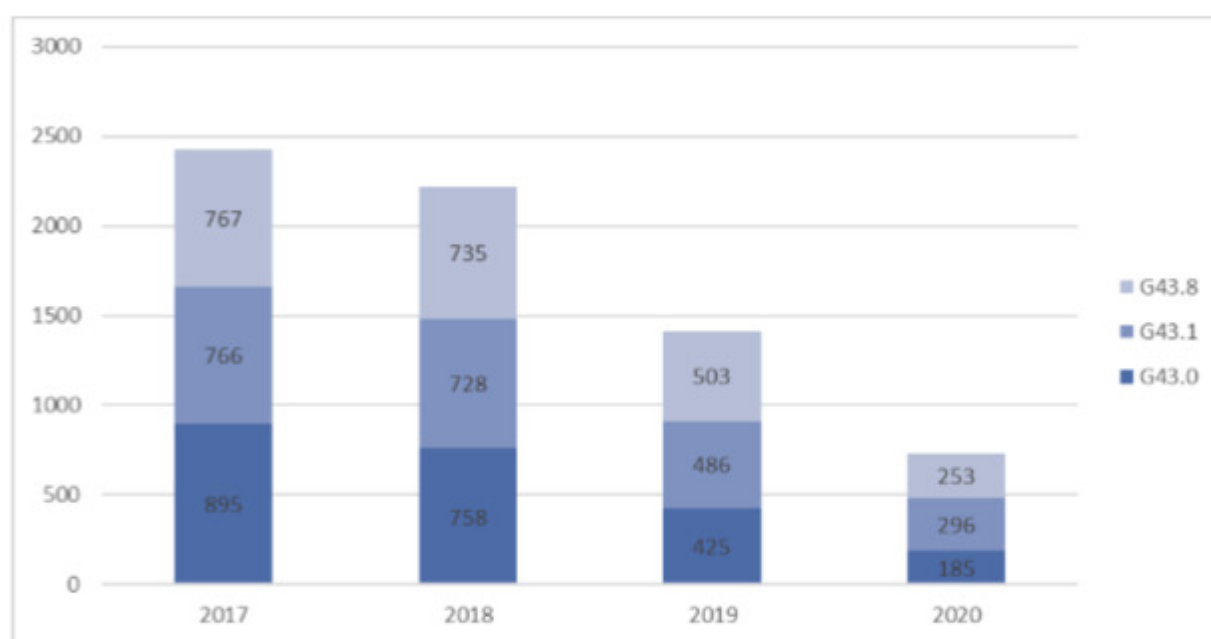
Rok	Liczba pacjentów		
	< 18 r.ż.	≥ 18 r.ż.	razem
2014	10 109	104 359	114 468
2015	10 670	110 072	120 742
2016	10 016	111 762	121 778
2017	9 833	115 595	125 427
2018	9 691	115 931	125 621
2019*	5 458	76 634	82 092

* pierwsza połowa roku.

Źródło: AWA Aimovig

Pacjenci z migreną hospitalizowani są w ramach JGP – A59 BÓLE GŁOWY. Roczna liczba hospitalizacji osób z migreną wyniosła 2 428 w 2017 r., 2 221 w 2018 r., 1 414 w 2019 r. oraz 734 w 2020 r. Zgodnie z danymi Narodowego Fundusz Zdrowia (NFZ), hospitalizacji poddawani byli pacjenci z rozpoznaniem migreny bez aury (G43.0), migreny z aurą (G43.1) oraz inne migreny (G43.8) [NFZ online].

Rys. 6. Liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem migreny bez aury (G43.0), migreny z aurą (G43.1) oraz inne migreny (G43.8) w latach 2017-2019.



Źródło: opracowano na podstawie NFZ online

2.2 Aktualne postępowanie medyczne

Poniżej przedstawiono rekomendacje dotyczące doraźnego oraz profilaktycznego leczenia migreny opracowane przez Polskie Towarzystwo Bólów Głowy i Polskie Towarzystwo Badania

Bólu i Sekcję Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 r., uwzględniające zalecenia Amerykańskiego Towarzystwa Bólu Głowy (AHS, ang. *American Headache Society*) oraz Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (EFNS, ang. *European Federation of Neurological Societies*) [PTBG 2020] oraz polskie wytyczne z 2019 r. [Domitrz 2019, Stępień 2019].

2.2.1 Leczenie doraźne napadu migreny

Leczenie w trakcie napadu migreny powinno być dostosowane do stopnia nasilenia bólu ocenianego w czterostopniowej skali (0 – brak bólu, 1 – ból łagodny, 2 – ból umiarkowany, 3 – ból silny) [PTBG 2020]. Nie jest zalecane doraźne leczenie migreny przewlekłej, gdyż może prowadzić do wytworzenia polekowego bólu głowy (MOH) [Domitrz 2019].

Wyróżnia się napady migreny o nasileniu lekkim – pacjent jest w stanie wykonywać codzienne czynności, jednak w sposób ograniczony w porównaniu do okresu bez napadu; średnio-ciężkim – zdolność pacjenta do pracy jest ograniczona w znaczny sposób oraz ciężkim – pacjent jest zmuszony do pozostania w łóżku, zwykle w ciszy, w zaciemnionym pokoju w izolacji od bodźców. W przypadku napadów migreny o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne, przy napadach o większym nasileniu najczęściej stosowany jest sumatryptan. Ergotamina oraz jej pochodne są stosowane coraz rzadziej, ze względu na występujące objawy niepożądane głównie z ośrodkowego i obwodowego układu krążenia oraz nieselektywny mechanizm działania [PTBG 2020].

Zgodnie z zaleceniami lekami pierwszego rzutu rekomendowanymi w leczeniu napadu migreny o nasileniu łagodnym i umiarkowanym są niesteroidowe leki przeciwzapalne, a w leczeniu napadu o natężeniu umiarkowanym i silnym – tryptany (por. Tab. 6.) [PTBG 2020].

Pacjenci z chorobą wieńcową, obciążeni dużym ryzykiem choroby wieńcowej lub z nieopanowanym nadciśnieniem tętniczym nie powinni stosować tryptanów [Domitrz 2019]. Dawki leków wraz z drogą podania i klasą zaleceń przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Leki pierwszego rzutu stosowane w celu przerwania napadu migreny wraz z dawką, drogą podania i klasą zaleceń.

Lek		Jednorazowa dawka [mg]	Klasa zaleceń
Paracetamol		1000 (doustnie)	A
Kwas acetylosalicylowy		1000 (doustnie)	A
		1000 (dożylnie)	A
Kwas acetylosalicylowy + paracetamol + kofeina		250 + 200-250 + 50	A
Naproksen		500-1000 (doustnie)	A
Diklofenak		50-100 (doustnie)	A
Ibuprofen		200-800 (doustnie)	A
Tryptany	Sumatryptan	25, 50, 100* (doustnie)	A
		25 (doodbytniczo)	
		10-20 (donosowo)	
		6 (podskórnie)	

Lek	Jednorazowa dawka [mg]	Klasa zaleceń
Zolmitryptan	2,5-5 (doustnie)	A
	2,5-5 (donosowo)	A
Rizatryptan	10 (doustnie) ^f	A
Eletryptan	20-40 (doustnie) ⁵	A
Almotryptan	12,5 (doustnie)	A
Naratryptan ^a	2,5 (doustnie)	A
Frowatryptan ^a	2,5 (doustnie)	A

^aDawka 100 mg uznawana jest za „złoty standard”.

^fW przypadku tabletek rozpuszczalnych na języku: 5 mg przy (jednoczesnym stosowaniu propranololu).

⁵Przy nieskuteczności 40 mg zalecana dawka to 80 mg.

^aNiedostępny na terenie Polski.

Źródło: PTBG 2020

Wśród leków stosowanych w leczeniu napadu migreny z klasą zaleceń B znajdują się: ergotamina, paracetamol, opioidy podawane parenteralnie oraz flurbiprofen [PTBG 2020].

Stan migrenowy to napad migreny, który utrzymuje się ponad 72 h, zwykle 5-10 dni i w znaczący sposób pogarsza ogólny stan pacjenta poprzez odwodnienie i zaburzenie gospodarki elektrolitowej. W tym przypadku do leczenia stosuje się: sumatryptan, deksametazon, hydrokortyzon, metylprednizon, prochlorperazynę, chlorpromazynę, kwas walproinowy, droperydol, metoklopramid, diazepam, 5-10% glukozę dożylnie w dawce 500-1000 ml. Sumatryptan nie powinien być podawany pacjentom, którzy w trakcie napadu migrenowego przyjmowali tryptany bez widocznej poprawy klinicznej. W przypadku leków steroidowych podawanych dożylnie, po ustąpieniu napadu migreny należy kontynuować ich podawanie drogą doustną [Domitrz 2019]. Dokładne dawki leków stosowanych w stanach migrenowych przedstawiono w Tab. 7.

Tab. 7. Leki stosowane w leczeniu stanu migrenowego.

Lek	Jednorazowa dawka [mg]
Sumatryptan	6 (podskórnice)
	20 (donosowo)
	25-50 (doodbytniczo)
Deksametazon	16 (dożylnie)
Hydrokortyzon	100-500 (dożylnie)
Metylprednizon	100-500 (dożylnie)
Prochlorperazyna	5-10 (dożylnie)
Chlorpromazyna	12,5-50 (dożylnie)
Kwas walproinowy	500-2000 (dożylnie)
Droperydol	2,2-8,5 (dożylnie)
Metoklopramid	10 (dożylnie)
Diazepam	5-10 (dożylnie)

W przypadku pacjentów przyjmowanych na izbie przyjęć lub szpitalnym oddziale ratunkowym zgodnie z klasą zaleceń B³ zaleca się stosowanie metoklopramidu, domperidonu, prochlorperazyny, metamizolu oraz kwasu tolfenamowego [Domitrz 2019]. Dokładne dawki wymienionych leków przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Leki drugiego rzutu stosowane w warunkach szpitalnych w celu przerwania napadu migreny wraz z dawką, drogą podania i klasą zaleceń.

Lek	Jednorazowa dawka [mg]	Klasa zaleceń
Metoklopramid	10-20 (doustnie)	B
	20 (doodbytniczo)	
	10 (parenteralnie*)	
Domperidon	20-30 (doustnie)	B
Prochlorperazyna	10 (doustnie)	B
Metamizol	1000 (doustnie / dożylnie)	B
Kwas tolfenamowy	200-400 (doustnie)	B

* dożylnie, domięśniowo, podskórnice

Źródło: Domitrz 2019

Wśród leków w klasie zaleceń C rekomendowane są:

- acetaminofen 1000 mg dożylnie,
- kwas acetylosalicyłowy 500-1000 mg dożylnie,
- chlorpromazyna 10-25 mg dożylnie,
- deksetoprofen 50 mg dożylnie,
- diklofenak 75 mg dożylnie,
- droperidol 2,5-8,25 mg domięśniowo,
- haloperidol 5 mg dożylnie.
- kwas walproinowy 500-1000 mg dożylnie [Domitrz 2019].

Pacjenci powinni unikać lidokainy, morfiny oraz oktreotydu, a za nieskuteczne uznaje się leczenie dihydroergotaminą, ergotaminą, magnezem oraz tramadolem [Domitrz 2019].

2.2.2 Profilaktyczne leczenie migreny

Główne cele leczenia profilaktycznego to zmniejszenie częstotliwości i ciężkości napadów migreny, skrócenie czasu trwania ataku oraz poprawa funkcjonowania pacjenta w codziennym życiu i jakości życia. Leczenie profilaktyczne powinno również prowadzić do ograniczenia liczby leków stosowanych doraźnie w trakcie napadu migreny [AHS 2018].

³ Brak zaleceń w klasie A.

Do leczenia profilaktycznego kwalifikują się pacjenci, u których występują więcej niż 4 napady migreny w miesiącu, mają przeciwwskazania do stosowania leczenia doraźnego i u których nieskuteczne jest leczenie doraźne oraz pacjenci z migreną przewlekłą, połowiczoporażną, podstawną i przedłużającą się aurą migrenową [PTBG 2020].

