



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

Wniosek o objęcie refundacją leku Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek), we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-4351-9/2013

Data ukończenia: 17.01.2014 r.

Wykaz skrótów

AAN - American Academy of Neurology
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AHRQ - Agency for Healthcare Research and Quality
AHS - American Headache Society
AKL – analiza kliniczna wnioskodawcy
AWA – analiza weryfikacyjna AOTM
BASH - British Association for the Study of Headache
BIA - analiza wpływu na budżet
BG - ból głowy
CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CHS - Canadian Headache Society
CI – (ang. Confidence Interval) przedział ufności)
CMA - Canadian Medical Association
CRD - Centre for Reviews and Dissemination
EF (ang. Emotional Function) - ocena emocji wynikających z wpływu migreny na codzienne funkcjonowanie
EFNS - European Federation of Neurological Societies
EFTA - Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (ang. European Free Trade Association)
EHF - European Headache Federation
EMA - European Medicines Agency
EQ-5D - kwestionariusz do oceny jakości życia (ang. EuroQol 5 Dimension)
FDA - Food and Drug Administration
GUS - Główny Urząd Statystyczny
HAS – Haute Autorité de Santé;
HIS (ang. Headache Impact Score);
HIT - Ocena wpływu na ból głowy (ang. Headache Impact Test)
HR - hazard względny
ICHD - International Classification of Headache Disorders
ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów
IHS - International Headache Society
IBMS - akronim badania (ang. The International Burden of Migraine Study)
IS – istotny statystycznie
ISSH - Italian Society for the Study of Headaches
j. - jednostka
JGP - system rozliczeń poprzez Jednorodne Grupy Pacjentów
j.m. - jednostka międzynarodowa
KK – Konsultant Krajowy
kod ATC – klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KW – Konsultant Wojewódzki
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD - Średnia różnica (ang. mean difference)
MP - migrena przewlekła
MSQ - Kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla migreny (ang. Migraine Specific Quality of Life Questionnaire)
MZ - Minister Zdrowia
NCI-CTCAE - National Cancer Institute- Common Terminology Criteria for Adverse Events
NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC - National Health and Medical Research Council
NHS - National Health Service
NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence
NLPZ - Niesteroidowe leki przeciwzapalne
NNT – (ang. Number Needed to Treat) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowy
NZGG - New Zealand Guidelines Group
PBS - Pharmaceutical Benefits Scheme
PKB - Produkt Krajowy Brutto
PL - program lekowy
PREEMPT - akronim program klinicznego w którego skład wchodziły dwa badania kliniczne toksyny botulinowej typu A (ang. Phase III REsearch Evaluating Migraine Prophylaxis Therapy)
PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
QALY - lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
RD - Różnica ryzyka (ang. risk difference)
RK – Rada Konsultacyjna
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji
Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Leczenie migreny przewlekłej

RP – Rada Przejrzystości

RP (ang. Role Function-Preventive) - ocena wpływu migreny na nie-możność pełnienia ról społecznych

RR - Ryzyko względne (ang. relative risk)

RR (ang. Role Function-Restrictive) - ocena wpływu migreny na ograniczenie codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą

RSS (ang. risk-sharing scheme) – instrument podziału ryzyka

SIGN - Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC – Scottish Medicines Consortium

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPLWMIPIB - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

TIA - Przemijający atak niedokrwienny (ang. Transient Ischemic Attack)

WHO - Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Allergan Sp. z o.o., Al. Jerozolimskie 94, 00-807 Warszawa, Polska

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust 1 oraz art. 23 ust 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz.U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.1. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.1.2. Status rejestracyjny	16
2.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
2.2. Alternatywne technologie medyczne.....	19
2.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	19
2.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	22
2.3. Przeglądy systematyczne	22
2.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
2.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	24
2.4.1.1. Strategia wyszukiwania	24
2.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	25
2.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	25
2.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
2.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	30
2.4.2. Wyniki analizy skuteczności	31
2.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
2.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	41
2.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	41
3. Ocena analizy ekonomicznej	43
3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	43
3.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	43
3.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	48
3.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	49
3.5. Wyniki analizy ekonomicznej	50
3.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	50
3.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
3.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	51
3.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	52
3.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	52
4. Ocena analizy wpływu na budżet	53
4.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	53
4.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	56
4.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	56
4.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	58
5. [REDACTED]	58
6. Uwagi do zapisów programu lekowego	59
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	59
8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	59
8.1. Rekomendacje kliniczne	60
8.2. Rekomendacje refundacyjne.....	61
8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	62
9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	64
10. Opinie ekspertów.....	66
11. Kluczowe informacje i wnioski	66
12. Źródła.....	70
13. Załączniki	71
14. Spis tabel.....	71

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-15149-260/BRB/13

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek: Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan

Wnioskowane wskazanie: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”

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

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

■ ■ ■ ■

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Allergan Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Allergan Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 94,
00-807 Warszawa,
Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

Nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych stanowiących technologię alternatywną:

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2013 r. znak MZ-PLA-460-15149-260/BRB/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”.

Do wniosku zostały dołączone następujące analizy:

- [REDAKTOWANE] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa, 7 lipca 2013, Analiza ekonomiczna
- [REDAKTOWANE] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza problemu decyzyjnego
- [REDAKTOWANE] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza racjonalizacyjna
- [REDAKTOWANE] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
- [REDAKTOWANE] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza kliniczna

Przedłożone analizy dołączone do wniosku refundacyjnego nie spełniały wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2012 nr 12 poz. 388). Przekazano uwagi do MZ w dniu 25.11.2013 r. Otrzymano odpowiedź na uwagi do wymagań minimalnych w dniu 17.12.2013 r.

Wystąpiono również do NFZ z prośbą o przekazanie danych dotyczących populacji w/w wskazaniu pismem, znak pisma: AOTM-DS.-4351-9(8)/ŁB/2013 w dniu 20.11.2013 r. Otrzymano odpowiedź wraz z uwagami do programu w dniu 2.01.2014 r.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu	Stanowisko nr 23/07/2009 z dnia 30 marca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych preparatów toksyny botulinowej typu A (BOTOX®, Dysport®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w leczeniu spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu, w ramach wykazu leków refundowanych</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Toksyna botulinowa typu A zmniejsza napięcie mięśniowe oraz poprawia czynną i bierną ruchomość kończyny górnej u pacjentów ze spastycznością po udarze mózgu. Ponadto, terapia taka, u prawidłowo kwalifikowanych do leczenia pacjentów, poprawia użyteczność kończyny, co bezpośrednio wpływa na stopień sprawności chorego. Ze względu na konieczność przestrzegania ściśle określonych wskazań do stosowania i zakończenia tej terapii, potrzebę kompleksowego podejścia do rehabilitacji oraz wysoki koszt leków, finansowanie toksyny botulinowej typu A ze środków publicznych powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p>	
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Program wybudzenia dzieci ze śpiączki w fazie B” jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 33/2011 z dnia 18 kwietnia 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> <i>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne niezakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Program wybudzenia dzieci ze śpiączki w fazie B” jako świadczenia gwarantowanego, natomiast Rada uważa za zasadne stworzenie kompleksowego postępowania rehabilitacyjnego dla osób nieprzytomnych (dorośli i dzieci).</i></p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej proponowany program, oprócz interwencji znajdujących się obecnie w koszyku świadczeń gwarantowanych, przewiduje stosowanie metod o skuteczności dotąd niepotwierdzonej wiarygodnymi badaniami naukowymi. Dostępne dane naukowe nie pozwalają stwierdzić, czy dodatkowe, niestandardowe interwencje przyspieszają lub zwiększają szansę na „wybudzenie”, następujące u pewnego odsetka pacjentów w naturalnym przebiegu choroby (w warunkach najlepszej, finansowanej obecnie opieki standardowej). Wątpliwości budzi sformułowanie celów klinicznych programu - kryteria „wybudzenia” nie zostały jednoznacznie zdefiniowane, przez co ocena wyników nie jest precyzyjna. Szacowane koszty realizacji programu są wysokie, przy znaczącej dysproporcji pomiędzy nakładami a spodziewanymi efektami zdrowotnymi. Rada uważa natomiast za zasadne wprowadzenie rozwiązań systemowych umożliwiających prowadzenie kompleksowej rehabilitacji osób nieprzytomnych, bez względu na ich wiek, na oddziałach Rehabilitacji Neurologicznej.</p>	

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak wydanych rekomendacji we wnioskowanym wskazaniu dotyczących technologii alternatywnych.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną manifestującą się napadami o charakterystycznej symptomatologii – epizodom bólów głowy towarzyszącymi objawy określane jako wegetatywne: nudności, wymioty, nadwrażliwość na czynniki zewnętrzne. Za nadmierną reaktywność neuronów, powodującą bóle migrenowe, odpowiadają czynniki genetyczne, jednak na ostateczną manifestację choroby wpływa również fenotyp. Zapadalność na tę chorobę w okresie roku wynosi około 13% i jest wyższa u kobiet. U pacjentów stwierdza się zwykle dysfunkcję neuropsychologiczną, a czasami dochodzi do wystąpienia przemijających neurologicznych objawów ogniskowych. W ostrej migrenie charakterystyczne objawy kliniczne są bardzo podobne, co jest warunkowane między mechanizmami leżącymi u ich podstawy. Wiele badań wskazuje na nadmierną reaktywność ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomicznych, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki^{1,2}.

Obraz kliniczny i rozpoznanie

Migrena charakteryzuje się jednostronnym, tętniącym bólem głowy o średnim lub wysokim nasileniu, utrzymującym się od 4 do 72 godzin (bardzo częste są migreny 3-dniowe). Ból jest przeważnie jednostronny, zlokalizowany za gałką oczną, w czole i skroni, choć nie jest to regułą. Ma charakter pulsujący, rwący. Bólowi głowy towarzyszą inne typowe objawy (różnie nasilone, w różnych kombinacjach; w niektórych napadach może ich nawet nie być), a więc nudności (zamiast nich wstręt do jedzenia), wymioty, światłowstręt (fotofobia), złe znoszenie hałasu (fonofobia) i zapachów (osmofobia). Objawy wzmagają się pod wpływem zwykłej aktywności ruchowej (np. wchodzenia po schodach). Napad trwa od 4 do 72 godz. (u dzieci i młodzieży może być krótszy). Pod względem nasilenia rozróżnia się napady lekkie (zdolność do codziennych zajęć zachowana, ale w różnym stopniu ograniczona), średnio ciężkie (zdolność do pracy znacznie ograniczona albo zniesiona) i ciężkie (konieczne leżenie w łóżku, w zaciemnionym pokoju w ciszy, czasem nawet utrudniona samoobsługa). Pod koniec napadu pacjent może zasnąć, budząc się bez dolegliwości, czasem utrzymują się niezbyt silne poboiewania głowy³.

