

**Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®)
w profilaktyce przewlekłej migreny
Analiza problemu decyzyjnego**



Warszawa 2013

Autorzy raportu:

[REDACTED]

– HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

Adres do korespondencji:

[REDACTED]

[REDACTED]

HealthQuest Spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. k.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34, kontakt@healthquest.pl

Recenzja:

Opracowanie nierecenzowane

Zleceniodawca raportu/finansowanie projektu:

Allergan Sp. z o.o.

Aleje Jerozolimskie 94,

00-807 Warszawa

Przedstawiciel zleceniodawcy odpowiedzialny za kontakt w sprawie raportu:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Problem zdrowotny w niniejszej analizie dotyczy migreny przewlekłej, cechującej się występowaniem bólu głowy co najmniej 15-ście dni w miesiącu.

Technologią wnioskowaną w niniejszej analizie jest toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce migreny przewlekłej podawana domięśniowo w 31 (maksymalnie 39) ustalonych miejsc znajdujących się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi, w dawce maksymalnej od 155 do 195 jednostek.

SPIS TREŚCI

| | |
|---|-----------|
| SPIS TREŚCI | 5 |
| WYKAZ SKRÓTÓW | 8 |
| CEL ANALIZY | 9 |
| 1 Populacja - migrena i przewlekła migrana | 10 |
| 1.1 Definicja..... | 10 |
| 1.2 Epidemiologia..... | 10 |
| 1.3 Etiopatogeneza | 12 |
| 1.4 Obraz kliniczny | 12 |
| 1.5 Diagnostyka..... | 14 |
| 1.6 Przebieg kliniczny i rokowanie | 14 |
| 1.7 Profilaktyka migreny..... | 15 |
| 1.7.1 Profilaktyka przewlekłej migreny..... | 17 |
| 1.8 Wytyczne praktyki klinicznej..... | 19 |
| 1.8.1 Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies, EFNS</i>)..... | 19 |
| 1.8.2 Europejska Federacja Bólu Głowy (ang. <i>European Headache Federation, EHF</i>) we współpracy z członkami kampanii <i>Lifting The Burden: the Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide</i> | 19 |
| 1.8.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)..... | 19 |
| 1.8.4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) dla Szkockiej Służby Zdrowia (<i>National Health Service in Scotland</i>)..... | 20 |
| 1.8.5 Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne, SEN (esp. <i>Sociedad Española de Neurología</i>)..... | 20 |
| 1.8.6 Wytyczne <i>Institute for Clinical Systems Improvement (ICIS)</i> | 21 |
| 2 Interwencja – toksyna botulinowa typu A | 21 |
| 2.1 Mechanizm działania..... | 22 |
| 2.2 Wskazania..... | 23 |
| 2.3 Dawkowanie | 23 |
| 2.4 Przeciwwskazania | 27 |
| 2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania..... | 27 |

| | |
|---|---|
| 2.6 Działania niepożądane (dane na temat bezpieczeństwa z Charakterystyki Produktu Leczniczego) | 28 |
| 2.6.1 Informacje ogólne | 28 |
| 2.6.2 Działania niepożądane – częstość występowania w poszczególnych wskazaniach..... | 29 |
| 2.7 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A..... | 31 |
| 2.7.1 Porównanie interwencji w odnalezionych badaniach klinicznych | Błąd! Nie zdefiniowano zakładki. |
| 3 Komparatory | 41 |
| 4 Efekty zdrowotne..... | 43 |
| 5 Dotychczasowe finansowanie i rekomendacje AOTM..... | 44 |
| 6 Proponowana strategia analityczna wg PICO..... | 49 |
| ANEKS | 50 |
| 6.1 System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies, EFNS</i>) | 50 |
| 6.2 System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) ²⁶ | 56 |
| SPIS TABEL | 59 |
| SPIS RYCIN | 60 |
| PIŚMIENNICTWO..... | 61 |

WYKAZ SKRÓTÓW

| | |
|---------|---|
| EFNS | Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. <i>European Federation of Neurological Societies</i>) |
| EHF | Europejska Federacja Bólu Głowy (ang. <i>European Headache Federation</i>) |
| HTA | Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>) |
| ICHD-II | Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, druga edycja (ang. <i>The International Headache Classification, 2nd Edition</i>) |
| ICIS | ang. <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> |
| NHS | Państwowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (ang. <i>National Health Service</i>) |
| NICE | Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) |
| SEN | Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne (hiszp. <i>Sociedad Española de Neurología</i>) |
| SIGN | ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> |

CEL ANALIZY

Celem analizy jest przygotowanie strategii opracowania dokumentacji HTA dt. zastosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny, z uwzględnieniem dostępności dowodów naukowych.