Tab. 9. Kryteria profilaktycznego leczenia migreny

Wskazania do profilaktycznego leczenia migreny wg AHS
<ul style="list-style-type: none"> • Ataki silnie wpływają na codzienną aktywność pacjenta, pomimo leczenia doraźnego. • Występują częste ataki: ≥ 4 dni (MHD, ang. <i>migraine headache days</i>). • Przeciwwskazania do stosowania, nieskuteczność lub nadużywanie leków stosowanych doraźnie w trakcie napadu migreny, gdzie nadużywanie zdefiniowane jest jako: <ul style="list-style-type: none"> ○ stosowanie przez co najmniej 10 dni w miesiącu pochodnych sporyszu, tryptanów, opioidów i połączenia leków z różnych klas, które osobno nie są nadużywane. ○ stosowanie przez co najmniej 15 dni w miesiącu nieopiodowych leków przeciwbólowych, paracetamolu i niesteroidowych leków przeciwzapalnych, • Występowanie zdarzeń niepożądanych w leczeniu doraźnym. • Preferencje pacjenta.

AHS – Amerykańskie Towarzystwo Bólu Głowy (ang. *American Headache Society*); MHD – dni z migrenowym bólem głowy (ang. *migraine headache days*)

Źródło: opracowano na podstawie AHS 2018

W leczeniu profilaktycznym stopniowo wprowadza się coraz większe dawki leku, dzięki czemu niwelowana jest ilość występujących działań niepożądanych. Pierwsza ocena skuteczności leczenia profilaktycznego powinna zostać przeprowadzona najwcześniej po ośmiu tygodniach leczenia. Leczenie profilaktyczne migreny jest prowadzone do momentu uzyskania stabilności częstości pojawiania się napadów migrenowych, zwykle po upływie 6 miesięcy i rozpoczęcia stopniowego zmniejszania dawki [Stępień 2019].

Ze względu na długi czas stosowania, wynoszący co najmniej 3 miesiące, pojawia się wiele działań niepożądanych jak np. przyrost masy ciała⁴, zaparcia, łysienie, hepatotoksyczność, zaburzenia rytmu i przewodnictwa serca, wahania ciśnienia tętniczego, zespół parkinsonowski oraz teratogenność. Łagodniejsze objawy występują po substancjach, których skuteczność nie została jednak dostatecznie zbadana jak np. leki ziołowe [Domitrz 2019].

Leczenia profilaktyczne jest szczególnie zalecane pacjentom z migreną przewlekłą, ponieważ doraźne leczenie może prowadzić do wytworzenia polekowego bólu głowy (MOH) [Domitrz 2019]. Pacjenci z migreną przewlekłą powinni również unikać nadużywania leków i stosowania tych o małej lub niepotwierdzonej skuteczności klinicznej [Stępień 2019].

W Tab. 10. przedstawiono leki, które są najczęściej stosowane w profilaktyce migreny epizodycznej z częstymi napadami i migreny przewlekłej wraz z klasą zaleceń opartych na kryteriach *Evidence Base Medicine* (EBM).

⁴ Topiramát powoduje spadek masy ciała.

Tab. 10. Leki najczęściej stosowane w profilaktyce migreny epizodycznej z częstymi napadami i migreny przewlekłej.

Lek		Jednorazowa dawka dzienna [mg]	Poziom rekomendacji
Antagoniści receptorów β -adrenergicznych	Propranolol	40-240	A
	Metoprolol	50-200	A
Leki przeciwpadaczkowe	Topiramát	25-200	A
	Kwas walproinowy	500-1500	A
	Flunaryzyna	5-10	A
	Amitryptylina	50-150	B
	Toksyna botulinowa typu A (migrena przewlekła)	150-195 j.m. co 12 tygodni	b.d.
	Kwas acetylosalicylowy	300	C
	Gabapentyna	1200-1600	C
	Magnez	24 mmol	C
	Ryboflawina	400	C
	Koenzym Q10	300	C

b.d. – brak danych

Klasa zaleceń A – wyniki oparte na badaniach kontrolowanych, wielośrodkowych, randomizowanych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Klasa zaleceń B – wyniki oparte na badaniach randomizowanych i rekomendacjach towarzystw naukowych. Klasa zaleceń C – zalecenia oparte na rekomendacjach *US Headache Consortium*, przy braku badań randomizowanych i kontrolowanych.

Źródło: PTBG 2020

Propranolol oraz metoprolol charakteryzują się najlepszym stosunkiem korzyści w porównaniu do objawów niepożądanych i są stosowane w profilaktyce migreny w pierwszej kolejności. Niemniej co szósty pacjent przerywa leczenie tymi substancjami z powodu działań niepożądanych, najczęstsze to hipotonia, zmniejszenie tolerancji glukozy, zawroty głowy, zaburzenia widzenia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, przyrost masy ciała [PTBG 2020].

W profilaktyce migreny można również stosować leki przeciwpadaczkowe – kwas walproinowy oraz topiramát. Pacjenci dobrze tolerują topiramát w dawce dziennej 100 mg-200 mg, jednak występujące u części pacjentów objawy niepożądane takie jak – parestezje, uczucie zmęczenia, zaburzenia koncentracji uwagi, zaburzenia nerwicowe i depresja, czy ubytek masy ciała, ograniczają jego stosowanie. W przypadku nieskuteczności leczenia topiramatem w monoterapii można dołączyć lek z grupy β -adrenolityków. Wraz z upływem czasu odsetek pacjentów odnoszących korzyść z leczenia topiramatem zmniejsza się stopniowo, po dziewięciu miesiącach remisja utrzymuje się u ok. 40%, a po roku u jednej trzeciej pacjentów. Około 30% pacjentów przerywa leczenie topiramatem ze względu na działania niepożądane. Topiramát nie jest rekomendowany do stosowania przez kobiety w ciąży, ze względu na jego oddziaływanie teratogenne [PTBG 2020].

Kwas walproinowy zmniejsza częstość napadów migreny i jest uznawany za skuteczny, przy tym powoduje niewielką liczbę działań niepożądanych. Wykazuje jednak działanie

teratogenne na płód, w związku z czym nie jest rekomendowany do stosowania przez dziewczęta i kobiety w wieku rozrodczym [PTBG 2020].

Flunaryzyna jest stosowana w profilaktyce migreny, w jednorazowej dawce dziennej 5-10 mg, jednak przy dłuższym stosowaniu przez osoby w podeszłym wieku, może powodować zaburzenia pozapiramidowe i depresję [PTBG 2020].

Wśród leków drugiego wyboru w profilaktyce migreny znajduje się amitriptylina. Najczęściej jest stosowana wśród pacjentów ze współistniejącym napięciowym bólem głowy, depresją i zaburzeniami nerwicowymi. Długoterminowe stosowanie amitriptyliny wiąże się jednak z występowaniem działań niepożądanych, takich jak przyrost masy ciała (u 64,5% pacjentów), suchość w ustach i suchość spojówek (35,5%), uczucie stałego zmęczenia (16,9%) czy nadmierna senność (11,9%). Amitriptyliny nie można stosować u pacjentów z jaskrą, astmą, zaburzeniami rytmu serca, nadciśnieniem tętniczym, przerostem prostaty i zaburzeniami retencji moczu [PTBG 2020].

W profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej stosuje się również toksynę botulinową. Neurotoksynę podaje się kilkakrotnie, w iniekcji, co 12 tygodni, a jej skuteczność jest porównywana do skuteczności leczenia topiramatem [PTBG 2020].

Antagonisty CGRP to nowa grupa substancji, które jako pierwsze leki oddziałują na rzeczywisty mechanizm związany z powstawaniem migreny. W badaniach klinicznych wykazano ich bezpieczeństwo oraz wysoką skuteczność w profilaktycznym leczeniu migreny, a dodatkowo pacjenci przyjmujący leki z tej grupy stosowali mniejszą liczbę doraźnych leków przeciwmigrenowych w miesiącu, w porównaniu do pacjentów z grupy placebo. Wśród zalet antagonistów CGRP wymienia się ich skuteczność, bardzo dobrą tolerancję leczenia i niewielką ilość działań niepożądanych, rzadkie stosowanie (co 4 lub 12 tygodni) oraz brak konieczności stopniowego zwiększania dawki. Nad obecnie stosowanym leczeniem mają również przewagę pod względem szybkości działania, gdyż efekty są widoczne już w pierwszym tygodniu po podaniu. Skuteczność leczenia należy ocenić po 3-6 miesiącach od pierwszego podania i podjąć decyzję o kontynuacji leczenia [PTBG 2020].

Dane dotyczące skuteczności klinicznej gabapentyny, magnezu, ryboflawiny czy koenzymu Q10 są ograniczone, przez co są one rzadko stosowane w leczeniu profilaktycznym migreny [PTBG 2020].

Do pozafarmakologicznych metod zapobiegania napadom migreny należą: trening relaksacyjny, terapia poznawczo-behawioralna oraz regularny tryb życia (głównie snu i posiłków) wraz z umiarkowaną aktywnością fizyczną. Dodatkową metodą leczenia są techniki neurostymulacyjne jak np. głęboka stymulacja mózgu, stymulacja nerwów obwodowych (nerwu trójdzielnego), nieinwazyjna stymulacja przezczaszkowa [Domitrz 2019].

Leczenie profilaktyczne prowadzi się do momentu uzyskania względnej stabilności w częstotliwości występowania napadów migreny, co zwykle jest zauważalne po około sześciu miesiącach terapii i w przypadku leków starej generacji polega na stopniowym zmniejszaniu dawki. U pacjentów, u których w trakcie zmniejszania dawki nastąpi nawrót częstych napadów bólów głowy, rekomendowany jest zwiększenie dawki i kontynuowanie leczenia przez kolejne sześć do dziewięciu miesięcy [PTBG 2020].

2.2.3 Antagonisty CGRP w leczeniu migreny

W mechanizmie odpowiadającym za pojawienie się napadu migreny jedną z głównych ról przypisuje się peptydowi CGRP, który wykazuje jedne z najsilniejszych właściwości rozszerzających naczynia i jest uwalniany z zakończeń nerwowych głównie w wyniku reakcji zapalnych. Włókna zawierające peptyd CGRP umiejscowione są w zwoju, nerwie i jądrze nerwu trójdzielnego, zgodnie z wynikami badań klinicznych w czasie napadu migreny stężenie CGRP w żyłach szyjnych wzrasta jednocześnie z nasilaniem się bólu [Stępień 2019].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP stanowiące jedno z ostatnich osiągnięć medycyny w leczeniu migreny [Stępień 2019], poprzez wiązanie się z CGRP uniemożliwiają jego działanie [ChPL Emgality]. Wśród CGRP wyróżnia się przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi CGRP – erenumab oraz przeciwko samemu peptydowi CGRP – galkanezumab, fremanezumab i eptinezumab [Stępień 2019]. Z przeprowadzonych badań klinicznych wynika, że wykazują one niski wskaźnik działań niepożądanych (związanych głównie z reakcją miejscową po podaniu leku) i charakteryzują się wysoką skutecznością w zmniejszaniu liczby napadów migreny (redukcja napadów migreny o ponad 50%) [Broła 2019, Stępień 2019]. Wymienione leki są podawane pozajelitowo i metabolizowane przez układ siateczkowo-śródbłonkowy, więc nie wykazują hepatotoksyczności [Broła 2019]. Galkanezumab oraz erenumab zostały dopuszczone przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu w 2018 r. [Emgality EMA, Aimovig EMA], a fremanezumab w tym samym wskazaniu został dopuszczony do obrotu w 2019 r. [Ajovy EMA].

Galkanezumab był oceniany w badaniach klinicznych w grupie pacjentów zarówno z migreną epizodyczną (z aurą lub bez) jak i przewlekłą. Jedna trzecia wszystkich pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych miała przynajmniej jedno nieskuteczne wcześniejsze leczenie profilaktyczne, a u 16% pacjentów były to co najmniej dwie nieskuteczne terapie. W badaniach z pacjentami z migreną epizodyczną w grupie pacjentów stosujących galkanezumab średnia miesięczna liczba dni z migrenowymi bólami głowy zmniejszyła się znacząco w stosunku do początkowej liczby w porównaniu do grupy kontrolnej, zarówno w pierwszym miesiącu i we wszystkich kolejnych miesiącach, aż do sześciu miesięcy. Już od pierwszego miesiąca stosowania galkanezumabu poprawiło się również funkcjonowanie pacjentów w życiu codziennym. Podobnie w badaniach nad migreną przewlekłą w grupie galkanezumabu wykazano mniejszą średnią miesięczną liczbę dni z migrenowymi bólami głowy w porównaniu do grupy kontrolnej oraz poprawę funkcjonowania [ChPL Emgality].