Postacie migreny według International Headache Society

1. Migrena bez aury

2. Migrena z aurą

- Typowa aura z migrenowym bólem głowy
- Typowa aura z niemigrenowym bólem głowy
- Typowa aura bez bólu głowy
- Rodzinna migrena połowiczoporażna
- Sporadyczna migrena połowiczoporażna

¹ Łukasik M., Owecki M.K., Współczesne zasady farmakoterapii migreny, Nowiny Lekarskie 2011, 80, 2, 116–125

² Linde M., Migraine: a review and future directions for treatment, Cephalic Headache Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Acta Neurologica Scandinavica 2006; 114: 71–83

³ Prusiński A., Migrena – rozpoznanie i leczenie, Przew Lek, 2/2008, 21-31

- Migrena typu podstawnego

3. Dziecięce zespoły okresowe, często poprzedzające migrenę

- Cykliczne wymioty
- Migrena brzuszna
- Łagodne napadowe zawroty głowy wieku dziecięcego

4. Migrena siatkówkowa

5. Powikłania migreny

- Migrena przewlekła
- Stan migrenowy
- Uporczywa aura bez zawału mózgu
- Migrenowy zawał mózgu
- Napady padaczkowe wywołane przez migrenę

6. Migrena prawdopodobna

- Migrena prawdopodobna bez aury
- Migrena prawdopodobna z aurą
- Prawdopodobna migrena przewlekła⁴

Część pacjentów doświadcza również przed atakiem objawów zwiastunowych, tzw. aury, w postaci przejściowych wrażeń wzrokowych (charakterystyczne błyski, zygzaki, cienie przed oczami, utrata części pola widzenia) lub czuciowych (mrowienie ust i rąk, jednostronne drętwienie, ustępujące niedowłady). Na tej podstawie, wg klasyfikacji Międzynarodowego Towarzystwa Bólów Głowy, migrenę dzieli się na dwa zasadnicze typy: migrenę bez aury (80–90% wszystkich napadów), tzw. zwykłą i migrenę z aurą, tzw. klasyczną (około 15% przypadków)⁵.

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migreny na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society)⁶.

I. Definicja migreny bez aury
Nawracające, trwające od 4 do 72 godzin (u osoby dorosłej) napady jednostronnego, pulsującego, umiarkowanego lub ciężkiego w swym nasileniu bólu głowy, nasilanego przez typową codzienną aktywność fizyczną, z towarzyszącymi mu nudnościami i/lub światłowstrętem oraz nadwrażliwością na dźwięki.
Kryteria diagnostyczne migreny bez aury:
A. Co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B–D.
B. Napad bólu głowy trwający od 4 do 72 godzin (leczony lub leczony nieskutecznie).
C. Ból głowy ma co najmniej 2 z poniższych cech charakterystycznych:
1) lokalizacja jednostronna,
2) charakter pulsujący,

⁴ Linde M., Migraine: a review and future directions for treatment, Cephalaea Headache Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Acta Neurologica Scandinavica 2006; 114: 71–83

⁵ <http://www.farmacjapraktyczna.pl/migrena-przyczyny-profilaktyka-i-leczenie,nauka,1921,35,1,1,pl>

⁶ Łukasik M., Owecki M.K., Leczenie doraźne i profilaktyka napadów migreny, Neuropsychiatria i Neuropsychologia, 2012

3) ból umiarkowany lub ciężki,
4) ból nasila typowa codzienna aktywność fizyczna (np. chodzenie, wchodzenie po schodach) lub powoduje jej unikanie.
D. Bólowi głowy towarzyszy co najmniej jeden z 2 poniższych objawów:
1) nudności i/lub wymioty,
2) fotofobia i fonofobia.
E. Ból nie ma związku z inną jednostką chorobową

II. Definicja migreny z aurą
Typowa aura z bólem migrenowym:
Na typową aurę składają się objawy wzrokowe i/lub czuciowe i/lub zaburzenia mowy. Charakteryzuje je: stopniowe narastanie, czas trwania nie dłuższy niż 60 minut, obecność objawów pozytywnych i negatywnych oraz całkowite ich cofnięcie się. Aura towarzyszy bólowi głowy spełniającemu kryteria migreny bez aury, choć u niektórych pacjentów mogą się pojawiać izolowane napady aury.
Kryteria diagnostyczne migreny z aurą:
A. Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B–D.
B. Na aurę składa się co najmniej 1 z poniższych objawów, jednak z wykluczeniem niedowładu:
1) w pełni odwracalne pozytywne objawy wzrokowe (np. mroczek migocący, plamy lub linie w polu widzenia) i/lub negatywne objawy wzrokowe (np. ubytki pola widzenia),
2) w pełni odwracalne pozytywne objawy czuciowe (mrowienie) i/lub negatywne (drętwienie) w pełni odwracalne zaburzenia dysfajacyjne.
C. Co najmniej 2 objawy z poniższych:
1) jednoimienne objawy wzrokowe i/lub jednostronne objawy czuciowe,
2) co najmniej 1 objaw aury rozwija się stopniowo w ciągu 5 lub więcej minut i/lub różne objawy aury pojawiają się kolejno w odstępach co najmniej 5-minutowych,
3) każdy objaw trwa nie krócej niż 5 i nie dłużej niż 60 minut.
D. Ból głowy spełniający kryteria dla migreny bez aury rozpoczyna się w trakcie aury lub w ciągu 60 minut od jej zakończenia.
E. Brak związku z inną jednostką chorobową.

W praktyce klinicznej należy mieć na uwadze, że nie wszystkie ataki migrenowe będą spełniać kryterium IHS dotyczące ich czasu trwania. W ocenie klinicznej należy pamiętać o tej różnorodności i analizować każdy przypadek na podstawie całości objawów. Diagnostyka bólów głowy opiera się w głównej mierze na danych z wywiadu chorobowego, po części także na badaniu przedmiotowym, a w niektórych przypadkach wykonywane są specyficzne badania diagnostyczne w celu wykluczenia wtórnych bólów głowy. Doświadczony klinicysta może postawić diagnozę na podstawie dobrze przeprowadzonej rozmowy z pacjentem⁷.

Etiopatogeneza

⁷ Linde M., Migraine: a review and future directions for treatment, Cephalaea Headache Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Acta Neurologica Scandinavica 2006; 114: 71–83

Etiopatogeneza migreny, mimo licznych badań prowadzonych w wielu ośrodkach na świecie, nie została dotąd w pełni wyjaśniona. Uważa się, że jest to zaburzenie uwarunkowane genetycznie, prawdopodobnie wielogenowe. Wiadomo np., że za pojawienie się rodzinnej migreny połowiczoporażnej odpowiadają mutacje mapujące się w chromosomach 19 i 1. Geny na tych chromosomach związane są również z kanałami jonowymi, wobec czego sądzi się, że migrena jest kanałopatią. W patogenezie napadu migrenowego podstawową rolę odgrywają takie zjawiska, jak hipoperfuzja kory mózgu (objawy aury), szerząca się depresja korowa (ang. spreading depression), aktywacja niektórych struktur pnia mózgu oraz nieadekwatne uwalnianie neurotransmitterów (np. CGRP) i tlenu azotu. W mechanizmie tym uczestniczą przede wszystkim receptory serotoninowe, zwłaszcza 5-HT_{1B/D} i 5-HT₂. Okresowi bólowemu napadu towarzyszy nadmierne rozszerzenie naczyń głowy (np. oponowych). Zjawiska pojawiające się w napadzie można scharakteryzować – w pewnym sensie – jako jałowe, neurogenne zapalenie okołonaczyniowe⁸.

Po latach badań i obserwacji udało się wyróżnić czynniki, które mogą wyzwać atak migreny. Należą do nich pozostawanie na czczo lub omijanie posiłków, zbyt długi lub krótki sen, czynniki środowiskowe jak zbyt wysoka temperatura, fronty atmosferyczne, hałas, ostre zapachy, a także wysiłek fizyczny, zmęczenie, stres i nadmierne reakcje emocjonalne, czynne i bierne palenie tytoniu. U kobiet wpływ na wywołanie ataku mają też zmiany hormonalne – okres przed i tuż po menstruacji oraz pomenopauzalny, przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. Spośród pokarmów, które należą do tzw. wyzwalaczy wymienić należy czerwone wino, dojrzałe sery, sery z niebieską pleśnią, kakao, kawę, orzechy⁹

Epidemiologia

Z szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wynika, iż na migrenę cierpi na świecie 11% dorosłej populacji, tj. ok. 324 mln osób. Trzy czwarte z nich stanowią kobiety. Szacuje się, że nawet 25% kobiet w przedziale wiekowym 25-45 lat, ważnym dla kobiety z rodzinnego i zawodowego punktu widzenia - może mieć napady migreny.

Liczba osób cierpiących na migreny w Polsce waha się od 1,2 do 4 mln. Migrena występuje zdecydowanie częściej u kobiet (12-14% populacji) niż u mężczyzn (6-8% populacji), jak sugerują badania opublikowane w czerwcu 2006 r. w „European Journal of Neurology”. Przewaga zachorowań u kobiet najwyraźniej zaznaczona jest w okresie dojrzewania i w wieku rozrodczym. Prawie 3-krotnie większa ilość przypadków migreny u młodych kobiet jest związana ze zmianami hormonalnymi. Schorzenie dotyczy głównie ludzi młodych i najczęściej pierwsze ataki występują w wieku ok. 30 lat, a u 90% pacjentów pierwszy napad pojawia się przed 40. rokiem życia¹⁰.

Leczenie

Leczenie migreny polega na doraźnym stosowaniu leków w przypadku ataku, podawaniu leków zapobiegawczych, a także profilaktyce poprzez zmianę stylu życia.

W leczeniu pojedynczego napadu migreny stosowane są leki nieswoiste, do których należą proste i złożone leki przeciwbólowe (paracetamol, metamizol – samodzielnie lub w połączeniu z kofeiną i/lub kodeiną) oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Drugą grupą odgrywającą istotną rolę w farmakoterapii migreny

⁸ Prusiński A., Migrena – rozpoznanie i leczenie, *Przew Lek*, 2/2008, 21-31

⁹ <http://www.farmacjapraktyczna.pl/migrena-przyczyny-profilaktyka-i-leczenie,nauka,1921,35,1,1,pl>

¹⁰ <http://www.farmacjapraktyczna.pl/migrena-przyczyny-profilaktyka-i-leczenie,nauka,1921,35,1,1,pl>

są leki swoiste (stosowane wyłącznie w migrenie i sporadycznie również w klasterowym bólu głowy), czyli tryptany oraz alkaloidy sporyszu. Celem postępowania farmakologicznego w napadzie migreny jest możliwie szybkie przerwanie zarówno bólu, jak i zmniejszenie nasilenia i liczby towarzyszących objawów wegetatywnych. Przy wyborze preparatu oraz drogi jego podania należy zwrócić uwagę na nasilenie bólu i objawów autonomicznych. Nie bez znaczenia pozostają możliwości ekonomiczne pacjenta. Ważne jest, by w leczeniu kolejnych napadów nie stosować leków, które wcześniej przyjmowane w odpowiedniej dawce nie przynosiły pożądanego efektu.