W analizie problemu decyzyjnego opis zagadnień kontekstu klinicznego zostanie wykonany według schematu PICO¹:

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

¹ PICO – populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny (ang. *population, intervention, comparison, outcome*).

1 Populacja - migrena i przewlekła migrena

1.1 Definicja

Migrena to przewlekłe i naruszające sprawność zaburzenie nerwowo-naczyniowe, cechujące się nawracającymi atakami silnego bólu głowy z towarzyszącymi objawami autonomicznymi oraz – u części pacjentów – aurą z objawami neurologicznymi.¹ Jednym z powikłań migreny jest migrena przewlekła, charakteryzująca się występowaniem migrenowych bólów głowy co najmniej 15-ście dni w miesiącu, dłużej niż 3 miesiące.²

1.2 Epidemiologia

Migrena, wg danych WHO z 2004 roku, dotyka ok. 11% osób dorosłych na całym świecie, przy czym trzy razy częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn. U dzieci i osób w podeszłym wieku migrena występuje rzadziej.³ Analiza badań populacyjnych z ostatnich dziesięciu lat, czyli od czasu wprowadzenia drugiej edycji Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-II), wykazała roczną chorobowość migreny na świecie na poziomie 11,5%, chorobowość prawdopodobnej migreny na poziomie 7%, co daje łącznie 18,5%.⁴ Najwyższa roczna chorobowość migreny jest w Europie - 14,9%, co stanowi ponad ¼ pacjentów cierpiących na ból głowy w Europie na rok (Tab. 1). Migrena jest przyczyną 1,3% lat życia utraconych z powodu niepełnosprawności (YLDs, ang. *years of life lost to disability*) na świecie.⁵

Tab. 1

Średnia roczna chorobowość (%) migreny u osób dorosłych (18-65 lat) na podstawie badań populacyjnych wg regionów WHO (źródło: Atlas of headache disorders and resources in the world 2011).⁶

| | Afryka | Obszar obu Ameryk | Wschodnie wybrzeże Morza Śródziemnego | Europa | Południowo-wschodnia Azja | Zachodni Pacyfik |
|---|---------------|-------------------|---------------------------------------|---------------|---------------------------|------------------|
| Bóle głowy, łącznie | 21,6 (n=2) | 46,5 (n=1) | 78,8 (n=2) | 56,1 (n=8) | 63,9 (n=1) | 52,8 (n=4) |
| Migrena | 4,0 (n=2) | 10,6 (n=1) | 6,8 (n=2) | 14,9 (n=9) | 10,9 (n=1) | 10,4 (n=6) |
| n-liczba badań epidemiologicznych dla danego regionu WHO, składających się na przedstawione średnie | | | | | | |

Chorobowość przewlekłej migreny szacuje się na około 1,3-2,4%.^{7,8,9,10} Ilościowe badanie rynku przeprowadzone przez firmę Allergan, oceniło rozpowszechnienie przewlekłej migreny w Wielkiej Brytanii, Niemczech, Włoszech, Hiszpanii i Francji na ok. 1,3%

populacji (Tab. 2).¹¹ Nie odnaleziono wiarygodnych danych dotyczących zapadalności na migrenę przewlekłą w Europie i na Świecie.