2.3 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Ostatnie wyszukiwanie wytycznych klinicznych przeprowadzono w dniu 09.02.2021 r. Przeszukano strony następujących organizacji w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy (PTBG), Polskiego Towarzystwa Badania Bólu oraz Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego (PTN),

- zagraniczne:
 - *American Academy of Neurology (AAN)*
 - *American Headache Society (AHS),*
 - *European Academy of Neurology (EAN),*
 - *European Federation of Neurological Societies (EFNS):*
 - *European Headache Federation (EHF),*
 - *German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology (GMHS-GSN),*
 - *National Institute for Health and Care Excellence (NICE),*
 - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN).*

W Tab. 11. zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych polskich oraz zagranicznych dotyczące profilaktycznego leczenia migreny epizodycznej i przewlekłej.

Tab. 11. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
<p>PTBG, Polskie Towarzystwo Badania Bólu i Sekcja Badania Bólu PTN (Polska), 2020 [PTBG 2020]</p>	<p>Leczenie profilaktyczne w migrenie epizodycznej z częstymi napadami i migrenie przewlekłej.</p> <p>Zalecenia klasy A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonisty receptorów B-adrenergicznych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ propranolol, ◦ metoprolol, • antagonisty kanałów wapniowych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ flunarazylna, • leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> ◦ kwas walproinowy, ◦ topiramat. <p>Zalecenia klasy B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • amitryptylina. <p>Zalecenia klasy C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas acetylosalicylowy, • gabapentyna, • magnez, • ryboflawina, • koenzym Q10. <p>Inne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyna botulinowa (zalecane w terapii migreny przewlekłej). <p>Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP stosowane w leczeniu migreny:</p> <ul style="list-style-type: none"> • erenumab (migrena epizodyczna i przewlekła), • eptinezumab (migrena przewlekła), • fremanezumab (migrena epizodyczna i przewlekła), • galkanezumab (migrena epizodyczna i przewlekła).

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
PTBG, PTN (Polska), 2019 [Domitrz 2019]	<p>Rekomendacje diagnostyczno-terapeutyczne postępowania w migrenie.</p> <p>Leczenie profilaktyczne w migrenie epizodycznej.</p> <p>Zalecenia klasy A (oparte na rekomendacjach AAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonisty receptorów B-adrenergicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ propranolol, ○ metoprolol, ○ timolol, • leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> ○ kwas walproinowy (kobiety w wieku rozrodczym – potencjalna teratogenność kwasu walproinowego), ○ topiramet. • frowatryptan (profilaktyka skrócona w migrenie miesięczkowej), • antagonisty kanałów wapniowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ flunarizyna*, • lepiężnik# (klącze/liść). <p>Zalecenia klasy B (oparte na rekomendacjach AAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> ○ amitriptylina, ○ wenlafaksyna, • antagonisty receptorów B-adrenergicznych: <ul style="list-style-type: none"> ○ atenolol, ○ nadolol, ○ bisoprolol. • tryptany: <ul style="list-style-type: none"> ○ naratryptan, ○ zolmitryptan. • niesterydowe leki przeciwzapalne (kwas acetylosalicylowy, flurbiprofen, fenoprofen, ibuprofen, ketoprofen, naproksen – sól sodowa, • witamina B6, • magnez,

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • złocień maruna. <p>Zalecenia klasy C (oparte na rekomendacjach AAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • lizynopryl, • kandesartan, • klonidyna, • guanfacyna, • nebiwolol, • karbamazepina, • niesterydowe leki przeciwzapalne: <ul style="list-style-type: none"> ◦ flurbiprofen, ◦ kwas mefenamowy. • koenzym Q10, • estrogen (plastry). <p><u>Wśród nowych opcji leczenia migreny epizodycznej wytyczne wymieniają przeciwciała monoklonalne oddziaływujące na CGRP, które nie zostały uwzględnione w zaleceniach ze względu na fakt, że na czas tworzenie wytycznych nie były dostępne w Polsce.</u></p> <p>Leczenie profilaktyczne w migrenie przewlekłej.</p> <p>Zalecenia klasy A (oparte na rekomendacjach AAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas walproinowy, • topiramat, • toksyna botulinowa. <p>Zalecenia klasy B (oparte na rekomendacjach AAN):</p> <ul style="list-style-type: none"> • amitrypytylina. <p>Wśród nowych opcji leczenia migreny epizodycznej wytyczne wymieniają przeciwciała monoklonalne oddziaływające na CGRP, które nie zostały uwzględnione w zaleceniach ze względu na fakt, że na czas tworzenie wytycznych nie były dostępne w Polsce.</p>
PTBG i Sekcja Badania Bólu Polskiego Towarzystwa	Leczenie migreny przewlekłej—zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bółów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
Neurologicznego (Polska), 2018 [Rozhnecki 2018]	<p>Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej (klasa zaleceń A):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beta-adrenolityki: <ul style="list-style-type: none"> ◦ metoprolol, ◦ propranolol, • antagonisty kanałów wapniowych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ flunarazylna, • leki przeciwpadaczkowe: • kwas walproinowy (zalecane w terapii migreny przewlekłej), • topiramet (zalecane w terapii migreny przewlekłej). <p>Leki drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny (klasa zaleceń B):</p> <ul style="list-style-type: none"> • amitriptylina (zalecane w terapii migreny przewlekłej), • naproksen, • bisoprolol, • Toksyna botulinowa A (zalecane w terapii migreny przewlekłej, klasa zaleceń B/A), <p>Inne leki zalecane w profilaktycznym leczeniu migreny (klasa zaleceń C):</p> <ul style="list-style-type: none"> • kwas acetylosalicylowy, • gabapentyna, • magnez, • ryboflawina, • koenzym Q10.
AHS 2018 (Stany Zjednoczone)	<p>Doustne leki stosowane w profilaktyce migreny z klasą zaleceń A:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwpadaczkowe: <ul style="list-style-type: none"> ◦ sól sodowa diwalproeksu, ◦ walproinian sodu, ◦ topiramet, ◦ kwas walproinowy, • antagonisty receptorów B-adrenergicznych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ propranolol,

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> ◦ metoprolol, ◦ timolol, • frowatryptan (w skróconej profilaktyce migreny miesięczkowej), • toksyna botulinowa w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej. <p>Doustne leki stosowane w profilaktyce migreny z klasą zaleceń B:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leki przeciwdepresyjne: <ul style="list-style-type: none"> ◦ amitriptylina, ◦ wenlafaksyna, • antagonisty receptorów B-adrenergicznych: <ul style="list-style-type: none"> ◦ atenolol, ◦ nadolol. <p>Doustne leki stosowane w profilaktyce migreny z klasą zaleceń C:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lizynopryl, • klonidyna, • karbamazepina, • nebiwolol, • pindolol, • cyproheptadyna, • kandesartan. <p>Na dzień tworzenia wytycznych dostępne były cztery terapie profilaktycznego leczenia migreny podawane pozajelitowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • toksyna botulinowa w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej, • przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko CGRP w profilaktycznym leczeniu migreny epizodycznej i przewlekłej: <ul style="list-style-type: none"> ◦ erenumab (70 mg co 4 tygodnie lub 140 mg co 4 tygodnie), ◦ fremanezumab (225 mg raz na miesiąc lub 675 mg co trzy miesiące) ◦ galkanezumab (120 mg galkanezumabu raz w miesiącu, dawka nasycająca wynosi 240 mg). <p>Klasa zaleceń A – leki o potwierdzonej skuteczności (≥2 badania klasy I oparte na schemacie klasyfikacji dowodów AAN).</p> <p>Klasa zaleceń B – leki o prawdopodobnej skuteczności (1 badanie klasy I lub ≥2 badania klasy II oparte na schemacie klasyfikacji dowodów AAN).</p>

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
EHF 2019 (Europa)	<p>Siła zaleceń C – leki o możliwej skuteczności (1 badanie klasy II oparte na schemacie klasyfikacji dowodów AAN).</p> <p>Leczenie profilaktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczenie erenumabem, fremanezumabem oraz galkanezumabem, powinno być rozpoczęte u pacjentów z migreną epizodyczną, u których nieskuteczne okazały się co najmniej dwie wcześniejsze terapie lub u pacjentów, którzy nie mogą stosować innych metod leczenia ze względu na choroby współistniejące, działania niepożądane lub w przypadku pacjentów, którzy nie przestrzegają dawek i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem (ang. <i>poor compliance</i>). • leczenie erenumabem, fremanezumabem oraz galkanezumabem, powinno być rozpoczęte u pacjentów z migreną przewlekłą, u których nieskuteczne okazały się co najmniej dwie wcześniejsze terapie lub u pacjentów, którzy nie mogą stosować innych metod leczenia ze względu na choroby współistniejące, działania niepożądane lub w przypadku pacjentów, którzy nie przestrzegają dawek i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem (ang. <i>poor compliance</i>). <p>W wytycznych zaznaczono, że analiza post hoc danych z randomizowanych badań klinicznych wykazała, że stosowanie galkanezumabu było związane z poprawą funkcjonowania ogólnego.</p> <p>Siła rekomendacji na podstawie skali GRADE.</p> <p>W związku z publikacją badania EVOLVE-2 (Cephalalgia. 2018;38:1442-1454), zmieniono poziom wiarygodności galkanezumabu w profilaktyce migreny epizodycznej [Sacco 2019].</p>
GMHS-GSN 2019 (Niemcy)	<p>Leki zalecane w profilaktyce migreny o udowodnionej skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • propranolol, • bisoprolol, • metoprolol, • flunarizyna, • topiramát, • kwas walproinowy, • toksyna botulinowa w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej, • amitriptylina. <p>Leki zalecane w profilaktyce migreny o mniej udowodnionej skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • opipramol, • kwas acetylosalicylowy, • magnez,

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • magnez + witamina B2 + koenzym Q10, • lizynopryl, • kandesartan, • telmisartan.
NICE 2020a, (Wielka Brytania)	<p>Leczenie profilaktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • topiramát, należy poinformować kobiety i dziewczęta w wieku rozrodczym, że topiramát wiąże się z ryzykiem wad rozwojowych płodu i może osłabiać skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych, • propranolol, <p>Można rozważyć zastosowanie amitrypyliny, uwzględniając preferencje pacjenta, choroby współistniejące i ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny w profilaktyce migreny.</p> <p>W przypadku nieskuteczności leczenia topiramatem i propranololem zalecane jest 10 sesji akupunktury w ciągu 5-8 tygodni w zależności od preferencji pacjenta, chorób współistniejących i ryzyka wystąpienia działań niepożądanych.</p> <p>Ryboflawina w dawce 400 mg dziennie może być efektywna w redukcji częstości napadów migreny w przypadku niektórych pacjentów.</p> <p>Galkanezumab jest zalecany w profilaktyce migreny u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli występują u nich co najmniej 4 napady migrenowego bólu głowy w ciągu miesiąca, • po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych (...). <p>Leczenie galkanezumabem należy zaprzestać po 12 tygodniach, jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość napadów migreny nie zmniejszy się o co najmniej 50% w przypadku migreny epizodycznej, • częstość napadów migreny nie zmniejszy się o co najmniej 30% w przypadku migreny przewlekłej. <p>Fremanezumab jest zalecany w profilaktyce migreny u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w migrenie przewlekłej, tj., jeśli bóle głowy występują przez co najmniej 15 dni w miesiącu przez ponad 3 miesiące, z czego przynajmniej przez 8 dni o charakterze bólów migrenowych, • po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych (...). <p>Leczenie fremanezumabem należy zaprzestać po 12 tygodniach, jeśli częstość napadów migreny nie zmniejszy się o co najmniej 30%.</p> <p>Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana w profilaktyce migreny u dorosłych pacjentów z migreną przewlekłą:</p>