Według wytycznych wytycznych EFNS lekami pierwszego wyboru w terapii profilaktycznej migreny są: blokery receptorów β -adrenergicznych (β -adrenolityki) – metoprolol i propranolol, blokery kanału wapniowego (flunaryzyna) oraz leki przeciwpadaczkowe – kwas walproinowy i topiramát

Wśród leków drugiego wyboru, o niższej skuteczności i poważniejszym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych, znajdują się: leki przeciwdepresyjne (amitryptylina, wenlafaksyna), NLPZ (naproksen) oraz β -adrenolityk – bisoprolol. Do leków, których skuteczność określona została jako prawdopodobna, należą: kwas acetylosalicylowy, gabapentyna, preparaty magnezu oraz ryboflawina¹¹.

Częste przyjmowanie leków przeciwbólowych może powodować codzienne lub prawie codzienne bóle głowy. Stwarza to problem kliniczny u osób leczonych z powodu migreny — czy dany ból głowy jest spowodowany zastosowanym leczeniem, czy też jest to już następny napad bólu migrenowego. Podejrzenie bólów głowy wywoływanych stosowaniem leków dotyczy tych chorych, u których bóle głowy pojawiają się co najmniej przez 15 dni w miesiącu i u których leczenie przeciwbólowe stosowano co najmniej przez 10 dni w miesiącu. W przypadku podejrzenia bólów głowy związanych z leczeniem należy ograniczyć przyjmowanie leków przeciwbólowych do 15 dni w miesiącu, a w przypadku terapii skojarzonej lekiem przeciwbólowym i/lub tryptanami - do 10 dni w miesiącu. Jak wynika z doświadczenia klinicznego, odstawienie leków przeciwbólowych jest leczeniem z wyboru w takich przypadkach¹².

2.1. Wnioskowana technologia medyczna

2.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)), EAN: 5909990674817
Kod ATC	Toksyna botulinowa typu A (Botulinum toxin type A)
Substancja czynna	M03A X01 (leki zwiotczające mięśnie działające obwodowo, toksyna botulinowa) D11AX (inne leki dermatologiczne)
Droga podania	Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Mechanizm działania	Toksyna botulinowa typu A hamuje uwalnianie acetylocholino w presynaptycznych zakończeniach nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25, białka koniecznego dla skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholino z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów. Po wstrzyknięciu, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona przez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie, toksyna jest uwalniana do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholino, kliniczne objawy pojawiają się w ciągu 2-3 dni. Maksymalny efekt terapeutyczny uzyskuje się w 5 – 6 tygodniu po wstrzyknięciu

¹¹ Prusiński A., Migrena – rozpoznanie i leczenie, *Przew Lek*, 2/2008, 21-31

¹² Linde M., Migraine: a review and future directions for treatment, *Cephalaea Headache Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Acta Neurologica Scandinavica* 2006; 114: 71–83

Leczenie migreny przewlekłej

Przewlekła migrena	<p>Produkt BOTOX blokuje uwalnianie neuroprzekazników związanych z powstawaniem bólu. Przedkliniczne i kliniczne badania farmakodynamiczne wskazują, że przypuszczalny mechanizm profilaktyki bólu głowy polega na blokowaniu sygnałów obwodowych do ośrodkowego układu nerwowego, co hamuje uwrażliwienie ośrodkowe. W dwóch badaniach klinicznych fazy3 przebadano pacjentów z przewlekłą migreną niestosujących jednocześnie innej metody zapobiegania bólowi głowy, u których w ciągu 28 dni przed badaniem wystąpiły przynajmniej 4 epizody i ≥ 15 dni z bólem głowy trwający (trwającym co najmniej 4 godziny) a w 50% przypadków określono je jako migrenę/prawdopodobną migrenę. Pacjenci mogli stosować leki doraźne do leczenia ostrego bólu. 66% pacjentów nadużywało leków doraźnych podczas okresu wstępnego. W wyniku stosowania produktu BOTOX co 12 tygodni w 2. cyklu fazy podwójnie ślepej próbą obserwowano statystycznie znamienne korzyści w stosunku do stanu wyjściowego w porównaniu z placebo w następujących parametrach: średnia liczba dni z umiarkowanym/silnym bólem głowy, średnia liczba dni z migreną /prawdopodobną migreną, całkowita liczba godzin bólu głowy w dniach wystąpienia bólu oraz średnia liczba epizodów bólu głowy. Odsetek pacjentów z 50% redukcją liczby dni, w których wystąpił ból głowy, wynosił 47% w przypadku produktu BOTOX i 35% w przypadku placebo ($p < 0,001$). Funkcjonowanie pacjentów i ogólna jakość życia uległy znaczącej poprawie ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo, co wykazano za pomocą testu Headache Impact Test (HIT-6).</p>
---------------------------	--

2.1.2. Status rejestracyjny

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania 1. pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	12/01/2012
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).
Dawka i schemat dawkowania w wnioskowanym wskazaniu	W leczeniu przewlekłej migreny zaleca się od 155 do 195 jednostek (j.) odtworzonego produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego domięśniowo (<i>im.</i>) po 0,1 ml (5 j.) do 31 (maksymalnie 39) miejsc za pomocą igły o rozmiarach 30 Ga, 0,5 cala. Wstrzyknięcie dokonuje się w mięśnie 7 okolic głowy/szyi, zgodnie z rycinami i tabelą zamieszczoną poniżej. U pacjentów o bardzo grubych mięśniach szyi może zachodzić potrzeba użycia igły 1-calowej. Z wyjątkiem mięśnia podłużnego, do którego produkt leczniczy należy wstrzyknąć w jedno miejsce (w linii środkowej mięśnia), wszystkie mięśnie należy ostryknąć obustronnie. Połowę zastrzyków należy podać w mięśnie po lewej, a drugą połowę w mięśnie po prawej stronie głowy i szyi. Jeśli ból dominuje w określonej okolicy/ach, można wykonać dodatkowe wstrzyknięcia po jednej lub obu stronach do 3 określonych grup mięśni (potylicznego, skroniowego i czworobocznego);
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<p>Wskazaniem do stosowania produktu BOTOX są:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie; - Idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna); - Ogniskowe przykurcze (spastyczność): <ul style="list-style-type: none"> • związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych; • nadgarstka i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze; - Leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa; - Uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe. - Profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej) - Nietrzymanie moczu u pacjentów dorosłych z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego o podłożu neurogennym po stabilnych urazach rdzenia kręgowego poniżej odcinka szyjnego oraz u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym - Idiopatyczna nadreaktywność pęcherza moczowego z objawami nietrzymania moczu, parciem nagłym lub częstomoczem, u pacjentów dorosłych, z niewystarczającą odpowiedzią lub z nadwrażliwością na leki antycholinergiczne.
Przeciwwskazania	<p>BOTOX jest przeciwwskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> - u osób o znanej nadwrażliwości na kompleks neurotoksyny Clostridium botulinum typu A lub na którykolwiek ze składników produktu, - jeśli w miejscu, w którym ma być podany, występuje zakażenie. W przypadku leczenia zaburzeń czynności pęcherza moczowego produkt leczniczy BOTOX jest przeciwwskazany także: <ul style="list-style-type: none"> - u pacjentów z zakażeniem dróg moczowych; - u pacjentów z ostrym zatrzymaniem moczu w momencie terapii, którzy nie są rutynowo poddani cewnikowaniu; - u pacjentów, którzy nie chcą i (lub) nie mogą rozpocząć cewnikowania po terapii, jeśli byłoby to konieczne.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.1.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	[redacted]
Poziom odpłatności	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy zaakceptowanego przez MZ programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”
Cel programu (według wnioskodawcy)	Leczenie migreny przewlekłej u chorych nie nadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów
Kryteria włączenia do programu	<ul style="list-style-type: none"> wiek pacjenta 18 lat i powyżej; prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej <p>(w ramach dokumentacji występowania przewlekłej migreny pacjent prowadzi odpowiedni dzienniczek, którego kopia jest dołączona do historii choroby pacjenta).</p> <p>Prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej opiera się na definicji i kryteriach rozpoznania migreny przewlekłej według ICHD-3 beta (International Classification of Headache Disorders), tj.:</p> <p>Kryteria diagnostyczne migreny przewlekłej</p> <p>Bóle głowy podobne do bólu głowy typu napięciowego lub migreny > 15 dni w miesiącu przez > 3 miesiące, i spełniające kryteria B i C;</p> <p>Występujące u pacjenta, który miał co najmniej 5 napadów spełniających kryteria B-D dla migreny bez aury lub kryteria B i C dla migreny z aurą;</p> <p>Przez minimum 8 dni w miesiącu przez > 3 miesiące spełniające którekolwiek z następujących:</p>

Kryteria C i D dla migreny bez aury

Kryteria B i C dla migreny z aurą;

Przekonanie pacjenta, że bóle głowy na początku były migreną i ustępowały po tryptanach lub pochodnych ergotaminy

Bóle nie spełniają lepiej kryteriów żadnych innych sklasyfikowanych bólów głowy ICHD-3.

Kryteria diagnostyczne migreny bez aury

Co najmniej pięć napadów spełniających kryteria B-D;

Ból głowy nieleczony lub nieskutecznie leczony trwający 4-72 godziny;

Ból głowy posiadający co najmniej 2 z następujących 4 cech charakterystycznych:

jednostronna lokalizacja,

pulsujący charakter,

umiarkowane lub ciężkie nasilenie,

nasilenie się bólu podczas zwykłej aktywności fizycznej lub ból powodujący unikanie zwykłej aktywności fizycznej (np. spacerowanie, chodzenie po schodach);

W czasie bólu głowy występuje dodatkowo przynajmniej 1 z objawów towarzyszących:

nudności lub wymioty,

światłowstręt i nadwrażliwość na dźwięki;

Bóle nie spełniają kryteriów żadnych innych sklasyfikowanych bólów głowy ICHD-3.