Tab. 2

Chorobowość przewlekłej migreny (15 dni z bólem głowy z czego co najmniej 8 dni z migreną lub prawdopodobną migreną), dane firmy Allergan.

| Rynek | Chorobowość |
|-----------------------------|-------------|
| Wielka Brytania | 1.6% |
| Niemcy | 1.3% |
| Włochy | 1.6% |
| Hiszpania | 1.1% |
| Francja | 1.1% |
| Średnia z powyższych państw | 1.3% |

Przewlekłe bóle głowy, m.in. przewlekła migrena, są chorobami trwającymi całe życie, których wskaźniki chorobowości w populacji rosną aż do piątej dekady życia, a następnie nieznacznie maleją wraz z wiekiem.¹² Największe występowanie przewlekłej migreny obserwuje się u kobiet w wieku 29-40 lat i u mężczyzn w wieku 30-39 lat.^{12,13}

Nie odnaleziono dostępnych w literaturze naukowej współczynników rozpowszechnienia przewlekłej migreny oraz zapadalności na tę chorobę w Polsce. Jednakże odnaleziono jedno polskie badanie (Stępień 2003¹⁴) przeprowadzone celem poznania liczby chorych i struktury zachorowalności na migrenę. Powyższe badanie miało charakter badania ankietowego i wzięło w nim udział 2062 osób powyżej 15 roku życia. W grupie badanej na migrenę chorowało 177 osób, co wskazuje, że na schorzenie to cierpi blisko 8,5% Polaków powyżej 15 roku życia. Przeważającą większość chorych (75%) stanowiły kobiety. Rozpowszechnienie migreny różniło się w poszczególnych grupach wiekowych i wynosiło od 10% w grupie osób, które nie przekroczyły 29. roku życia, do 48% w grupie badanych powyżej 50. roku życia. W grupie osób w wieku 30-39 lat i 40-49 lat migrena występowała z częstością odpowiednio 18% i 24%. W badanej grupie Polaków napady migreny występowały najczęściej raz (27% chorych) lub dwa razy w miesiącu (również u 27% chorych). Co czwarta osoba cierpiąca na migrenę deklarowała, że napady pojawiają się częściej niż dwa razy w miesiącu. Natomiast u 21% badanych napady występowały raz na dwa miesiące lub rzadziej. Częstość napadów migrenowych była większa u kobiet niż u mężczyzn. Tylko 16% mężczyzn deklarowało, że ból pojawiał się u nich częściej niż raz w miesiącu, podczas gdy analogiczną opinię wyrażało 27% kobiet. Czas trwania napadu bólu u 64% badanych wynosił od 4 do 12 godzin. U 15% osób napad utrzymywał się od 12 do 24 godzin, a u 12% wydłużał się do 48 godzin. Natomiast 7% badanych deklarowało występowanie napadów trwających od 48 do 72 godzin, niekiedy trwających ponad 3 dni.

Powyższe badanie wykazało, że na migrenę w Polsce choruje blisko 8,5% ludności. Jednak jak zaznaczają sami autorzy, ankieta użyta w badaniu nie uwzględniała pacjentów, u których migrenowy ból głowy występuje obustronnie. Uwzględniając korektę wyniku badania, można przyjąć, że na migrenę cierpi ok. 10% polskiej populacji. Wartość ta jest nieco niższa niż odnotowana w Europie Zachodniej.¹⁴

1.3 Etiopatogeneza

Etiopatogeneza napadów migrenowych pozostaje wciąż niewyjaśniona, jakkolwiek poznano już jej wiele mechanizmów. Migrenę uważa się za chorobę uwarunkowaną genetycznie, związaną z nieprawidłowościami kanałów jonowych, w której wyraźną rolę odgrywają receptory serotoninowe, a zaburzenia w czasie napadów dotyczą pewnych ośrodków mózgowych (m.in. płat potyliczny, miejsce sinawe), naczyń głowy i ich unerwienia (układ trójdzielno-naczyniowy).¹⁵

Przyczyną migreny przewlekłej najprawdopodobniej jest zbiór różnych czynników fizjologicznych, anatomicznych i klinicznych. Dane wskazują, że przewlekła migrena może być związana z tymi samymi mechanizmami, które wywołują ataki migreny, jak na przykład rozszerzająca się depresja korowa - przyczyna migreny z aurą, lub z atakami w wyniku postępującego niszczenia istoty szarej środkowej.^{16,17} Osoby cierpiące na przewlekłą migrenę mogą doświadczać także nawracających stanów zapalnych, które uwrażliwiają nocyceptory czaszkowe, a następnie obniżają ich próg aktywacji i zwiększają zakres wrażliwości. Badania wskazują, że neurony centralne mogą być uwrażliwiane również podczas ataku migreny. W wyniku powtarzających się napadów migreny, zwiększona wrażliwość nocyceptorów czaszkowych może powodować trwałe zaburzenia neuromodulacji i postęp choroby.^{17,18}