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych linii leczenia oraz właściwego leczenia pacjentów pod względem nadużywania leków. <p>Leczenie toksyną botulinową typu A należy przerywać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przy braku adekwatnej odpowiedzi na leczenie (redukcja miesięcznej częstości występowania bólów głowy przynajmniej o 30% po dwóch cyklach leczenia) • w przypadku przejścia migreny w postać epizodyczną (<15 epizodów bólu głowy na miesiąc) przez trzy kolejne miesiące.
SIGN 2018, (Szkocja)	<p>Leczenie profilaktyczne u pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • propranolol (80-160 mg dziennie) jest zalecany jako profilaktyczne leczenie pierwszego rzutu, • topiramát (50-100 mg na dobę), • amitrypytylina (25-150 mg na noc), • kandesartan (16 mg dziennie), • flunarazylna (10 mg dziennie), • walproinian sodu (400-1500 mg na dobę). <p>Przed rozpoczęciem leczenia topiramatem u kobiet, które mogą zajść w ciążę, należy je poinformować o ryzyku związanym ze stosowaniem topiramatu w czasie ciąży, konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji.</p> <p>Stosowanie walproinianu sodu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wad rozwojowych płodu oraz gorszymi wynikami poznawczymi (ang. <i>cognitive outcomes</i>) u dzieci narażonych na walproinian w okresie życia płodowego. W przypadku kobiet, które mogą zajść w ciążę, walproinian sodu należy rozważyć tylko wtedy, gdy wyczerpane zostały inne możliwości leczenia i przy jednoczesnym stosowaniu odpowiednich metod antykoncepcyjnych. Przed rozpoczęciem leczenia kobiety należy poinformować o:</p> <p>ryzyku związanym z przyjmowaniem walproinianu podczas ciąży,</p> <ul style="list-style-type: none"> • ryzyku potencjalnego szkodliwego narażenia na walproinian, zanim kobieta się o dowie o ciąży, • konieczności stosowania skutecznej antykoncepcji, • konieczności zasięgnięcia dalszych porad dotyczących profilaktyki migreny w przypadku ciąży lub planowania ciąży. <p>Toksyna botulinowa jest rekomendowana w profilaktycznym leczeniu migreny przewlekłej, w przypadku nadużywania leków i gdy pacjent był leczony co najmniej trzema doustnymi metodami leczenia migreny.</p> <p>Nie zaleca się stosowania gabapentyny w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej.</p>

Organizacja (kraj/region), rok	Rekomendowane interwencje
	Trwają badania nad przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko CGRP w profilaktyce bólów migrenowych. Badania RCT 2 i 3 fazy wykazały, że leki te były bezpieczne i bardziej efektywne w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej w porównaniu z placebo. Obecnie należy poczekać na ocenę organów regulacyjnych i dalsze wyniki badań III fazy.

*Rekomendacje AAN nie zalecają flunaryzyny. Flunaryzyna została uwzględniona w wytycznych EFNS, jednak ze względu na objawy niepożądane takie jak zaparcia, przyrost masy, zaburzenia pozapiramidowe nie zaleca się stosowania flunaryzyny w profilaktyce migreny.

#Obecnie niewiele jest wiarygodnych doniesień potwierdzających skuteczność lepiężnika. Ze względu na bezpieczeństwo stosowania może być stosowany przez poszczególne grupy pacjentów jak np. kobiety w ciąży. Dostępność lepiężnika w Polsce jest ograniczona.

AAN – *American Academy of Neurology*; AHS – *American Headache Society*; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); EHF – *European Headache Federation*; GMHS-GSN – *German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology*; NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*; PTBG – *Polskie Towarzystwo Bólów Głowy*; PTN – *Polskie Towarzystwo Neurologiczne*; RCT – badanie kliniczne z randomizacją (ang. *Randomized Controlled Trial*); SIGN – *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*.

Wytyczne Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego z 2020 r. wśród najnowszych opcji terapeutycznych profilaktyki migreny wymieniają antagonistów CGRP, jako nowe opcje profilaktycznego leczenia migreny. Są to leki nowej generacji, charakteryzują się wysoką skutecznością, a jednocześnie są dobrze tolerowane przez pacjentów. Okres leczenia tymi lekami powinien wynosić minimum 3 miesiące, w praktyce klinicznej trwa to około pół roku, jednak część chorych może wymagać dłuższego leczenia [PTBG 2020].

Polskie wytyczne PTBG i PTN z 2019 r. wspominają o antagonistach CGRP jako nowych opcjach terapeutycznych leczenia profilaktycznego migreny, nie zostały one jednak uwzględnione w zaleceniach, ze względu na brak dostępu do tych leków w Polsce w czasie tworzenia rekomendacji [Domitrz 2019, Roźniecki 2018].

Zalecenia EHF 2019 (por. Tab. 11.) wskazują, że galkanezumab, erenumab oraz fremanezumab są rekomendowane pacjentom cierpiącym na migrenę epizodyczną i przewlekłą. Dowody naukowe wskazują, że leki te redukują liczbę dni z bólem głowy oraz liczbę dni, podczas których pacjent musi stosować leczenie doraźne i są przy tym bezpieczne. W przypadku pacjentów z migreną epizodyczną, przed rozpoczęciem terapii przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko CGRP zaleca się zaprzestanie stosowania doustnych terapii profilaktycznych, z kolei w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą zalecane jest dołączenie antagonistów CGRP do trwającego leczenia i ponowną ocenę możliwości przerwania leczenia. U pacjentów z migreną przewlekłą, zaleca się, aby leczenie antagonistami CGRP dołączyć do dotychczasowego nieskutecznego leczenia lekami doustnymi i rozważenie rezygnacji z leczenia doustnego w dalszym etapie leczenia. Pacjenci z migreną przewlekłą, u których terapia toksyną botulinową nie przyniosła efektów, przed rozpoczęciem stosowania przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP powinni przerwać leczenie toksyną botulinową. W przypadku pacjentów z migreną przewlekłą stosujących erenumab, fremanezumab lub galkanezumab, u których istnieje możliwość odniesienia korzyści z dodatkowej terapii profilaktycznej zaleca się stosowanie leczenia doustnego. Leczenie antagonistami CGRP powinno trwać od 6 do 12 miesięcy w przypadku migreny epizodycznej i przewlekłej. Nie zaleca się stosowania antagonistów CGRP przez kobiety w ciąży, kobiety karmiące piersią, osoby uzależnione od alkoholu oraz narkotyków, ciężkimi zaburzeniami psychicznymi oraz chorobą naczyń sercowych i mózgowych [EHF 2019].

Tab. 12. Zalecenia EHF 2019 dotyczące stosowania anty-CGRP w migrenie epizodycznej i przewlekłej.

Substancja czynna, dawka	Rekomendacja	Jakość danych naukowych	Siła rekomendacji
Migrena epizodyczna			
Eptinezumab 1000 mg, raz na 3 miesiące	Sugerowana	Niska	Słaba
Erenumab 70 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Wysoka	Silna
Erenumab 140 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Fremanezumab 225 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Wysoka	Silna

Substancja czynna, dawka	Rekomendacja	Jakość danych naukowych	Siła rekomendacji
Fremanezumab 675 mg, raz na 3 miesiące	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Galkanezumab 240 mg dawka nasycająca + 120 mg raz w miesiącu	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Galkanezumab 240 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Wysoka	Silna
Migrena przewlekła			
Erenumab 70 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Erenumab 140 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Fremanezumab 675 mg, raz na 3 miesiące	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Fremanezumab 675 mg dawka nasycająca + 225 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Wysoka	Silna
Galkanezumab 240 mg dawka nasycająca + 120 mg raz w miesiącu	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna
Galkanezumab 240 mg, raz w miesiącu	Rekomendowana	Umiarkowana	Silna

Najnowsze wytyczne NICE 2020 rekomendują galkanezumab zarówno w migrenie epizodycznej jak i przewlekłej, po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych. Z kolei rekomendacja dla fremanezumabu jest ograniczona do profilaktyki migreny przewlekłej, po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych. Leczenie tymi substancjami należy przerwać, jeśli częstość napadów migreny nie zmniejszy się po 12 tygodniach leczenia o co najmniej 50% w przypadku migreny epizodycznej (dotyczy tylko galkanezumabu) oraz o co najmniej 30% w przypadku migreny przewlekłej [NICE 2020a].

Wytyczne SIGN 2018 zostały opublikowane przed rejestracją antagonistów CGRP, w związku z czym nie zawierają zaleceń dotyczących stosowania tych leków, gdyż zostały one zarejestrowane przez EMA w latach 2018-2019.

Amerykańskie wytyczne AHS 2018 wskazują, że leki z grupy przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP charakteryzują się skutecznością i bezpieczeństwem w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej, co zostało wykazane w randomizowanych badaniach kontrolnych 2 i 3 fazy w porównaniu z placebo. Leczenie profilaktyczne antagonistami CGRP jest skuteczne zarówno u pacjentów, u których zawiodły inne metody, jak i u tych stosujących równocześnie doustne leczenie profilaktyczne, a najczęstszym działaniem niepożądanym była reakcja w miejscu wstrzyknięcia. Zgodnie z rekomendacjami leczenie przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko CGRP można wdrożyć u dorosłych pacjentów z migreną bez aury lub z aurą, jeśli pacjent doświadcza miesięcznie 4-7 napadów migreny i wykazuje nietolerancję lub nieadekwatną odpowiedź na leczenie profilaktyczne po 6 tygodniach stosowania co najmniej dwóch leków z klasą zaleceń A lub B (por. Tab. 13.). Dodatkowym warunkiem jest stwierdzenie u pacjenta co najmniej umiarkowanej niesprawności. W przypadku pacjentów spełniających powyższe warunki, ale doświadczających większej liczby napadów bólów głowy tj. 8-14 w ciągu miesiąca, nie zawarto kryterium dotyczącego stwierdzonej niepełnosprawności, natomiast pacjenci

z migreną przewlekłą, dodatkowo powinni wykazać nieadekwatną odpowiedź na leczenie toksyną botulinową, ocenioną po co najmniej dwóch wstrzyknięciach [AHS 2018].

Tab. 13. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko CGRP wg AHS 2018.

<p>Stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP jest zalecane, jeśli spełnione są wszystkie poniższe kryteria:</p>
<p>A. Lek został przepisany przez licencjonowanego lekarza.</p>
<p>B. Pacjent skończył 18 lat.</p>
<p>C. Diagnoza migreny z aurą lub bez zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 (4-7 napadów bólu głowy w ciągu miesiąca) oraz:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. nietolerancja (ze względu na działania niepożądane) lub nieadekwatna odpowiedź po 6 tygodniach leczenia na co najmniej dwa z poniższych leków: <ul style="list-style-type: none"> i. topiramát, ii. diwalproeks sodu/ walproinian sodu*, iii. metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol iv. amitriptylina, nortryptylina, v. wenlafaksyna, duloksetyna, vi. inne leczenie zawarte w wytycznych AHS z klasą zaleceń A lub B b. co najmniej umiarkowana niesprawność (MIDAS>11, HIT-6>50).
<p>D. Diagnoza migreny z aurą lub bez zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 (8-14 napadów bólu głowy w ciągu miesiąca) oraz nietolerancja (ze względu na działania niepożądane) lub nieadekwatna odpowiedź po 6 tygodniach na co najmniej dwa z poniższych leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> i. topiramát, ii. diwalproeks sodu/ walproinian sodu*, iii. metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol iv. amitriptylina, nortryptylina, v. wenlafaksyna, duloksetyna, vi. inne leczenie zawarte w wytycznych AHS z klasą zaleceń A lub B.
<p>E. Diagnoza migreny przewlekłej klasyfikacją ICHD-3 oraz a lub b:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. nietolerancja (ze względu na działania niepożądane) lub nieadekwatna odpowiedź po 6 tygodniach na co najmniej dwa z poniższych leków: <ul style="list-style-type: none"> i. topiramát, ii. diwalproeks sodu/ walproinian sodu*, iii. metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol iv. amitriptylina, nortryptylina, v. wenlafaksyna, duloksetyna, vi. inne leczenie zawarte w wytycznych AHS z klasą zaleceń A lub B, b. nietolerancja lub nieadekwatna odpowiedź na co najmniej 2 podania (6 miesięcy) toksyny botulinowej.