Kryteria diagnostyczne migreny z aurą

Co najmniej 2 napady spełniające kryteria B i C

Stwierdza się przynajmniej jeden w pełni odwracalny objaw aury:

objawy wzrokowe,

objawy czuciowe,

objawy ruchowe,

zaburzenia mowy lub języka,

objawy ogniskowe z pnia mózgu,

zaburzenia funkcji siatkówki.

Aura posiada co najmniej 2 z następujących 4 cech:

co najmniej jeden objaw aury rozwija się stopniowo lub dwa lub więcej objawów aury pojawia się kolejno po sobie,

każdy objaw aury trwa 5-60 minut,

co najmniej jeden objaw aury jest jednostronny,

ból głowy towarzyszy aurze lub pojawia się w ciągu 60 minut od wystąpienia aury

Bóle nie spełniają lepiej kryteriów żadnych innych sklasyfikowanych bólów głowy ICHD-3 i zostały wykluczone przez jające ataki niedokrwienne (TIA).

- udokumentowane 3 próby leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu, wybranymi spośród:

leków przeciwpadaczkowych (topiramata, kwas walproinowy – ze względu na różny mechanizm działania tych leków w dwóch próbach można zastosować kolejno jeden i drugi),

przeciwdepresyjnych (amitryptylina),

β-blokerów (metoprolol, propranolol),

zgodnie z zalecanymi przez NICE (National Institute for Health and Care Excellence) lub EFNS (European Federation of Neurological Societies) dawkami w tym wskazaniu i przez okres odpowiedni do stwierdzenia braku skuteczności tj. nie krócej niż 3 miesiące dla jednej terapii.

Minimalny okres farmakologicznego leczenia profilaktycznego co najmniej 2 lekami przez okres 6 miesięcy.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych muszą być one odnotowane w historii choroby pacjenta.

Leczenie migreny przewlekłej

	<p>W przypadku niepowodzenia leczenia jednym z wymienionych wyżej leków przeciwpadaczkowych można zastosować drugi z nich ze względu na odmienny mechanizm działania i traktować to jako kolejną oddzielną próbę terapeutyczną.</p> <p>W przypadku niepowodzenia po jednym beta-blokerze, stosowanie drugiego nie jest konieczne, choć jest dopuszczalne, ale będzie to traktowane jako ta sama próba terapeutyczna.</p> <p>Jeżeli pacjent nadużywa leków to nie jest włączany do programu.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<p>Wyłączenie z programu następuje w przypadku wystąpienia przynajmniej jednego z poniższych przypadków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • brak skuteczności leczenia po 24 tygodniach terapii (redukcja liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej mniejsza niż 50%); • wyraźna poprawa stanu pacjenta po 24 tygodniach terapii (redukcja dni z bólem głowy do 4 dni lub mniej na miesiąc); • nieprowadzenie dzienniczka bólów głowy; • nadużywanie leków przeciwbólowych definiowane gdy pacjent przyjmuje powyżej 4 tabletki leku przeciwbólowego i 3 tabletki tryptanów na tydzień
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Jednorazowo podaje się pacjentowi całkowitą dawkę w zakresie od 155 jednostek do 195 jednostek. Dawkę całkowitą podaje się w 31 do 39 miejsc w sposób określony w charakterystyce produktu leczniczego. Kolejne podanie leku następuje po upływie 12 tygodni od dnia podania poprzedniej dawki leku.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	<p>Czas leczenia w programie lekowym wynosi 24 tygodnie (2 podania leku).</p> <p>W przypadku potwierdzenia skuteczności terapii (redukcja liczby dni z bólem głowy względem wartości początkowej 50% lub większa) po 24 tygodniach, czas leczenia w programie można wydłużyć do 1 roku (łącznie nie więcej niż 4 podania leku).</p>
Wykaz badań przy kwalifikacji	<p>Badania przy kwalifikacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wywiad potwierdzający spełnienie kryteriów kwalifikacji do programu, w dokumentacji (dzienniczek pacjenta); • badanie fizykalne (internistyczne i neurologiczne). Badanie fizykalne (internistyczne i neurologiczne) musi wykluczyć ewentualne objawowe (organiczne) tło bólów głowy, które mogłyby imitować migrenę przewlekłą. W szczególności badany pacjent nie powinien prezentować objawów oponowych, ogniskowych ani patologicznych, chyba, że pozostają one bez związku przyczynowo - skutkowego z bólami głowy określanymi jako migrena przewlekła i nie wymagają w danej chwili innego leczenia, które pozostawałoby w sprzeczności z leczeniem migreny przewlekłej toksyna botulinową (np. poważne stany nagłe, miastenia, zespół Lamberta-Eatona i inne zespoły miasteniczne, zatrucie jadem kiełbasianym, zatrucia jadami/neurotoksynami jadowitych zwierząt).
Monitorowanie skuteczności leczenia	<p>Ocena skuteczności leczenia profilaktycznego przed trzecim (po 24 tygodniach od podania pierwszej dawki leku) i każdym kolejnym podaniem toksyny botulinowej. Skuteczność terapii definiowana jako redukcja o co najmniej 50% liczby dni z bólem głowy (na miesiąc), względem wartości początkowej sprzed leczenia.</p>

2.2. Alternatywne technologie medyczne

2.2.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja	Rok	Zalecenia
European Federation of Neurological Societies (EFNS) <i>EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force</i>	2009	EFNS rekomenduje stosowanie topiramatu jako skutecznego preparatu stosowanego w profilaktyce migreny.

Leczenie migreny przewlekłej

<p>Italian Society for the Study of Headaches (ISSH) <i>Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version</i></p>	<p>2012</p>	<p>Leki przeciwpadaczkowe: Walproinian sodu i topiramat są lekami pierwszego wyboru w leczeniu częstych ataków migreny, przewlekłej migreny, z objawami i bez objawów nadużywania leków a także w przypadku współistniejącej padaczki.</p>
<p>Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) <i>Diagnosis and management of headache in adults</i></p>	<p>2008</p>	<p>U pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, topiramat (50-200 mg/dzień) i gabapentyna (1200 -2400 mg/dzień) są zalecane w celu zmniejszenia częstości i nasilenia bólu głowy.</p>

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
<p>Prof. dr hab. n.med. Wojciech Kozubski Wojewódzki Konsultant w dziedzinie neurologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sole kwasu walproinowego, • Topiramát, • Amtryptylina, leczenie profilaktyczne; <p>leki stosowane nieczęsto - szacunkowo u - 10 % pacjentów</p>	<ul style="list-style-type: none"> • sole kwasu walproinowego, • Topiramát, • Amtryptylina, leczenie profilaktyczne 	<p>Amtryptylina</p>	<p>Jedyną skuteczną technologią terapeutyczną w leczeniu migreny przewlekłej jest ostrzyknięcie mięśni czołowego, karku i twarzoczaszki za pomocą toksyny botulinowej</p>	<p>Ekspert przedstawił listę wytycznych międzynarodowych w których nie określono szczegółowych wytycznych profilaktyki przewlekłej migreny (EHF 2007, NICE (2012/2013 r., TCSI 2013), rekomenduje się stosowanie toksyny w /w wskazaniu (SEN 2007)</p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Aktualnie stosowane jest leczenie farmakologiczne: amitryptylina, topiramát, kwas walproinowy, którego skuteczność jest ograniczona.</p>	<p>amitryptylina, topiramát, kwas walproinowy</p>	<p>Amtryptylina</p>	<p>Brak danych</p>	<p>W Polsce nie ma takich rekomendacji. W 2012 r. pojawiły się rekomendacje NICE.</p>

2.2.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Z uwagi na zastosowanie wnioskowanej technologii jako czwartej linii leczenia przewlekłej migreny Podmiot Odpowiedzialny nie zastosował w analizie klinicznej żadnego z komparatorów lekowych. W analizie klinicznej terapia Botoxem z [redacted].

2.3. Przeglądy systematyczne

Na podstawie przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia: [redacted]

Tabela 7. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu przewlekłej migreny

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

--	--	--	--

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie przeglądów systematycznych, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo toksyny botulinowej typu A w leczeniu migreny przewlekłej, w porównaniu z placebo, opublikowanych do grudnia 2013 r. w języku polskim lub angielskim, w medycznych bazach informacji naukowej: Cochrane, Embase, PubMed (słowa kluczowe dotyczące interwencji i populacji połączono operatorami Boole'a). Nie odnaleziono innych publikacji niż te, zamieszczone w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

2.4. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

2.4.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

2.4.1.1. Strategia wyszukiwania

Zgodnie z metodyką analizy klinicznej wnioskodawcy, w celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych, przeszukiwano następujące bazy informacji medycznej:

- Medline (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Embase (z wykorzystaniem wyszukiwarki Ovid),
- Cochrane Library (w tym The Cochrane Central Register of Controlled Trials – CENTRAL).

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A przeszukano publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA (ang. European Medicines Agency), FDA (ang. Food and Drug Administration) oraz Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLW MiPB). Przeszukano odniesienia bibliograficzne, zawarte w publikacjach włączonych po selekcji abstraktów.

W ocenie analityków Agencji zakres źródeł przeszukanych przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi AOTM i adekwatny do przedmiotu analizy. Nie pominięto istotnego zasobu informacji na temat badań oraz odniesieniami bibliograficznymi.

W strategii wyszukiwania wnioskodawcy nie stwierdzono błędów skutkujących poważnym ryzykiem pominięcia w przeglądzie badań spełniających kryteria włączenia. Strategię wyszukiwania wnioskodawcy uznano za wystarczająco czułą biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych i przeszukane serwisy internetowe oraz zastosowane filtry. Zastosowane słowa kluczowe wraz z dyskryptorami i sposobem ich połączenia zapewniają czułość odpowiednią do identyfikacji wszystkich prawidłowo zindeksowanych rekordów bazy bibliograficznej. Nie wykryto błędów w procesie wyszukiwania lub niezgodności opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwie niezależnie pracujące osoby. Wyniki wyszukiwania wskazują na przestrzeganie kryteriów włączenia i wykluczenia. W celu kontroli poprawności selekcji przeprowadzono wyszukiwanie własne Agencji obejmujące ten sam zakres danych, co wyszukiwanie wnioskodawcy poszerzone o przedział czasu od daty złożeniu wniosku do dnia 16.12.2013 r. Wyszukiwanie własne przeprowadzone przez Agencję potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie do dnia złożenia wniosku. Nie zidentyfikowano badań bezzasadnie pominiętych. Analitycy Agencji nie zidentyfikowali badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, a opublikowanych po dacie wpłynięcia wniosku.

2.4.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 8. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w I etapie prac

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli pacjenci z przewlekłą migreną (ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu)	nd	nd
Interwencja	toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) podawana zgodnie z zarejestrowanym schematem w profilaktyce przewlekłej migreny; Zgodnie z ChPL preparat BOTOX® w profilaktyce przewlekłej migreny podaje się domięśniowo w 31-39 wyznaczonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi; całkowita dawka wynosi 155-195 j.	nd	nd
Komparatory	placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby)	nd	nd
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania napadów bólu głowy w przyjętym okresie czasu (liczba napadów bólu głowy w ciągu 4 tygodni), • odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako co najmniej 50 procentowa redukcja częstości napadów bólu głowy w porównaniu z wartością początkową, • liczba dni z napadami bólu głowy w ciągu 4 tygodni, • liczba dni z migrenami w ciągu 4 tygodni, • zużycie leków przeciwbólowych w okresie obserwacji oraz • inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach; 	doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia	nd
Typ badań	prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją; badania opublikowane w formie pełnotekstowej; publikacje w języku angielskim, polskim, niemieckim i francuskim	badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe; badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy) opublikowane do 2006 roku włącznie (ryzyko nieaktualnych wniosków), badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.	Poprawny
Inne kryteria	nd	nd	nd

2.4.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy





Rysunek 1 Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny (diagram QUOROM).

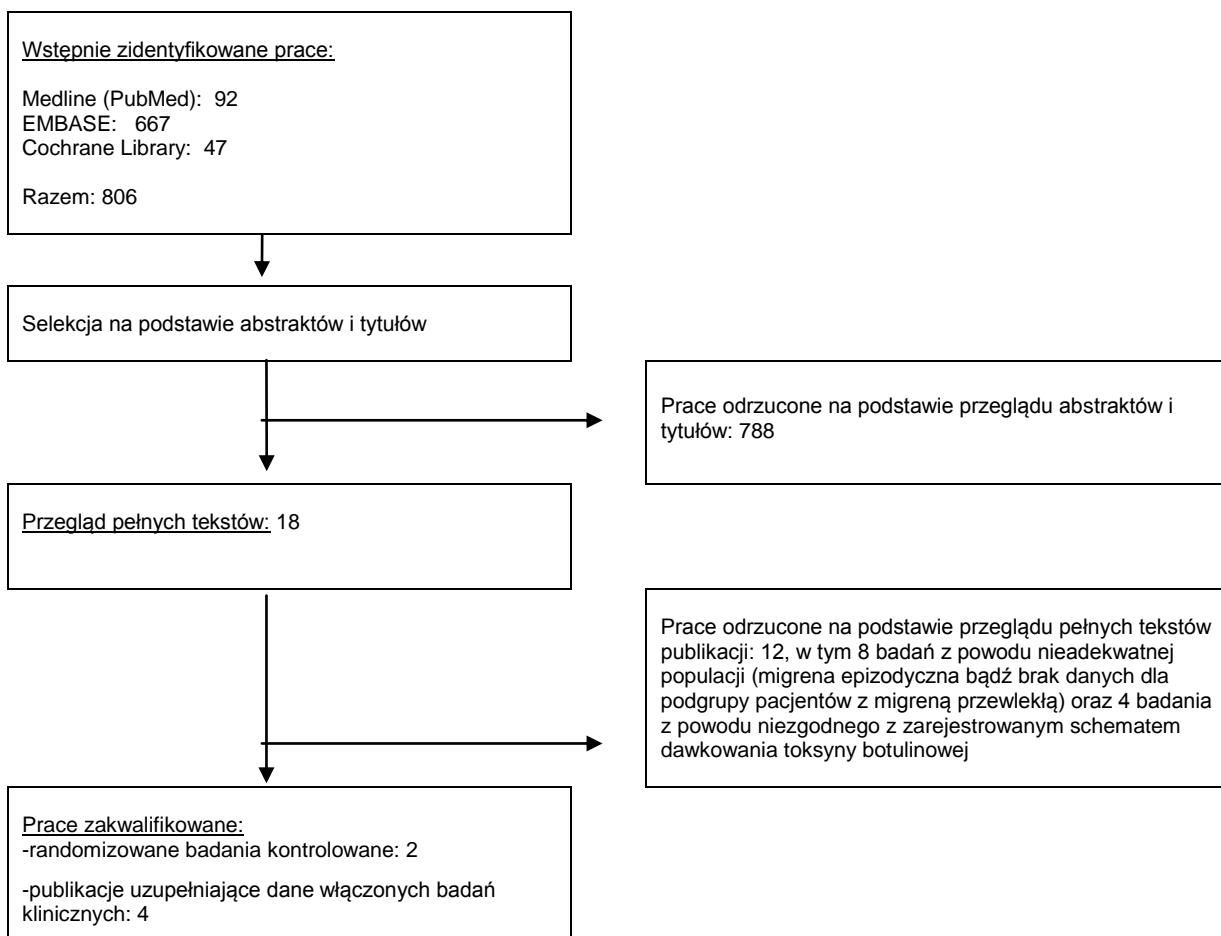


Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie migreny przewlekłej

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe

Tabela 10. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Punkt końcowy	Definicja
-	
-	
-	

2.4.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jakość badań klinicznych zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych, była oceniana za pomocą metody zaproponowanej przez [redacted]

[redacted]

Poniżej w tabeli zamieszczono ocenę jakościową zakwalifikowanych badań.

Badanie	Metoda badania	Opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wykluczeni z badania	Punktacja sumaryczna wg Jadad	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Hipoteza zerowa
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.4.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[redacted]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

Ograniczenia według Podmiotu

[Redacted text block]

2.4.2. Wyniki analizy skuteczności

W wynikach skuteczności klinicznej uwzględniono następujące oceniane punkty końcowe:

[Redacted text block]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[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]

Leczenie migreny przewlekłej

[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]	[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]	[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]	[Redacted]

[Redacted]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Podsumowanie skuteczności we wszystkich punktach końcowych przedstawionych przez Podmiot

Tabela 25 [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]

2.4.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 26

[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]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 27

[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]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

Tabela 28

[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]	[Redacted]

[Redacted text block]

Tabela 29

[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]	[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]

2.4.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Botox®

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (>50%) były biegunka, łysienie i neutropenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3.-4. wg NCI-CTCAE (wersja 3.) (>10%) były neutropenia, gorączka neutropeniczna i leukopenia a najczęstszymi ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna, neutropenia i biegunka.

Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL – Botox®

Bardzo często (≥ 1/10)	Często (≥ 1/100 do < 1/10)	Niezbyt często (≥ 1/1 000 do < 1/100)
--	ból głowy, migrena, niedowład twarzy, opadanie powieki, świąd wysypka, ból szyi, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, sztywność mięśniowo-szkieletowa, skurcze mięśni, sztywność mięśni, osłabienie mięśni, ból w miejscu iniekcji,	ból skóry, ból szczęki, utrudnione przełykanie;

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)

Komunikat Podmiotu przesłany do URPL w dniu 27.07.2007 r.: „Bardzo rzadko zgłaszano działania niepożądane związane z odległym rozprzestrzenieniem toksyny w stosunku do miejsca podania (nadmierne osłabienie mięśni, dysfagia, aspiracyjne zapalenie płuc, w niektórych przypadkach ze skutkiem śmiertelnym)”- nie określono wskazania w jakim dane działania niepożądane wystąpiły.

European Medicines Agency (EMA)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Botox (toksyna botulinowa typu A) na stronach internetowych EMA.

Food and Drug Administration (FDA)

Brak informacji oraz komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania produktu Botox (toksyna botulinowa typu A) na stronach internetowych FDA.

2.5. Podsumowanie oceny analizy klinicznej



Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted content]

3. Ocena analizy ekonomicznej

3.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

[Redacted text block]

Tabela 31. [Redacted text]

	NICE	Batty 2013	Ruggeri 2012	Bloudek 2013
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena efektów zdrowotnych oraz efektywności kosztowej profilaktyki migreny przewlekłej za pomocą toksyny botulinowej typu A (BOTOX®, Allergan) w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Wykonano analizę użyteczności kosztów a wyniki przedstawiono w formie inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów

Porównywane interwencje

Komparatorem dla porównywanej interwencji był brak profilaktyki czyli doraźne leczenie migreny przewlekłej.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy połączonej (płatnika publicznego i pacjenta). Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) zostały uwzględniane w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego. Horyzont powyżej 2 lat nie jest rekomendowany ze względu na niepewność ekstrapolacji danych dotyczących skuteczności profilaktyki. Przyjęty horyzont czasowy ma odzwierciedlać korzyści wynikające z zastosowania leczenia podczas terapii (maksymalnie około roku) oraz w okresie roku po zakończeniu leczenia.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W analizie wrażliwości uwzględniono stopy dyskontowe na poziomie:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i wyników zdrowotnych,
- 0% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów.

Koszty

W analizie brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne. Koszty pośrednie (m.in. utraty produktywności) zostały uwzględniane w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości.

Model



Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

W modelu dopuszczono zaprzestanie terapii toksyną botulinową typu A z trzech przyczyn:

[Redacted text block]

Przyjęte założenia

[Redacted text block]

Tabela 32.

[Redacted text block]

Leczenie migreny przewlekłej

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty podania toksyny botulinowej

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Inne koszty medyczne

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 33. Koszt leczenia epizodu bólu migrenowego tryptanami w zależności od stosowanego preparatu (na podstawie cen w aptece internetowej www.doz.pl stan na 08.05.2013)

Nazwa preparatu	Zawartość opakowania	Zalecane przez EFNS dawkowanie	Cena [PLN]
Sumatryptan			
Cinie 50	2 tabletki po 50 mg	50-100 mg, do 300 mg/dzień w dawkach podzielonych, odstęp między dawkami ≥2 godziny	18,49
Frimig	2 tabletki po 100 mg		12,09
Triptagram	2 tabletki po 100 mg		19,09
Średnia cena opakowania sumatryptanu			16,56

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

Koszty utraty produktywności

[Redacted text block]

Tabela 34. [Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

Analizę wrażliwości wykonano poprzez zmianę następujących założeń i wartości:

- stóp dyskontowych zgodnie z wytycznymi AOTM;

[Redacted text block]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	tak	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	Tak	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Tak	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	tak	

Leczenie migreny przewlekłej

Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	tak	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	tak	
Czy określono perspektywę analizy?	tak	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	tak	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	tak	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	tak	
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	tak	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	tak	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	tak	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	tak	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	tak	

3.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna **spełnia zapisy Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań**, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Agencja przeprowadziła walidację zewnętrzną modelu poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu. Wartości wejściowe kalkulatora zgadzają się z wartościami znajdującymi się w analizie wnioskodawcy,. Kluczowe założenia przyjęte w modelu wnioskodawcy są prawidłowe.