Stosowanie przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP jest zalecane, jeśli spełnione są wszystkie poniższe kryteria:

*nie należy stosować w przypadku kobiet mogących zajść w ciążę, przy niestosowaniu adekwatnych metod kontroli urodzeń.

AHS – Amerykańskie Towarzystwo Bólu Głowy (ang. *American Headache Society*); CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); HIT-6 – test oceny wpływu bólu głowy (ang. *Headache Impact Test-6*); ICHD – Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy (ang. *International Classification of Headache Disorders*); MIDAS – kwestionariusz oceny niesprawności spowodowanej migreną (ang. *Migraine Disability Assessment Test*).

Źródło: AHS 2018

2.4 Wybór populacji docelowej

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego galkanezumab jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu [ChPL Emgality].

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego galkanezumab jest wskazany dla dorosłych pacjentów z migreną [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

3 Interwencja

3.1 Charakterystyka interwencji

Galkanezumab jest rekombinowanym humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego. Lek Emgality jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu. W Tab. 14. przedstawiono szczegółowe dane dotyczące wnioskowanej interwencji opracowane na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Emgality [ChPL Emgality].

Tab. 14. Charakterystyka Emgality w profilaktyce migreny u dorosłych.

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie, kod EAN	Emgality, roztwór do wstrzykiwań, wstrzykiwacz półautomatyczny napełniony zawiera 120 mg galkanezumabu w 1 ml roztworu, kod GTIN: 08594012697621
Nazwa grupy, kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwbólowe, antagoniści peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i> , CGRP), kod ATC: N02CD02
Substancja czynna	galkanezumab
Wnioskowane wskazanie	
Dawkowanie	120 mg galkanezumab we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg.
Droga podania	Podanie podskórne*.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Galkanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do klasy IgG4, które wiąże się z peptydem związanym z CGRP, przez co uniemożliwia jego biologiczne działanie. Zwiększone stężenia CGRP we krwi kojarzone są z napadami migreny. Galkanezumab wiąże się z CGRP z wysokim powinowactwem ($K_D = 31 \text{ pM}$) i wysoką swoistością (>10 000-krotnie większą w porównaniu z podobnymi peptydami – adrenomeduliną, amyliną, kalcytoniną i intermedyną).

* Pacjent może samodzielnie wykonywać wstrzyknięcia galkanezumabu, przestrzegając instrukcji użycia. Galkanezumab należy wstrzykiwać podskórnie w powłoki jamy brzusznej, udo, tylną powierzchnię górnej części ramienia lub w okolicy pośladków. Po odpowiednim przeszkoleniu pacjenci mogą samodzielnie wstrzykiwać galkanezumab, jeśli lekarz uzna to za stosowne.

ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. *calcitonin gene-related peptide*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; EAN – Europejski Kod Towarowy (ang. *European Article Number*).

Źródło: ChPL Emgality

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Decyzja Europejskiej Agencji Leków o dopuszczeniu do obrotu Emgality w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni, została wydana 14 listopada 2018 [ChPL Emgality].

Emgality w profilaktyce migreny u dorosłych został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 27 września 2018 [FDA].

W Tab. 15. przedstawiono status rejestracyjny Emgality (galkanezumabu).

Tab. 15. Status rejestracyjny Emgality (galkanezumabu).

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	14 listopada 2018, EMA 27 września 2018, FDA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Emgality jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u dorosłych, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports, PSURs</i>) *.
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ Utrecht, Holandia

* Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Emgality, FDA

3.1.2 Dawkowanie

Zalecana dawka to 120 mg galkanezumabu, podawana we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu. Początkowa dawka nasycająca wynosi 240 mg. Pominiętą dawkę należy wstrzyknąć możliwie najszybciej, a następnie powrócić do dawkowania raz w miesiącu [ChPL Emgality].

Korzyści leczenia należy ocenić w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia. Decyzję dotyczącą kontynuacji leczenia należy podjąć indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularnie oceniać potrzebę kontynuacji leczenia [ChPL Emgality].

Osoby w podeszłym wieku (≥65 lat)

Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u osób w wieku ≥65 lat. Modyfikacja dawki nie jest wymagana, ponieważ wiek nie ma wpływu na farmakokinetykę galkanezumabu [ChPL Emgality].

Zaburzenia czynności nerek/zaburzenia czynności wątroby

Nie jest wymagana modyfikacja dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek lub zaburzeniami czynności wątroby [ChPL Emgality].

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności galkanezumabu u dzieci w wieku od 6 do 18 lat. Dane nie są dostępne [ChPL Emgality].

Nie ma odpowiedniego zastosowania galkanezumabu u dzieci w wieku poniżej 6 lat w profilaktyce migreny [ChPL Emgality].

3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Wykaz substancji pomocniczych:

- L-histydyna,
- monochlorowodorek L-histydyny,
- polisorbitat 80,
- sodu chlorek,
- woda do wstrzykiwań [ChPL Emgality].

3.1.4 Przedawkowanie

U ludzi podawano podskórnie dawki dochodzące do 600 mg i nie odnotowano objawów toksyczności wymagających zmniejszenia dawki. W razie przedawkowania zaleca się obserwację pacjenta pod kątem występowania przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych oraz niezwłoczne rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego [ChPL Emgality].

3.1.5 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych dotyczących profilaktyki migreny galkanezumab przyjmowało ponad 2500 pacjentów. W badaniu fazy 3. prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z grupą kontrolną otrzymującą placebo, galkanezumab przyjmowało ponad 1400 pacjentów. 279 pacjentów stosowało lek przez 12 miesięcy [ChPL Emgality].

Niepożądane działania zgłaszane po zastosowaniu produktu w dawce 120 mg i 240 mg w badaniach klinicznych dotyczących migreny to: ból w miejscu wstrzyknięcia (10,1%/11,6%), odczyny w miejscu wstrzyknięcia (9,9%/14,5%), zawroty głowy (0,7%/1,2%), zaparcie (1,0%/1,5%), świąd (0,7%/1,2%) i pokrzywka (0,3%/0,1%). Większość reakcji miało nasilenie łagodne lub umiarkowane. W tych badaniach z powodu działań niepożądanych z leczenia zrezygnowało mniej niż 2,5% pacjentów [ChPL Emgality].

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Przybliżona częstość występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) [ChPL Emgality].

Tab. 16. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego				Anafilaksja Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy		
Zaburzenia żołądka i jelit		Zaparcia		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Świąd Wysypka	Pokrzywka	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Ból w miejscu wstrzyknięcia Odczyny w miejscu wstrzyknięcia*			

*Najczęściej zgłaszane reakcje ($\geq 1\%$): odczyn w miejscu wstrzyknięcia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, świąd w miejscu wstrzyknięcia, siniak w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia.

Źródło: ChPL Emgality

Opis wybranych działań niepożądanych

Ból lub odczyny w miejscu wstrzyknięcia

Większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a z powodu wystąpienia odczynu w miejscu wstrzyknięcia zrezygnowało z leczenia mniej niż 0,5% pacjentów otrzymujących galkanezumab w badaniach fazy 3. Większość przypadków odczynu w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano w 1 dniu po iniekcji, a dolegliwości ustępowały średnio w ciągu 5 dni. U 86% pacjentów zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia zdarzenie to wystąpiło w ciągu 1 godziny po iniekcji i ustąpiło średnio w ciągu 1 dnia. U jednego procenta pacjentów otrzymujących galkanezumab podczas badań fazy 3. wystąpił silny ból w miejscu wstrzyknięcia [ChPL Emgality].

Pokrzywka

Chociaż pokrzywka występowała niezbyt często, w badaniach klinicznych z zastosowaniem galkanezumabu zgłaszano ciężkie przypadki pokrzywki [ChPL Emgality].

Immunogenność

W badaniach klinicznych częstość przypadków wytworzenia przeciwciał przeciwelekowych w fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wynosiła 4,8% u pacjentów otrzymujących galkanezumab raz w miesiącu (u wszystkich poza jednym pacjentem wykazano działanie

neutralizujące w testach *in vitro*). W okresie 12 miesięcy leczenia przeciwciała przeciwłeczkowe pojawiły się u maksymalnie 12,5% pacjentów leczonych galkanezumabem. W większości przypadków miano przeciwciał było niskie, a w testach *in vitro* wykazano działanie neutralizujące. Jednak obecność przeciwciał przeciwłeczkowych nie wpłynęła na farmakokinetykę, skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania galkanezumabu [ChPL Emgality].

3.1.6 Monitorowanie stosowania technologii

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 [ChPL Emgality].

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Emgality].

3.1.7 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikacja produktów

W celu poprawy identyfikacji biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zapisać nazwę i numer serii podanego produktu [ChPL Emgality].

Ryzyko sercowo-naczyniowe

Z badań klinicznych wykluczono pacjentów z pewnymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego (ostrymi incydentami sercowo-naczyniowymi (w tym po zawale mięśnia sercowego, z niestabilną dławicą piersiową, po operacji pomostowania tętnic wieńcowych, po udarze mózgu, z zakrzepicą żył głębokich [DVT]) i (lub) osoby, u których stwierdzono poważne ryzyko sercowo-naczyniowe). Nie ma dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu u tych pacjentów [ChPL Emgality].

Ciężka nadwrażliwość

Zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości obejmujące przypadki anafilaksji, obrzęku naczynioruchowego i pokrzywki. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy natychmiast przerwać stosowanie galkanezumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie [ChPL Emgality].

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę 120 mg, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu” [ChPL Emgality].

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Produkt Emgality (galkanezumab) nie jest obecnie refundowany w Polsce.

3.2.1 Warunki refundacji dla Emgality

[REDACTED]

[REDACTED]

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

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla galkanezumabu

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Galkanezumab był przedmiotem obrad Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w celu zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego leku Emgality (galkanezumabu), sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2020 poz. 944), pismo nr: OT.4311.13.2020, we wskazaniu przewlekłe migrenowe bóle głowy [Emgality 2020].

Tab. 19. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT dla Emgality w celu zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego, pismo nr: OT.4311.13.2020.

Organ	Stanowisko/rekomendacja	Uzasadnienie
Rady Przejrzystości	Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację leku Emgality (galkanezumab), (...) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy, pod warunkiem udowodnienia braku skuteczności zastosowania terapii w tym wskazaniu tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego (kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina), oraz braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia toksyną botulinową, a także potwierdzenia skuteczności Emgality po 3 miesiącach.	Proponowana terapia jest skuteczna klinicznie. Brak jest jednak bezpośrednich porównań skuteczności wnioskowanej terapii wobec innych przeciwciał monoklonalnych. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt kosztów terapii w odniesieniu do dostępnych komparatorów i wobec tego Rada uważa, że wydawanie zgód na refundację importu Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy powinno być uzależnione od wyczerpania możliwości wszystkich dostępnych terapii tj. nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego, także w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch cykli leczenia za pomocą toksyny botulinowej A. Konieczna jest również ocena korzyści leczenia w ciągu 3 miesięcy po rozpoczęciu leczenia.
Prezes AOTMiT	Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Emgality (galkanezumab) we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy.	Włączone do analizy klinicznej badania pozwalają na ocenę skuteczności galkanezumabu w leczeniu migreny przewlekłej względem placebo. Wówczas analiza wyników badań pierwotnych i wtórnych wykazuje korzyści kliniczne stosowania

Organ	Stanowisko/rekomendacja	Uzasadnienie
		<p>wnioskowanego leku w profilaktyce migreny.</p> <p>Nie odnaleziono natomiast badań bezpośrednio porównujących skuteczność galkanezumabu z aktywnym komparatorem. Jednocześnie brak jest porównań pośrednich dla ocenianej technologii i innych leków stosowanych w analizowanym wskazaniu. Wobec tego brak jest dowodów naukowych umożliwiających jednoznaczne potwierdzenie wyższej skuteczności wnioskowanej technologii względem dostępnych terapii alternatywnych.</p> <p>Ponadto istnieją wątpliwości dotyczące wpływu refundacji importu Emgality na budżet płatnika publicznego. Ze względu na fakt, że nie jest jasne dla jakiej populacji docelowej lek miałby być finansowany, wydatki płatnika są trudne do określenia.</p>

Źródło: Emgality 2020

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla Emgality (galkanezumab). 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/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono 05.11.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: galkanezumab oraz Emgality.