Ograniczenia AOTM

Brak uwag.

3.5. Wyniki analizy ekonomicznej

3.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 36. [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]

Tabela 37. [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]

3.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 38. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 39. [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]

Leczenie migreny przewlekłej

[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]
[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]

3.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 40. [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]	[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]

Leczenie migreny przewlekłej

[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]

Tabela 41. [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]	[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]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

3.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

3.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy wpływu na budżet

4.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena obciążeń budżetowych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) związanych z finansowaniem ze środków publicznych toksyny botulinowej typu A (Botox®, Allergan) w profilaktyce migreny przewlekłej w ramach programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted text block]

Perspektywa

[Redacted]

Horyzont czasowy

[Redacted]

Kluczowe założenia

[Redacted]

Tabela 42. [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]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

Koszty

[Redacted]

Ograniczenia według wnioskodawcy

[Redacted]

Ograniczenia według analityka AOTM

4.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane niespójne z danymi otrzymanymi z NFZ
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	Nie dotyczy	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	Nie dotyczy	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	Nie wykonano obliczeń w wersji bez RSS. Nie wskazano dokładnie że proponowany RSS dotyczy wnioskowanego programu.

Leczenie migreny przewlekłej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

4.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

4.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej wg Wnioskodawcy

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek*	14,2 tys/rok
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	

* z uwzględnieniem czasu stosowania tj. 18,5 miesiąca

Tabela 45. Oszacowana liczba osób w Polsce ze wskazaniem podanym we wniosku wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Populacja
Prof. dr hab. n.med. Wojciech Kozubski Wojewódzki Konsultant w dziedzinie neurologii	biorąc pod uwagę ok. 2% częstość populacyjną a jednocześnie mierną zgłaszalność pacjentów z migreną przewlekłą do lekarzy rodzinnych i specjalistów oraz stopień konieczności ostryknięcia za pomocą toksyny botulinowej szacuję się, że w I-szym roku stosowania, ok. 1 000 pacjentów mogłoby skorzystać z tej formy refundowanej terapii; w następnych latach ilość pacjentów mogłaby być zwiększana
Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii	Szacuje się, że 10% osób w populacji ogólnej ma migrenowe bóle głowy, czyli w Polsce ok. 380 000 osób. W tej grupie migrena przewlekła występuje u 1-2 % chorych (3800 - 7 600). Uważam, że przyjęte w Programie kryteria kwalifikacji, w tym udokumentowane próby leczenia lekami przeciwpadaczkowymi i przeciwdepresyjnymi ogranicza potencjalna populację chorych do ok. 3000 osób.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS

Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text]

Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy minimalny. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS

Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy maksymalny. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS

Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – scenariusz podstawowy

[Redacted text]

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – scenariusze skrajne

4.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie wykonano obliczeń własnych

4.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted content]

5. [Redacted content]

[Redacted content]



6. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 52. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Ekspert	Uwagi	Komentarz AOTM
<p>Prof. dr hab. n.med. Wojciech Kozubski Wojewódzki Konsultant w dziedzinie neurologii</p>	<p>Kryteria kwalifikacji: udokumentowane 3 próby leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu- w opinii eksperta wystarczające były 2 próby leczenia terapeutycznego, każda obejmująca co najmniej,3 miesiące; warunkowane to jest niską ogólną skutecznością doustnego leczenia profilaktycznego w migrenie przewlekłej blokery receptora beta adrenergicznego są mało skuteczne jako leczenie profilaktyczne w migrenie przewlekłej - można z nich zrezygnować w próbie leczenia profilaktycznego</p>	
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Proponuję w kolumnie 3-ciej Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu w pkt 1 dopisać jako: 1.3 konsultacja psychiatryczna celem wykluczenia depresji. Nie ma zgodnie z definicją migrena przewlekła jest rozpoznawana w oparciu o zgłaszane przez pacjenta subiektywne dolegliwości. Leczenie nie powinno być powszechnie dostępne ze względu na bardzo subiektywny charakter.</p>	
<p>Opinia Narodowego Funduszu Zdrowia</p>	<p>Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co zdaniem Funduszu może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. Ponadto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. W oparciu o wskazania kliniczne powinno się stosować najmniejsze skuteczne dawki leku, zachowując możliwe najdłuższe odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, co należałoby doprecyzować w opisie programu. Weryfikacji należałoby poddać również panel badań diagnostycznych, który opiera się jedynie na wywiadzie lekarskim i badaniu fizykalnym.</p>	

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

8. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Dnia 13.01.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących instytucji: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), National Health and Medical Research Council (NHMRC), Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) oraz New Zealand Guidelines Group (NZGG) oraz innych instytucji zajmujących się problematyką związaną z wnioskowanym

wskazaniem. Ze względu na ograniczenia czasowe nie uwzględniano opracowań, dla których nie były dostępne abstrakty. Przy wyszukiwaniu uwzględniono ograniczenie językowe - ze względu na ograniczone umiejętności językowe nie było możliwości przeprowadzenia przeszukiwań we wszystkich źródłach informacji wskazywanych w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych Agencji, jak również nie było możliwości włączenia opracowań opublikowanych w języku innym niż angielski i polski.

8.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 53. Rekomendacje kliniczne

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2012	Toksyna botulinowa typu A w zapobieganiu bólu głowy u osób dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę	Toksyna botulinowa typu A jest zalecana jako opcja w profilaktyce bólów głowy u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną (definiowaną jako bóle głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, z których co najmniej 8 jest związanych z bólami migrenowymi). Rekomendacje NICE dotyczące zastosowania toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu, odnoszą się do pacjentów, którzy nie uzyskali rezultatów, po co najmniej trzech poprzednich terapiach farmakologicznych i są odpowiednio kontrolowani pod kątem nadużywania leków przeciwbólowych. Terapię preparatem Botox należy przerwać, jeśli bóle głowy pacjenta nie poprawiły po dwóch cyklach leczenia, lub jeśli dni z występującym bólem głowy zostały zredukowane do mniej niż 15 dni w miesiącu w okresie trzech kolejnych miesięcy.
2	Italian Society for the Study of Headaches 2012	Włoskie wytyczne dotyczące pierwotnych bólów głowy	Toksyna botulinowa jest rekomendowana w profilaktyce przewlekłej migreny (siła rekomendacji I). Toksyna botulinowa typu A wykazała skuteczność w otwartych badaniach u pacjentów z migreną. W przeprowadzonych RCT, toksyna botulinowa typu A (wstrzykiwana co 12 tygodni) dała statystycznie znaczące korzyści kliniczne w porównaniu z technologią alternatywną (Topiramatem). Dane świadczące o znacznej skuteczności toksyny botulinowej typu A uzyskano u pacjentów z przewlekłą migreną z lub bez objawów nadużywania leków. Koszty terapii toksyny botulinowej typu A są porównywalne z lekiem Topiramatem (100 mg) przez okres 3 miesięcy leczenia, a niższe niż Topiramatem przez okres 4 miesięcy.
3	European Federation of Neurological Societies (EFNS) 2009	Wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego migreny	W wytycznych EFNS brak jest zaleceń dla zastosowania toksyny botulinowej w profilaktyce przewlekłej migreny, jednakże autorzy zwrócili uwagę, że wyniki analizy post hoc w podgrupie pacjentów z przewlekłą migreną bez dalszego leczenia profilaktycznego, wykazały korzyści ze stosowania toksyny botulinowej A. To wskazanie jest obecnie oceniane w programie badawczym.
4	British Association for the Study of Headache (BASH) 2010	Wytyczne dla wszystkich pracowników służby zdrowia w diagnostyce i leczeniu migreny, bólu głowy typu napięciowego, klastrowego bólu głowy i polekowego bólu głowy	Toksyna botulinowa typu A jest licencjonowaną substancją stosowaną w profilaktyce bólu głowy u pacjentów, którzy cierpią z powodu tej dolegliwości więcej niż 15 dni w miesiącu, z których przez co najmniej osiem dni występują bóle migrenowe. Autorzy zaznaczają jednak, że w zgłoszonych badaniach klinicznych, różnica pomiędzy substancją aktywną a placebo była mała, jednak istotna statystycznie. BASH zaklasyfikował toksynę botulinową typu A do grupy leków stosowanych w profilaktyce migreny, ale z ograniczoną lub niepewną skutecznością.
5	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 2008	Diagnostyka i leczenie bólu głowy u dorosłych. Krajowe wytyczne kliniczne	Toksyna botulinowa <u>nie jest zalecana</u> w profilaktyce migreny.
6	Canadian Medical Association (CMA) 2010	Profilaktyka migrenowych bólów głowy	Istniejące dowody <u>nie potwierdzają skuteczności</u> toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny.

Leczenie migreny przewlekłej

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
7	Canadian Headache Society (CHS) 2012	Wytyczne dotyczące profilaktyki migreny	Canadian Headache Society w wytycznych poruszało głównie problem migreny epizodycznej, w której wnioskowana substancja nie znalazła rekomendowanego zastosowania, jednakże autorzy podkreślili <u>udowodnioną skuteczność toksyny botulinowej typu A w migrenie przewlekłej</u> .
8	European Headache Federation (EHF) we współpracy z Lifting The Burden 2007	Leczenie bólów głowy w podstawowej opiece zdrowotnej	Toksyna botulinowa typu A <u>nie jest zalecana w profilaktyce migreny</u> . Nie ma wystarczających dowodów na potwierdzenie skuteczności preparatu Botox w profilaktyce migreny.
9	American Headache Society (AHS)/American Academy of Neurology (AAN) 2012	Wytyczne dotyczące zapobiegania epizodycznej migrenie. Podsumowanie i porównanie ostatnich wytycznych praktyki klinicznej	W wytycznych brak jest rekomendacji dla toksyny botulinowej typu A jednakże autorzy wytycznych zaznaczyli fakt, iż wnioskowana substancja została zatwierdzona przez FDA w 2010 roku w leczeniu przewlekłej migreny.

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych dotyczących zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny u pacjentów nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów. Rekomendacje autorstwa NICE, Italian Society for the Study of Headaches, British Association for the Study of Headache i Canadian Headache Society reprezentowały pozytywne stanowisko odnośnie stosowania toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Canadian Medical Association i European Headache Federation wyraziły w swoich rekomendacjach negatywną opinię na temat skuteczności i zasadności stosowania toksyny botulinowej w przewlekłej migrenie. W rekomendacjach autorstwa European Federation of Neurological Societies i American Headache Society/American Academy of Neurology brak jest zaleceń odnośnie preparatu Botox we wnioskowanym wskazaniu, jednakże autorzy powołują się na badania świadczące o skuteczności toksyny botulinowej typu A we wspomnianym zastosowaniu. Dodatkowo, w rekomendacjach AHS/AAN jako istotny fakt, przedstawione jest pozytywne stanowisko FDA w kwestii zatwierdzenia preparatu Botox w leczeniu przewlekłej migreny w USA.