NICE, SMC oraz AWMSG 2020 (powołująca się na opinię NICE) rekomendują stosowanie galkanezumabu w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej (przy co najmniej 4 dniach z migreną w miesiącu), po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych. W rekomendacji wskazano, że w badaniach klinicznych wykazano przewagę galkanezumabu nad placebo/BSC zarówno w migrenie epizodycznej, jak i przewlekłej. Wskazano również, że istnieją przypuszczenia przewagi skuteczności galkanezumabu nad toksyną botulinową typu A. Wskazano również na efektywność kosztową rozważanej interwencji. Galkanezumab otrzymał również pozytywną rekomendację od G-BA, w porównaniu z BSC w przypadku pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii profilaktycznych.

Zorginstituut Nederland rekomenduje refundację antagonistów CGRP (**galkanezumabu**, erenumabu, fremanezumabu) w migrenie przewlekłej.

Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla Emgality (galkanezumab).

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
AWMSG 2020 (Walia)	profilaktyczne leczenie migreny epizodycznej i przewlekłej	Pozytywna	Agencja AWMSG powołuje się na ocenę NICE dla galkanezumabu.
G-BA 2019 (Niemcy)	profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu	Pozytywna	Emgality wykazuje znaczne dodatkowe korzyści z porównaniu z BSC, w profilaktyce migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu, nieodpowiadających na leczenie lub nietolerujących leczenia metoprololem, propranololem, flunarazyną, topiramatem, amitryptyliną, kwasem walproinowym oraz toksyną botulinową typu A.
HAS 2020 (Francja)	ciężka migrena	Pozytywna	HAS rekomenduje refundację galkanezumabu u pacjentów z migreną, trwającą co najmniej 8 dni w miesiącu, u których nie wykazano skuteczności w przypadku przynajmniej dwóch metod leczenia profilaktycznego oraz którzy nie są obciążeni chorobami układu krążenia (zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, operacja pomostowania wieńcowego, udar, zakrzepica żył głębokich lub inne poważne schorzenia sercowo-naczyniowe).
NICE 2020 (Wielka Brytania)	profilaktyczne leczenie migreny epizodycznej i przewlekłej	Pozytywna	Galkanezumab jest rekomendowany w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych: <ul style="list-style-type: none"> • jeśli występują u nich co najmniej 4 napady migrenowego bólu głowy w ciągu miesiąca,

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
			<ul style="list-style-type: none"> po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych (...).
SMC 2020 (Szkocja)	profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu	Pozytywna	<p>Galkanezumab jest rekomendowany w profilaktycznym leczeniu migreny u dorosłych:</p> <ul style="list-style-type: none"> jeśli występują u nich co najmniej 4 napady migrenowego bólu głowy w ciągu miesiąca, po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych (...).
Zorginstituut Nederland 2021 (Holandia)	migrena przewlekła	Pozytywna	<p>Het Zorginstituut rekomenduje umieszczenie antagonistów CGRP (erenumabu, fremanezumabu, galkanezumabu) na liście leków refundowanych.</p> <p>Antagonisty CGRP mają terapeutyczną wartość dodaną w porównaniu z placebo u pacjentów z przewlekłą migreną, u których topiramatem/walproinian i toksyna botulinowa A nie przynoszą wystarczających efektów.</p>
NCPE 2021 (Irlandia)	profilaktyczne leczenie migreny u dorosłych z co najmniej 4 dniami z migreną w miesiącu	Prace w toku	Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznych w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej galkanezumabu (Emgality®) na podstawie proponowanej ceny w porównaniu z obecnie dostępnymi terapiami.

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; BSC – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*); G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Care Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium.



[REDACTED]

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

[REDACTED]

3.3 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2021].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” [AOTMiT 2016].

3.3.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Aktualnie stosowane metody profilaktycznego i doraźnego leczenia migreny nie dają w pełni zadowalających efektów. Obecnie dąży się do całkowitego ustąpienia lub znaczącego zmniejszenia natężenia bólu w ciągu dwóch godzin od pojawienia się napadu oraz do braku nawrotów w ciągu kolejnych 24 godzin [Stępień 2019]. Leczenie profilaktyczne ma szczególne znaczenie w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą, gdzie nie zaleca się stosowania leczenia doraźnego, ze względu na możliwość powstania polekowego bólu głowy (MOH) [Domitrz 2019], a obecnie leczenie profilaktyczne nie daje zadowalających efektów i wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. W efekcie tylko około 10-13% pacjentów cierpiących na migrenę przewlekłą otrzymuje leki, a tylko jedna trzecia kontynuuje leczenie powyżej trzech miesięcy [Stępień 2019].

Zgodnie z opinią ekspertów (zawartą w piśmie nr OT.4311.13.2020 dla Emgality we wskazaniu: przewlekłe migrenowe bóle głowy) aktualnie stosowanymi technologiami medycznymi w migrenie epizodycznej są: propranolol, metoprolol, amitryptylina, wenlafaksyna, kwas walproinowy i jego pochodne, topiramata, a w migrenie przewlekłej botoks, kwas walproinowy oraz topiramata. Wśród metod nefarmakologicznych wymieniane są: akupunktura, neuromodulacja Cefaly oraz blokady nerwów obwodowych. Wśród problemów związanych ze stosowaniem tych technologii eksperci wymieniali **niską skuteczność leczenia** (poniżej 50%), **częste i ograniczające stosowanie działania niepożądane**, polipragmazję jak również **przeciwwskazania do stosowania** jak np. działanie teratogenne kwasu walproinowego, ograniczające jego stosowanie wśród kobiet w wieku rozrodczym, co jest szczególnie istotne biorąc pod uwagę, że migrena szczególnie często występuje u kobiet w wieku 20-40 lat. Tryptany są uznawane za skuteczne w leczeniu migreny jedynie u 50% pacjentów, a dodatkowo mogą powodować między innymi zawroty głowy, senność, zaburzenia czucia obwodowego, przemijające zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi, duszność, nudności i wymioty, a stosowanie ich powyżej 10 dni w ciągu miesiąca może prowadzić do powstania bólów głowy z odbicia. Stosowanie amitryptyliny wiąże się z ryzykiem wystąpienia wielu działań niepożądanych takich jak na przykład: agresja, senność, drżenie, zawroty głowy, ból głowy, ospałość, dyzartria, zaburzenia akomodacji, kołatanie serca, tachykardia, niedociśnienie ortostatyczne, zaparcia, nudności, nadmierna potliwość, zwiększenie masy ciała, niepokój, zaburzenia uwagi, zaburzenia smaku, parestezje, ataksja, blok przedsionkowo-komorowy, blok odnogi pęczka Hisa, zmęczenie, uczucie pragnienia, nietypowy zapis EKG, wydłużenie odstępu QT w zapisie elektrokardiograficznym, wydłużenie zespołu QRS w zapisie elektrokardiograficznym. Zgodnie z opinią eksperta z tego względu amitryptylina jest rzadko stosowana w praktyce lekarskiej, mimo jej niskiej ceny [Emgality 2020].

Migrena jest chorobą przewlekłą charakteryzującą się częstymi napadami bólu głowy, a w przypadku przewlekłego bólu podstawę terapii powinno stanowić leczenie przyczynowe, które pozwoli na zmniejszenie bólu jako objawów choroby [Kocot-Kępska 2014]. EMA w swojej opinii dla galkanezumabu z 2018 r. podkreślała, że **galkanezumab rozszerza możliwości leczenia pacjentów z migreną, dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie przyczynowe, a stosowane do tej pory leczenie profilaktyczne, nie było wystarczająco skuteczne i wiązało się z licznymi i uciążliwymi dla pacjenta działaniami niepożądanymi** [Emgality EMA-CHMP]. Zatem galkanezumab nie powinien być traktowany jako metoda alternatywna dla obecnie stosowanego leczenia, a raczej jako leczenie dla osób dla których obecnie nie są dostępne już żadne refundowane opcje terapeutyczne, w związku z tym odpowiednim komparatorem dla galkanezumabu jest placebo.

Wytyczne kliniczne polskie jak i zagraniczne (EHF, GMHS-GSN, NICE, SIGN) do leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej w pierwszej kolejności zalecają: propranolol, metoprolol, timolol, kwas walproinowy, topiramata, flunaryzynę, a w dalszej kolejności między innymi amitryptylinę, wenlafaksynę, atenolol, nadolol, bisoprolol, tryptany oraz niesterydowe leki przeciwzapalne. W przypadku migreny przewlekłej w ramach leczenia profilaktycznego wytyczne zalecają kwas walproinowy, topiramata oraz toksynę botulinową. Topiramata oraz kwas walproinowy są jednak niewskazane wśród kobiet w wieku rozrodczym, które stanowią równocześnie największą grupę wśród chorych na migrenę. Wytyczne AHS, EHF, NICE w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po wcześniejszym

niepowodzeniu co najmniej dwóch terapii profilaktycznych (wytyczne NICE wskazują na co najmniej trzy wcześniejsze terapie) zalecają galkanezumab oraz pozostałe leki z grupy przeciwciała monoklonalnych skierowanych przeciwko receptorowi CGRP.

Galkanezumab oraz pozostałe leki z grupy antagonistów CGRP są obecnie jedynymi dostępnymi terapiami skierowanymi specyficznie przeciw migrenie i ukierunkowanymi na leczenie jej przyczyny, w przeciwieństwie do obecnie dostępnych terapii, która są stosowane w innych schorzeniach między innymi do leczenia chorób sercowo-naczyniowych, padaczki czy depresji i zaadaptowane w leczeniu migreny, przez co nie są ukierunkowane specyficznie na tę chorobę i ich stosowanie w migrenie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Inna jest też forma podania jak i częstość podawania, w przypadku antagonistów CGRP jest to podanie podskórne raz na miesiąc⁵ w autoiniektorze (pacjent może wykonać iniekcje samodzielnie), a w przypadku obecnie stosowanych terapii są to tabletki doustne, które należy zażywać codziennie. Widoczny jest też szybki początek działania antagonistów CGRP – w ciągu kilku dni, w przeciwieństwie do terapii doustnych gdzie są to tygodnie. W związku z tym, można się więc spodziewać, że w przypadku antagonistów CGRP zwiększy się zarówno tzw. *compliance* jaki i *adherencja*⁶ do leczenia. Szacuje się, że *adherencja* dla obecnych leków doustnych wynosi mniej niż 30% po 6 miesiącach. Antagonisty CGRP nie wymagają stopniowego zwiększania dawki, natomiast β -blokerzy czy leki przeciwpadaczkowe podawane są ze stopniowym zwiększaniem dawki. Różne są również działania niepożądane między tymi lekami, w przypadku antagonistów CGRP są to głównie reakcje w miejscu wstrzyknięcia, stosowanie terapii doustnych wiąże się natomiast z wystąpieniem takich działań niepożądanych jak zmiana wagi, zmiana nastroju, senność/zmęczenie, zaburzenia funkcji poznawczych czy zawroty głowy (por. Tab. 22.) [Israel 2018].

Tab. 22. Porównanie antagonistów CGRP z obecnie stosowanymi terapiami profilaktycznymi w migrenie epizodycznej i przewlekłej.

Parametr	Antagonisty CGRP	Aktualnie stosowane doustne terapie profilaktyczne
Specyficznie ukierunkowane na leczenie migreny	tak	nie
Sposób podania	wstrzyknięcie pod skórę/dożylnie	tabletki doustne
Stopniowe zwiększanie dawki	nie	tak
Początek działania	szybki (w ciągu kilku dni)	wolny (w ciągu tygodni)
Częstość stosowania	co miesiąc/co 3 miesiące	codziennie
Działanie niepożądane:	zmiana wagi	tak
	zmiana nastroju	tak
	senność / zmęczenie	tak

⁵ Lub raz na 3 miesiące w przypadku fremanezumabu.

⁶ Współpraca lekarza z pacjentem w celu wypracowania koncepcji terapii.