8.2. Rekomendacje refundacyjne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;

Leczenie migreny przewlekłej

- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence

Tabela 54 Informacje o stanie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox)

Lp.	Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja
1	PBAC (2013)	Toksyna botulinowa typu A (Botox) Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	Preparat Botox <u>jest rekomendowany</u> do włączenia na listę leków refundowanych przez Departament Zdrowia w Australii. Historia wniosku: W listopadzie 2011 i lipcu 2012 roku PBAC odrzucił zgłoszenie toksyny botulinowej typu A na listę PBS we wskazaniu: profilaktyka bólów głowy u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, którzy spełniają określone kryteria. Decyzja została wydana na podstawie niepewności dotyczących korzyści klinicznych i efektywności kosztowej. PBAC uznał, że kryteria odnoszące się do oceny bólu głowy są bardzo subiektywne i będzie istniało ryzyko stosowania toksyny botulinowej, pomimo nie spełnienia określonych kryteriów kontynuacji leczenia. <u>W lipcu 2013 roku, komisja PBAC zaakceptowała wniosek refundację preparatu Botox</u> we wskazaniu: Profilaktyka bólów głowy u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną, którzy spełniają następujące kryteria: 1. Pacjent doświadczał średnio 15 lub więcej dni w miesiącu z bólem głowy, w tym przez co najmniej 8 dni bólu migrenowego, przez okres co najmniej 6 miesięcy 2. Niewystarczająca odpowiedź, nietolerancja lub przeciwwskazania do co najmniej trzech leków profilaktycznych migreny.
2	NICE (2012)	Toksyna botulinowa typu A (Botox) Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	The National Institute for Health and Clinical Excellence <u>rekomenduje finansowanie przez NHS w Anglii i Walii, toksyny botulinowej typu A (Botox)</u> w zapobieganiu bólów głowy u dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłą migrenę.
3	SMC (2013)	Toksyna botulinowa typu A (Botox) Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	Toksyna botulinowa typu A (Botox) <u>nie jest zalecana</u> do stosowania w ramach NHS w Szkocji we wskazaniu: profilaktyka chronicznej migreny u dorosłych pacjentów. Decyzja została uzasadniona brakiem wystarczających klinicznych i ekonomicznych dowodów by uzyskać akceptację SMC.
4	The NHS North East Treatment Advisory Group (2011)	Toksyna botulinowa typu A (Botox) Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 j.	The NHS North East Treatment Advisory Group <u>nie zaleca</u> stosowania Botox w profilaktyce przewlekłej migreny. Zaniepokojenie organizacji wzbudziły wyniki skuteczności klinicznej leczenia i braki w zakresie danych opłacalności. Leczenie preparatem BOTOX® jest stosunkowo kosztowne w porównaniu z innymi terapiami przewlekłej migreny. Oprócz kosztów leków, koszty będą ponoszone w związku z obowiązkiem specjalistycznej opieki medycznej. Roczny koszt leczenia oszacowano na około £ 1,700 na pacjenta

Podsumowanie rekomendacji finansowych

Odnaleziono 4 rekomendacje finansowe. Wszystkie prezentowane rekomendacje finansowe dotyczyły zasadności objęcia refundacją preparatu Botox we wnioskowanym wskazaniu. Organizacje NICE i PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny. Z kolei The NHS North East Treatment Advisory Group i MSAC wydały negatywną opinię, uzasadniając ją brakiem wystarczających klinicznych i ekonomicznych dowodów.

8.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji**Tabela 55.** Rekomendacje kliniczne i refundacyjne - podsumowanie

Podsumowanie rekomendacji klinicznych

Leczenie migreny przewlekłej

Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna (+) /negatywna (-)
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	2012	Wielka Brytania	Toksyna botulinowa typu A jest zalecana jako opcja w profilaktyce bólów głowy u dorosłych pacjentów z przewlekłą migreną	+
Italian Society for the Study of Headaches	2012	Włochy	Toksyna botulinowa jest rekomendowana w profilaktyce przewlekłej migreny	+
European Federation of Neurological Societies (EFNS)	2009	Austria	U pacjentów z przewlekłą migreną bez dalszego leczenia profilaktycznego, wykazano korzyści ze stosowania toksyny botulinowej A.	bd
British Association for the Study of Headache (BASH)	2010	Wielka Brytania	Toksyna botulinowa typu A jest licencjonowaną substancją stosowaną w profilaktyce bólu głowy u pacjentów, którzy cierpią z powodu tej dolegliwości więcej niż 15 dni w miesiącu, z których przez co najmniej osiem dni występują bóle migrenowe.	+
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	2008	Szkocja	Toksyna botulinowa nie jest zalecana w profilaktyce migreny.	-
Canadian Medical Association (CMA)	2010	Kanada	Istniejące dowody nie potwierdzają skuteczności toksyny botulinowej typu A w profilaktyce migreny.	-
Canadian Headache Society (CHS)	2012	Kanada	Udowodniona skuteczność toksyny botulinowej typu A w migrenie przewlekłej	+
European Headache Federation (EHF) we współpracy z Lifting The Burden	2007	Holandia	Toksyna botulinowa typu A nie jest zalecana w profilaktyce migreny.	-
American Headache Society (AHS)/American Academy of Neurology (AAN)	2012	USA	Zatwierdzenie preparatu Botox przez FDA w 2010 roku w leczeniu przewlekłej migreny.	bd
Podsumowanie rekomendacji finansowych				
Organizacja	Rok	Kraj/region	Wskazanie	Pozytywna/negatywna
Toksyna botulinowa typu A (Botox)				
PBAC	2013	Australia	Preparat Botox <u>jest rekomendowany</u> do włączenia na listę leków refundowanych przez Departament Zdrowia w Australii.	+
NICE	2012	Anglia	NICE <u>rekomenduje zastosowanie toksyny botulinowej typu A (Botox)</u> w zapobieganiu bólów głowy u dorosłych pacjentów cierpiących na przewlekłą migrenę.	+
SMC	2013	Szkocja	Toksyna botulinowa typu A (Botox) <u>nie jest zalecana</u> do stosowania w ramach NHS w Szkocji we wskazaniu: profilaktyka chronicznej migreny u dorosłych pacjentów.	-
The NHS North East Treatment Advisory Group	2011	Anglia	The NHS North East Treatment Advisory Group <u>nie zaleca</u> stosowania Botox w profilaktyce przewlekłej migreny.	-

9. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków
Belgia	nie	nie	nie	nie
Czechy	nie	nie	nie	nie
Francja	nie	nie	nie	nie
Niemcy	nie	nie	nie	nie
Włochy	nie	nie	nie	nie
Hiszpania	nie	nie	nie	nie
Portugalia	nie	nie	nie	nie
Węgry	nie	nie	nie	nie
Irlandia	nie	nie	nie	nie
Wojna	nie	nie	nie	nie
Hiszpania	nie	nie	nie	nie
Włochy	nie	nie	nie	nie
Belgia	nie	nie	nie	nie
Francja	nie	nie	nie	nie
Niemcy	nie	nie	nie	nie
Włochy	nie	nie	nie	nie
Hiszpania	nie	nie	nie	nie
Portugalia	nie	nie	nie	nie
Węgry	nie	nie	nie	nie
Irlandia	nie	nie	nie	nie
Wojna	nie	nie	nie	nie
Hiszpania	nie	nie	nie	nie
Włochy	nie	nie	nie	nie
Belgia	nie	nie	nie	nie
Francja	nie	nie	nie	nie
Niemcy	nie	nie	nie	nie
Włochy	nie	nie	nie	nie
Hiszpania	nie	nie	nie	nie
Portugalia	nie	nie	nie	nie
Węgry	nie	nie	nie	nie
Irlandia	nie	nie	nie	nie
Wojna	nie	nie	nie	nie

Leczenie migreny przewlekłej

[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]

10. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 57. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Botox ((toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. n.med. Wojciech Kozubski Wojewódzki Konsultant w dziedzinie neurologii</p>	<p>toksyna botulinowa jest jedynym środkiem terapeutycznym zapewniającym trwały, istotny efekt</p>	<p>brak</p>	<p>ostrzyknięcia mięśni czepca i twarzoczaszki za pomocą toksyny botulinowej są jedyną - której skuteczność została wykazana w relevantnych badaniach farmakoklinicznych - techniką terapeutyczną skutecznie i trwale zwalczającą ból w incydentach migreny przewlekłej; inne stosowane techniki terapeutyczne przynoszą krótkotrwały i niepewny efekt; choroba ma zauważalny wydzźwięk społeczny</p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Aktualnie nie ma skutecznych metod leczenia osób z przewlekłą migreną. Toksyna botulinowa jest pierwszym produktem leczniczym, którego skuteczność została potwierdzona w randomizowanym podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym.</p>	<p>Rozpoznanie migreny przewlekłej oparte jest o zgłaszane przez pacjenta subiektywne dolegliwości. W polskim piśmiennictwie definicja migreny przewlekłej nie jest powszechnie znana, dlatego też przed postawieniem ostatecznego rozpoznania pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza, który ma doświadczenie w leczeniu chorych z migrenowymi bólami głowy. Konieczna jest również diagnostyka różnicowa, gdyż przewlekłe bóle głowy mogą być „maską depresji”.</p>	<p>Uważam, że Program leczenia migreny przewlekłej powinien być stosowany jedynie w ośrodkach, w których lekarze mają duże doświadczenie w leczeniu chorych z migreną. Przed włączeniem do Programu pacjenci powinni być skierowani na konsultację psychiatryczną celem wykluczenia współwystępowania depresji.</p>

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 13 listopada 2013 r. znak MZ-PLA-460-15149-260/BRB/13 dotyczy przygotowania na podstawie art. 35 ust 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji, w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)), proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 jednostek Allergan we wskazaniu: w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”.

Problem zdrowotny

Migrena jest przewlekłą chorobą neurologiczną manifestującą się napadami o charakterystycznej symptomatologii – epizodom bólów głowy towarzyszą objawy określone jako wegetatywne: nudności, wymioty, nadwrażliwość na czynniki zewnętrzne. Za nadmierną reaktywność neuronów, powodującą bóle migrenowe, odpowiadają czynniki genetyczne, jednak na ostateczną manifestację choroby wpływa również fenotyp. Zapadalność na tę chorobę w okresie roku wynosi około 13% i jest wyższa u kobiet. U pacjentów stwierdza się zwykle dysfunkcję neuropsychologiczną, a czasami dochodzi do wystąpienia przemijających neurologicznych objawów ogniskowych. W ostrej migrenie charakterystyczne objawy kliniczne są bardzo podobne, co jest warunkowane między mechanizmami leżącymi u ich podstawy. Wiele badań wskazuje na nadmierną reaktywność ośrodkowego układu nerwowego. Ze względu na znaczne nasilenie bólu oraz dolegliwości autonomicznych, napady migreny zazwyczaj wiążą się z przemijającą niesprawnością psychofizyczną, a w konsekwencji niezdolnością do pracy/nauki.

Alternatywne technologie medyczne

EFNS rekomenduje stosowanie topiramatu jako skutecznego preparatu stosowanego w profilaktyce migreny. ISSH rekomenduje leki przeciwpadaczkowe: Walproinian sodu i topiramat, które są lekami pierwszego wyboru w leczeniu częstych ataków migreny, przewlekłej migreny, z objawami i bez objawów nadużywania leków a także w przypadku współistniejącej padaczki. SIGN zaleca u pacjentów z przewlekłą i epizodyczną migreną, topiramat (50-200 mg/dzień) i gabapentyna (1200 -2400 mg/dzień) w celu zmniejszenia częstości i nasilenia bólu głowy.

Skuteczność kliniczna



Bezpieczeństwo stosowania

Leczenie migreny przewlekłej

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspert	Uwagi
<p>Prof. dr hab. n.med. Wojciech Kozubski Wojewódzki Konsultant w dziedzinie neurologii</p>	<p>Kryteria kwalifikacji: udokumentowane 3 próby leczenia profilaktycznego lekami o różnym działaniu - w opinii eksperta wystarczające były 2 próby leczenia terapeutycznego, każda obejmująca co najmniej 3 miesiące; warunkowane to jest niską ogólną skutecznością doustnego leczenia profilaktycznego w migrenie przewlekłej blokery receptora beta adrenergicznego są mało skuteczne jako leczenie profilaktyczne w migrenie przewlekłej - można z nich zrezygnować w próbie leczenia profilaktycznego</p>
<p>Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz Konsultant Krajowy w dziedzinie neurologii</p>	<p>Proponuję w kolumnie 3-ciej Badania diagnostyczne wykonywane w ramach Programu w pkt 1 dopisać jako: 1.3 konsultacja psychiatryczna celem wykluczenia depresji. Nie ma zgodnie z definicją migrena przewlekła jest rozpoznawana w oparciu o zgłaszane przez pacjenta subiektywne dolegliwości. Leczenie nie powinno być powszechnie dostępne ze względu na bardzo subiektywny charakter.</p>
<p>Opinia Narodowego Funduszu Zdrowia</p>	<p>Zaproponowane w opisie programu lekowego kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia preparatem Botox są nieprecyzyjnie zdefiniowane i nie prowadzą do ścisłego określenia docelowej populacji pacjentów, która mogłaby zostać objęta przedmiotowym leczeniem. Zaproponowane kryteria opierają się jedynie na subiektywnej ocenie chorego, co zdaniem Funduszu może prowadzić do braku kontroli nad liczbą pacjentów włączanych do terapii. Ponadto zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Botox, nie przeprowadzono odpowiednich badań dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. W oparciu o wskazania kliniczne powinno się stosować najmniejsze skuteczne dawki leku, zachowując możliwe najdłuższe odstępy pomiędzy kolejnymi wstrzyknięciami, co należałoby doprecyzować w opisie programu. Weryfikacji należałoby poddać również panel badań diagnostycznych, który opiera się jedynie na wywiadzie lekarskim i badaniu fizykalnym.</p>

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 9 rekomendacji klinicznych. Rekomendacje kliniczne autorstwa NICE, Italian Society for the Study of Headaches, British Association for the Study of Headache i Canadian Headache Society reprezentowały pozytywne stanowisko odnośnie stosowania toksyny botulinowej typu A we wnioskowanym wskazaniu. Natomiast Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Canadian Medical Association i European Headache Federation wyraziły w swoich rekomendacjach negatywną opinię na temat skuteczności i zasadności stosowania toksyny botulinowej w przewlekłej migrenie. W rekomendacjach autorstwa European Federation of Neurological Societies i American Headache Society/American Academy of Neurology brak jest zaleceń odnośnie preparatu Botox we wnioskowanym wskazaniu, jednakże autorzy powołują się na badania świadczące o skuteczności toksyny botulinowej typu A we wspomnianym zastosowaniu. Dodatkowo, w rekomendacjach AHS/AAN jako istotny fakt, przedstawione jest pozytywne stanowisko FDA w kwestii zatwierdzenia preparatu Botox w leczeniu przewlekłej migreny w USA.

Dodatkowo odnaleziono 4 rekomendacje finansowe. Organizacje NICE i PBAC wydały pozytywne rekomendacje dotyczące finansowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny. Z kolei The NHS North East Treatment Advisory Group i MSAC wydały negatywną opinię, uzasadniając ją brakiem wystarczających klinicznych i ekonomicznych dowodów.

Uwagi dodatkowe

Brak.

12. Źródła

Piśmiennictwo

NHS 2011	Botulinum toxin (Botox®) for chronic migraine
NICE 2012	Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine
PBAC 2011	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT- Botulinum toxin type A
PBAC 2012	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT- Botulinum toxin type A
PBAC 2013	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT- Botulinum toxin type A
SMC 2012	Botulinum toxin type A, 50 unit, 100 unit and 200 unit powder for solution for injection (Botox®)
AHS/AAN 2012	The 2012 AHS/AAN Guidelines for Prevention of Episodic Migraine: A Summary and Comparison With Other Recent Clinical Practice Guidelines
BASH 2010	Diagnosis and Management of Migraine Tension-Type Headache Cluster Headache Medication-Overuse Headache
CHS 2012	Canadian Headache Society Guideline for Migraine Prophylaxis
CMA 2010	Prophylaxis of migraine headache
EFNS 2009	EFNS guideline on the drug treatment of migraine – revised report of an EFNS task force
EHF 2007	Aids for management of common headache disorders in primary care
ICSH 2012	Italian guidelines for primary headaches: 2012 revised version
NICE 2012	Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine
SIGN 2008	Diagnosis and management of headache in adults
Łukasik M., Owecki M.K.	Współczesne zasady farmakoterapii migreny, Nowiny Lekarskie 2011, 80, 2, 116–125
Łukasik M., Owecki M.K.	Leczenie doraźne i profilaktyka napadów migreny, Neuropsychiatria i Neuropsychologia, 2012
Linde M.	Cephalea Headache Centre and Institute of Neuroscience and Physiology, Acta Neurologica Scandinavica 2006; 114: 71–83
Prusiński A.	Migrena – rozpoznanie i leczenie, Przew Lek, 2/2008, 21-31
	http://www.farmacjapraktyczna.pl/migrena-przyczyny-profilaktyka-i-leczenie,nauka,1921,35,1,1,pl
	http://www.farmacjapraktyczna.pl/migrena-przyczyny-profilaktyka-i-leczenie,nauka,1921,35,1,1,pl
	http://www.farmacjapraktyczna.pl/migrena-przyczyny-profilaktyka-i-leczenie,nauka,1921,35,1,1,pl

Leczenie migreny przewlekłej

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

Korespondencja

1	Korespondencja z MZ z dnia 13 listopada 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15149-260/BRB/13; 16 grudnia 2013 r. znak: MZ-PLR-460-14713-19/MS/13
2	Korespondencja z NFZ z dnia 02-01-2014 r. znak: DSOZ/2013/076/1547/W/35339/MJS
3	Korespondencja z Wnioskodawcą z dnia 10-01-2014 r. (korespondencja elektroniczna)
4	Korespondencja z KW Prof. dr hab. n.med. Wojciechem Kozubskim z dnia 26.11.2013 r.
5	Korespondencja z KK Prof. dr hab. Danuta Ryglewicz z dnia 13.12.2013 r.

13. Załączniki

Zal. 1	[REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa, 7 lipca 2013, Analiza ekonomiczna
Zal. 2	[REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza problemu decyzyjnego
Zal. 3	[REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza racjonalizacyjna
Zal. 4	[REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
Zal. 5	[REDACTED] Toksyna botulinowa typu A (Botox®) w profilaktyce przewlekłej migreny, HealthQuest Sp. z o.o. sp.k., Warszawa 2013, Analiza kliniczna
Zal. 6	Program lekowy
Zal. 7	ChPI Botox

14. Spis tabel

Tabela 1. Kryteria diagnostyczne migreny na podstawie Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society)	12
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego	15
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego	16
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	17
Tabela 5. Najważniejsze elementy zaakceptowanego przez MZ programu lekowego	17
Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	21
Tabela 7. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną toksyny botulinowej typu A w leczeniu przewlekłej migreny	22
Tabela 8. Kryteria selekcji badań wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy w I etapie prac	25
Tabela 9. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
Tabela 10. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	28

[Redacted content]

Tabela 30. Częstość występowania działań niepożądanych wg ChPL – Botox® 41

[Redacted] 43

[Redacted] 45

Tabela 33. Koszt leczenia epizodu bólu migrenowego tryptanami w zależności od stosowanego preparatu (na podstawie cen w aptece internetowej www.doz.pl stan na 08.05.2013) 46

Tabela 34. [Redacted] 47

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej 48

Tabela 36. [Redacted] 50

Tabela 37. [Redacted] 50

Tabela 38. [Redacted] 50

Tabela 39. [Redacted] 50

Tabela 40. [Redacted] 51

Tabela 41. [REDACTED]	52
Tabela 42. [REDACTED]	54
Tabela 43. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet	55
Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej wg Wnioskodawcy	56
Tabela 45. Oszacowana liczba osób w Polsce ze wskazaniem podanym we wniosku wg ekspertów klinicznych	56
Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS	56
Tabela 47. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS	56
Tabela 48. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy minimalny. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS	57
Tabela 49. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy maksymalny. Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych. Wariant z RSS	57
Tabela 50. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – scenariusz podstawowy	57
Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – scenariusze skrajne	58
Tabela 52. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego	59
Tabela 53. Rekomendacje kliniczne	60
Tabela 54. Informacje o stanie finansowania toksyny botulinowej typu A (Botox)	62
Tabela 55. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne - podsumowanie	62
Tabela 56. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA	64
Tabela 57. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania produktu leczniczego Botox ((toksyna botulinowa typu A 100 jednostek (900kD)) w ramach programu lekowego „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD 10: G43)”	66