Parametr		Antagonisty CGRP	Aktualnie stosowane doustne terapie profilaktyczne
	zaburzenia funkcji poznawczych	nie	tak
	zawroty głowy	nie	tak

Źródło: Israel 2018

W piśmie nr. OT.4311.15.2019 przygotowanym przez AOTMiT dla fremanezumabu we wskazaniach napadowe migrenowe bóle głowy i bóle z odbicia, na podstawie opinii eksperta oraz w oparciu o wytyczne kliniczne, nie zidentyfikowano refundowanych komparatorów w profilaktycznym leczeniu migreny w ocenianym wskazaniu, jako komparator wybrano więc najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC, ang. *best supportive care*). W tym samym piśmie stwierdzono również, że fremanezumab jest rekomendowany w ostatniej linii leczenia i uwzględniając możliwość refundacji innych leków z tej samej grupy sprowadzanych zza granicy, jako komparatory przyjęto również pozostałe przeciwciała monoklonalne anty-CGRP [Ajovy AOTMiT 2019].

Wytyczne kliniczne (AHS, EHF, NICE) jasno wskazują, że obecnie jedyną skuteczną i bezpieczną metodą leczenia są przeciwciała monoklonalne anty-CGRP tj. galkanezumab, erenumab i fremanezumab. Zgodnie z opinią Rady Przejrzystości zawartą w piśmie nr 82/2020 w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację galkanezumabu we wskazaniu przewlekłe migrenowe bóle głowy, uznano za zasadne wydawanie zgód na refundację leku, pod warunkiem nietolerancji lub nieskuteczności co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego [Emgality 2020].

Na dzień złożenia wniosku erenumab oraz fremanezumab nie były objęte refundacją, jako główny komparator wybrano placebo rozumiane jako najlepsze leczenie podtrzymujące (BSC). Jednocześnie uwzględniając, że erenumab i fremanezumab były podane ocenie przez AOTMiT i otrzymały pozytywną opinię Rady Przejrzystości w ramach analizy klinicznej wybrano je jako komparatory dodatkowe.

3.3.2 Charakterystyka komparatorów dodatkowych

3.3.2.1 Erenumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące erenumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Aimovig [ChPL Aimovig].

Tab. 23 Charakterystyka Produktu Leczniczego Aimovig.

Nazwa międzynarodowa (INN)	erenumab
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N02CX07
Postać	Roztwór do wstrzykiwań.
Skład jakościowy i ilościowy	<ul style="list-style-type: none">• Aimovig 70 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 70 mg erenumabu.• Aimovig 140 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce. Każda ampułko-strzykawka zawiera 140 mg erenumabu.• Aimovig 70 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 70 mg erenumabu.• Aimovig 140 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu. Każdy wstrzykiwacz zawiera 140 mg erenumabu.
Data dopuszczenia do obrotu	26 lipca 2018
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/18/1293/001-006
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Novartis Europharm Limited Vista Building Elm Park, Merrion Road Dublin 4 Irlandia

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Aimovig]

3.3.2.1.1 Mechanizm działania

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

CGRP jest neuropeptydem modulującym nocycetywny 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 [ChPL Aimovig].

Hamowanie działania CGRP może teoretycznie osłabiać kompensacyjne rozszerzanie naczyń krwionośnych w przypadku schorzeń niedokrwiennych. W badaniu oceniano wpływ pojedynczej dożyłnej dawki 140 mg produktu leczniczego Aimovig u pacjentów ze stabilną dławicą piersiową w warunkach kontrolowanego wysiłku. Aimovig wykazywał podobny czas trwania wysiłku, jak placebo i nie pogarszał niedokrwienia mięśnia sercowego u tych pacjentów [ChPL Aimovig].

3.3.2.1.2 Zarejestrowane wskazania

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

3.3.2.1.3 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien zainicjować lekarz doświadczony w diagnozowaniu i leczeniu migreny [ChPL Aimovig].

Zalecana dawka u osób dorosłych wynosi 70 mg erenumabu co 4 tygodnie. Niektórzy pacjenci mogą odnieść korzyść z podania dawki 140 mg co 4 tygodnie [ChPL Aimovig].

Każdą dawkę 140 mg należy podać jako jedno podskórne wstrzyknięcie 140 mg lub dwa podskórne wstrzyknięcia po 70 mg [ChPL Aimovig].

Badania kliniczne wykazały, że u większości pacjentów odpowiadających na leczenie korzyści kliniczne występowały w ciągu 3 miesięcy. Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie po 3 miesiącach terapii. Zaleca się regularną ocenę konieczności kontynuacji leczenia [ChPL Aimovig].

3.3.2.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Aimovig].

3.3.2.1.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych nie zgłaszano przypadków przedawkowania [ChPL Aimovig].

W badaniach klinicznych pacjentom podawano podskórnie dawki do 280 mg, nie stwierdzając dowodów na toksyczność ograniczającą dawkę [ChPL Aimovig].

W przypadku przedawkowania pacjenta należy leczyć objawowo i stosować środki podtrzymujące, w zależności od potrzeb [ChPL Aimovig].

3.3.2.1.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W sumie ponad 2 500 pacjentów (ponad 2 600 pacjento-lat) stosowało produkt leczniczy Aimovig w badaniach rejestracyjnych. Z tej grupy ponad 1 300 pacjentów było narażonych na lek przez co najmniej 12 miesięcy [ChPL Aimovig].

Zgłaszanymi działaniami niepożądanymi zarówno w przypadku dawki 70 mg jak i 140 mg były reakcje w miejscu wstrzyknięcia (5,6%/4,5%), zaparcie (1,3%/3,2%), skurcze mięśni (0,1%/2,0%) i świąd (0,7%/1,8%). Większość reakcji miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Mniej niż 2% pacjentów przerwało terapię ze względu na działania niepożądane [ChPL Aimovig].

W Tab. 24 wymieniono wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów leczonych produktem leczniczym Aimovig w 12-tygodniowych kontrolowanych placebo okresach badań, jak również po wprowadzeniu produktu do obrotu. W obrębie każdej grupy narządów wewnętrznych działania niepożądane zostały wymienione według częstości występowania, poczynając od najczęstszych. W każdej grupie o danej częstości występowania działania niepożądane wymieniono według zmniejszającej się ciężkości. Ponadto, kategorie częstości każdego działania niepożądanego oparto na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) [ChPL Aimovig].

Tab. 24. Wykaz działań niepożądanych dla Aimovig.

Klasyfikacja układów i narządów	Klasyfikacja układów i narządów	Klasyfikacja układów i narządów
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości, w tym reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy, wysypka, obrzęk i pokrzywka	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcia	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd*	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	Często

* Świąd obejmuje preferowane terminy oznaczające świąd uogólniony, świąd i wysypkę ze świądem.

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Aimovig]

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje związane ze wstrzyknięciem:

W zintegrowanej 12-tygodniowej kontrolowanej placebo fazie badań reakcje w miejscu wstrzyknięcia były łagodne i zwykle przemijające. Odnotowano jeden przypadek przerwania terapii u pacjenta stosującego dawkę 70 mg ze względu na wysypkę w miejscu wstrzyknięcia. Najczęstszymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból miejscowy, zaczerwienienie i świąd. Ból w miejscu wstrzyknięcia zwykle ustępował w ciągu 1 godziny od podania [ChPL Aimovig].

Reakcje skórne i reakcje nadwrażliwości:

W zintegrowanej 12-tygodniowej kontrolowanej placebo fazie badań obserwowano przypadki wysypki, świądu i obrzęku, które w większości były łagodne i nie prowadziły do przerwania leczenia [ChPL Aimovig].

Przypadki anafilaksji i obrzęku naczynioruchowego obserwowano również po wprowadzeniu produktu do obrotu [ChPL Aimovig].

Immunogenność:

W badaniach klinicznych częstość powstawania przeciwciał przeciwko erenumabowi w fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby wyniosła 6,3% (56/884) wśród pacjentów otrzymujących dawkę 70 mg erenumabu (z których u 3 przeciwciała miały działanie neutralizujące w warunkach in vitro) oraz 2,6% (13/504) wśród pacjentów otrzymujących dawkę 140 mg erenumabu (w żadnym przypadku nie stwierdzono aktywności neutralizującej w warunkach in vitro). Powstanie przeciwciał przeciwko erenumabowi nie miało wpływu na skuteczność lub bezpieczeństwo stosowania [ChPL Aimovig].

3.3.2.1.7 Monitorowanie stosowania technologii

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 [ChPL Aimovig].

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Aimovig].

3.3.2.2 Fremanezumab

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące fremanezumabu. Dane dotyczące analizowanej technologii opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego dla produktu Ajovy [ChPL Ajovy].

Tab. 25 Charakterystyka Produktu Leczniczego Ajovy.

Nazwa międzynarodowa (INN)	fremanezumab
Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Leki przeciwbólowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N02CX07
Postać	Roztwór do wstrzykiwań.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu.
Data dopuszczenia do obrotu	28.03.2019 r.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Rzeczypospolitej	EU/1/19/1358/001 EU/1/19/1358/002
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	TEVA GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Niemcy

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Ajovy]

3.3.2.2.1 Mechanizm działania

Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Chociaż

nieznany jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje [ChPL Ajovy].

Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z blisko spokrewnionymi członkami tej rodziny (np. amyliną, kalcytoniną, intermedyną i adrenomedulliną) [ChPL Ajovy].

3.3.2.2.2 Zarejestrowane wskazania

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

3.3.2.2.3 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w rozpoznawaniu i leczeniu migreny. Leczenie jest przeznaczone dla pacjentów, u których w momencie rozpoczynania leczenia fremanezumabem występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu [ChPL Ajovy].

Dostępne są dwie opcje dawkowania:

- 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc).
- 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał) [ChPL Ajovy].

W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu. Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne [ChPL Ajovy].

Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia [ChPL Ajovy].

3.3.2.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [ChPL Ajovy].

3.3.2.2.5 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych, w których podawano dożylnie dawki do 2 000 mg nie wystąpiła toksyczność wymagająca zmniejszenia dawki. W razie przedawkowania zaleca się monitorowanie pacjenta w kierunku wystąpienia jakichkolwiek objawów przedmiotowych lub podmiotowych działań niepożądanych i w razie konieczności zastosowanie odpowiedniego leczenia objawowego [ChPL Ajovy].

3.3.2.2.6 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach rejestracyjnych produkt leczniczy Ajovy stosowało łącznie ponad 2 500 pacjentów (ponad 1 900 pacjento-lat). Ponad 1 400 pacjentów leczono przez co najmniej 12 miesięcy [ChPL Ajovy].

Do często zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego należały miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból 24%, stwardnienie 17%, rumień 16% i świąd 2%) [ChPL Ajovy].

Działania niepożądane produktu leczniczego obserwowane w badaniach klinicznych przedstawiono zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. W obrębie każdej klasy układów i narządów działania niepożądane produktu leczniczego zostały uporządkowane według częstości występowania, przy czym jako pierwsze wymieniono najczęstsze działania niepożądane. W obrębie każdej kategorii częstości występowania, działania niepożądane produktu leczniczego zestawiono w kolejności malejącej ciężkości. Kategorie częstości występowania oparto na następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) [ChPL Ajovy].

Tab. 26. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dla Ajovy.

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Ból w miejscu wstrzyknięcia
		Stwardnienie w miejscu wstrzyknięcia
		Rumień w miejscu wstrzyknięcia
	Często	Świąd w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często	Wysypka w miejscu wstrzyknięcia

Źródło: opracowanie na podstawie [ChPL Ajovy]

Opis wybranych działań niepożądanych

Reakcje w miejscu wstrzyknięcia:

Najczęściej obserwowanymi miejscowymi reakcjami w miejscu wstrzyknięcia był ból, stwardnienie i rumień. Wszystkie miejscowe reakcje w miejscu wstrzyknięcia miały charakter przemijający, a ich nasilenie było przeważnie łagodne do umiarkowanego. Ból, stwardnienie i rumień zazwyczaj obserwowano bezpośrednio po wstrzyknięciu, podczas gdy świąd i wysypka pojawiały się w ciągu mediany czasu wynoszącej, odpowiednio, 24 i 48 godzin. Wszystkie reakcje w miejscu wstrzyknięcia ustępowały najczęściej w ciągu kilku godzin lub dni. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia zasadniczo nie wymagały odstawienia produktu leczniczego [ChPL Ajovy].

Immunogenność:

W badaniach kontrolowanych placebo u 0,4% pacjentów (6 z 1701) leczonych fremanezumabem wykształciły się przeciwciała przeciwlekowe. Miano tych przeciwciał było niskie. U jednego z tych 6 pacjentów wykształciły się przeciwciała neutralizujące. W trwającym nadal długoterminowym Badaniu 3, 12-miesięczne leczenie fremanezumabem ukończyło do tej pory 1494 pacjentów. Przeciwciała przeciwlekowe wykryto u 2% pacjentów (38 z 1888). Wykształcenie przeciwciał przeciwlekowych nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania ani skuteczność fremanezumabu [ChPL Ajovy].

3.3.2.2.7 Monitorowanie stosowania technologii

produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku [ChPL Ajovy].

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania [ChPL Ajovy].

3.4Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz kliniczne uwarunkowania pozyskania danych ocena skuteczności zostanie przeprowadzona w oparciu o następujące punkty końcowe

- zmiana liczby dni z migrenowym bólem głowy,
- odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%),
- jakość życia,
- ocena niesprawności spowodowanej migreną,
- bezpieczeństwo.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

3.5Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną randomizowane badania kliniczne w ramach analizy skuteczności eksperymentalnej; badania pragmatyczne z randomizacją/badania

obserwacyjne, w ramach analizy skuteczności praktycznej, a także randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry w ramach analizy bezpieczeństwa.

4 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania galkanezumabu (Emgality) w leczeniu przewlekłej w porównaniu do placebo, jako głównego komparatora.

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

Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z migreną [REDACTED]
Interwencja (I)	Galkanezumab, 120 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu, dawka nasycająca 240 mg.
Komparator (C)	Komparator główny: <ul style="list-style-type: none"> • placebo (BSC). Komparatory dodatkowe: <ul style="list-style-type: none"> • erenumab, • fremanezumab.
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • liczba dni w miesiącu z migreną - zmiana względem wartości wyjściowej (MHD, ang. <i>migraine headache days</i>), • odpowiedź na leczenie (redukcja liczby dni z migreną o ≥ 30, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100%), • jakość życia, • ocena niesprawności spowodowanej migreną, Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • odczyny w miejscu wstrzyknięcia, • ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne. Analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne. Analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry.

MHD – liczba dni w miesiącu z migreną, zmiana względem wartości wyjściowej (ang. *migraine headache days*).

Spis rysunków

Rys. 1. Typowy przebieg ataku migreny.	15
Rys. 2. Wskaźnik YLD na 100 000 osób z powodu migreny oraz napięciowego bólu głowy w 2016 r.	18
Rys. 3. Globalne rozpowszechnienie migreny z uwzględnieniem płci i wieku.	21
Rys. 4. Rozpowszechnienie migreny z zależności od płci.	22
Rys. 5. Liczba wystawionych zwolnień lekarskich oraz dni absencji w latach 2012-2020. ..	24
Rys. 6. Liczba hospitalizacji pacjentów z rozpoznaniem migreny bez aury (G43.0), migreny z aurą (G43.1) oraz inne migreny (G43.8) w latach 2017-2019.	25

Spis tabel

Tab. 1. Klasyfikacja ICD-10.....	9
Tab. 2. Kryteria rozpoznania migreny wg ICHD-3 beta.	12
Tab. 3. Rozpowszechnienie migreny w Europie na podstawie danych Eurostat.....	19
Tab. 4. Podsumowanie danych dotyczących rozpowszechnienia migreny.	22
Tab. 5 Liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym migreny w latach 2014-2019.....	25
Tab. 6. Leki pierwszego rzutu stosowane w celu przerwania napadu migreny wraz z dawką, drogą podania i klasą zaleceń.	26
Tab. 7. Leki stosowane w leczeniu stanu migrenowego.	27
Tab. 8. Leki drugiego rzutu stosowane w warunkach szpitalnych w celu przerwania napadu migreny wraz z dawką, drogą podania i klasą zaleceń.....	28
Tab. 9. Kryteria profilaktycznego leczenia migreny	29
Tab. 10. Leki najczęściej stosowane w profilaktyce migreny epizodycznej z częstymi napadami i migreny przewlekłej.....	30
Tab. 11. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej.	34
Tab. 12. Zalecenia EHF 2019 dotyczące stosowania anty-CGRP w migrenie epizodycznej i przewlekłej.....	43
Tab. 13. Wskazania do rozpoczęcia leczenia przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko CGRP wg AHS 2018.	45
Tab. 14. Charakterystyka Emgality w profilaktyce migreny u dorosłych.	47
Tab. 15. Status rejestracyjny Emgality (galkanezumabu).	48
Tab. 16. Wykaz działań niepożądanych występujących w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu produktu do obrotu.	50
.....	52
.....	53
Tab. 19. Stanowisko Rady Przejrzystości oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT dla Emgality w celu zbadania zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego, pismo nr: OT.4311.13.2020.	54
Tab. 20. Rekomendacje refundacyjne dla Emgality (galkanezumab).	56
.....	58
Tab. 22. Porównanie antagonistów CGRP z obecnie stosowanymi terapiami profilaktycznymi w migrenie epizodycznej i przewlekłej.	60
Tab. 23 Charakterystyka Produktu Leczniczego Aimovig.	62
Tab. 24. Wykaz działań niepożądanych dla Aimovig.	64
Tab. 25 Charakterystyka Produktu Leczniczego Ajovy.	65
Tab. 26. Działania niepożądane w badaniach klinicznych dla Ajovy.	67
Tab. 27. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	70

Emgality EMA	Emgality (galcanezumab). EMA. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/emgality , dostęp: 05.11.2021 r.
Emgality EMA-CHMP	New medicine for the prevention of migraine. Monoclonal antibody Emgality recommended for marketing authorisation. EMA/CHMP/639488/2018. https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-prevention-migraine , dostęp: 05.11.2021 r.
Eurolight	Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., Ruiz de la Torre, E. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. <i>European journal of neurology</i> 2012; 19(5), 703-711.
Eurostat	Eurostat Data Explorer: https://ec.europa.eu/eurostat/data/database , dostęp: 22.11.2020 r.
FDA	Drug Approval Package: Emgality (galcanezumab-gnlm), FDA, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2018/761063Orig1s000T0C.cfm , dostęp: 05.11.2021 r.
G-BA 2019	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Galcanezumab (Migräne-Prophylaxe), https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/450/#english , dostęp: 22.11.2020 r.
GBD 2016	Stovner, L., Nichols, E., Steiner T. Global, regional, and national burden of migraine and tension-type headache, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016, <i>Lancet Neurol</i> 2018; 17: 954-76 Vol 17
GHDx	Global Health Data Exchange, http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2017-permalink/4864d461909e521eba53f04d58be9683 , dostęp: 22.11.2020 r.
GMHS-GSN 2019	Diener, H. C., Holle-Lee, D., Nägel, S., Dresler, T., Gaul, C., Göbel, H., May, A. Treatment of migraine attacks and prevention of migraine: Guidelines by the German Migraine and Headache Society and the German Society of Neurology Clinical and Translational Neuroscience 2019; 3(1):2514183X1882337
HAS 2020	EMGALITY. Haute Autorité de Santé, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3191590/fr/emgality , dostęp: 05.11.2021 r.
IHS 2018	Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS): The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. <i>Cephalalgia</i> 2018; 38(1): 1-211.
Israel 2018	Israel, H., Neeb, L., & Reuter, U. CGRP monoclonal antibodies for the preventative treatment of migraine. <i>Current Pain and Headache Reports</i> 2018; 22(5), 38.
Kocot-Kępska 2014	Kocot-Kępska, M. Nowoczesne metody leczenia bólu przewlekłego. <i>Lek w Polsce</i> , 2014; 24(1).
Linde 2012	Linde, M., Gustavsson, A., Stovner, L. J., Steiner, T. J., Barré, J., Katsarava, Z., Ruiz de la Torre, E. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. <i>European journal of neurology</i> 2012; 19(5): 703-711.
Martelletti 2018	Martelletti, P., Schwedt, T. J., Lanteri-Minet, M., Quintana, R., Carboni, V., Diener, H. C., Laflamme, A. K. My Migraine Voice survey: a global study of disease burden among individuals with migraine for whom preventive treatments have failed. <i>The journal of headache and pain</i> 2018; 19(1), 115.
Natoli 2009	Natoli, J. L., Manack, A., Dean, B., Butler, Q., Turkel, C. C., Stovner, L., & Lipton, R. B. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review, <i>Cephalalgia</i> 2010;30(5):599-609.
NCPE 2021	Galcanezumab (Emgality®). HTA ID 20052, http://www.ncpe.ie/drugs/galcanezumab-emgality-hta-id-20052/ , dostęp: 05.11.2021 r.

NFZ online	Portal Statystyki NFZ, https://statystyki.nfz.gov.pl/ , dostęp: 05.11.2021 r.
NICE 2020a	Management of migraine (with or without aura). Prophylactic treatment. https://pathways.nice.org.uk/pathways/headaches/management-of-migraine-with-or-without-aura#content=view-node%3Anodes-prophylactic-treatment , dostęp: 05.11.2021 r.
NICE 2020b	Galcanezumab for preventing migraine. Technology appraisal guidance. NICE 2020. https://www.nice.org.uk/guidance/TA659 , dostęp: 05.11.2021 r.
Okonkwo 2021	Okonkwo, R., Tockhorn-Heidenreich, A., Stroud, C., Paget, M. A., Matharu, M. S., & Tassorelli, C. (2021). Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3-4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study. <i>The journal of headache and pain</i> , 22(1), 1-11.
PTBG 2020	Leczenie migreny. Zalecenia opracowane przez grupę ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy, Polskiego Towarzystwa Badania Bólu i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego, <i>Ból</i> 2020, Tom 21, Nr 2, 11-30
Raport migrena 2019	Spoleczne znaczenie migreny z perspektywy zdrowia publicznego i systemu ochrony zdrowia. Zakład Analiz Ekonomicznych i Systemowych Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny. Warszawa 2019
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Roźniecki 2018	Roźniecki, J. J., Stępień, A., Domitrz, I. 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>Pol. Przegl. Neurol</i> 2018;14(2): 60-66.
Roźniecki 2019	Roźniecki, J. J. Migrena. <i>Interna Szczeklika</i> 2019, Kraków, Medycyna Praktyczna; 2019, pp. 2245-2251.
Sacco 2019	Sacco, S., Bendtsen, L., Ashina, M., Reuter, U., Terwindt, G., Mitsikostas, D. D., & Martelletti, P. (2019). Correction to: European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. <i>The journal of headache and pain</i> , 20(1), 1-24.
SIGN 2018	SIGN 155, Pharmacological management of migraine. A national clinical guideline 2018.
SMC 2020	Scottish Medicines Consortium, galcanezumab 120mg solution for injection in prefilled pen (Emgality®), https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/galcanezumab-emgality-full-smc2313/ , dostęp: 05.11.2021 r.
Stępień 2003	Stępień, A., Prusiński, A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce, <i>Ból</i> , 2003; 4(3).
Stępień 2019	Stępień, A. Nowoczesne leczenie migreny. <i>Ból</i> 2019; 20(1): 39-44.
Stovner 2006	Stovner L, Zwarta J, Hagen K, Terwindt G, Pascual J, Epidemiology of headache in Europe, <i>European Journal of Neurology</i> 2006, 13: 333-345
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)
WF 2019	Migraine's impact on employment in Europe. What can be done to improve work outcomes for people with migraine?, Work Foundation 2019

- WHO 2014** How common are headaches? WHO 2014, <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/how-common-are-headaches>, dostęp: 22.11.2020 r.
- WHO ICD-10 2019** ICD-10 Version:2019, <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/G43>, dostęp: 22.11.2020 r.
- Yeh 2018** Yeh, W. Z., Blizzard, L., & Taylor, B. V. What is the actual prevalence of migraine?. *Brain and behavior* 2018; 8(6), e00950.
- Zorginstituut Nederland 2021** Zorginstituut Nederland, <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/09/17/gvs-advies-cprg-remmers>, dostęp: 05.11.2021 r.
- ZUS online** Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS, <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-własnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>, dostęp: 05.11.2021 r.