1.4 Obraz kliniczny

Migrena cechuje się zmiennymi napadami bólów głowy, wśród których wyróżnia się dwa podstawowe rodzaje, napady bez aury i napady z aurą.¹

Migrena bez aury (wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy, ICHD-II) cechuje się nawracającymi bólami głowy, trwającymi od 4 do 72 godzin, które spełniają co najmniej dwa z kryteriów przedstawionych poniżej:

- jednostronne umiejscowienie,
- charakter pulsujący,
- umiarkowana lub duża intensywność bólu,
- nasilanie się bólu pod wpływem codziennej aktywności fizycznej (np. spacerowanie, wchodzenie po schodach) lub powodujące rezygnację z tej aktywności.²

Dodatkowo migrena bez aury wiąże się z wystąpieniem co najmniej jednych z poniższych objawów wegetatywnych:

- nudności i/lub wymioty,
- światłowstręt (fotofobia) i złe znoszenie hałasów (fonofobia).²

Drugi główny typ napadów, migrena z aurą, występuje u 1/3 osób z migreną i stanowi ok. 10% wszystkich napadów. Cechuje się atakami bólu głowy zaczynającymi się od aury tj. objawów neurologicznych, które rozwijają się stopniowo i ustępują w ciągu 60 minut. Formami aury mogą być: niedowidzenie połowicze, migocący rozszerzający się mroczek, jednostronna parestezja lub zaburzenia mowy o typie afatycznym. Pod względem pozostałych objawów migrena z aurą przypomina postać migreny bez aury.²

Napady migreny pojawiają się bez uchwytnej przyczyny lub mogą być powodowane przez różne czynniki, Tab. 3. Do głównych bodźców wywołujących napady migrenowe należą czynniki hormonalne, dietetyczne, psychiczne, fizyczne i środowiskowe, związane ze snem oraz różne leki.

Pod względem nasilenia napady migreny dzieli się na lekkie (zachowana zdolność wykonywania codziennych czynności, jednak w różnym stopniu ograniczona), umiarkowane (zdolność do pracy znacznie ograniczona, niekiedy zupełnie) i ciężkie (konieczność leżenia w łóżku, w zaciemnionym pokoju, w ciszy, unikanie wszelkich zapachów). Po ustąpieniu ataku mogą utrzymywać się przez wiele godzin niezbyt silne poboiewania głowy. Pomiędzy atakami migreny nie występują żadne dolegliwości.¹⁹

Tab. 3
Czynniki prowokujące napady migrenowe.1

| Czynniki | Wyszczególnienie |
|--------------------------------|---|
| hormonalne | miesiączka, jajczkowanie, doustne środki antykoncepcyjne, leczenie hormonami żeńskimi (m.in. terapia zastępcza okresu przekwitania) |
| dietetyczne | alkohol, glutaminian sodu, aspartam, czekolada, niektóre sery, pozostawanie na czczo |
| psychiczne | stres, stan odprężenia (weekend, wakacje), lęk, gniew, depresja |
| fizyczne i środowiskowe | silny blask, inne bodźce wzrokowe (tzw. migrena telewizyjna), zapachy, zmiany pogody, przebywanie na dużych wysokościach |
| związane ze snem | niedobór snu lub nadmiernie długi sen |
| leki | nitrogliceryna, histamina, rezerpina, hydralazyna, ranitydyna, estrogeny |
| inne | uraz głowy, wysiłek fizyczny, zmęczenie |

Migrena może się zmieniać w czasie pod względem częstości i intensywności napadów bólu. Eksperci zajmujący się bólami głowy opisują ten proces, jako przejścia pomiędzy czterema wyodrębnionymi stanami: brak migreny, migrena o niskiej częstości napadów bólu głowy (<10 napadów bólu głowy w miesiącu), migrena o dużej częstości napadów bólu głowy (od 10 do 14 napadów bólu głowy w miesiącu) i przewlekła migrena (co najmniej 15 napadów bólu głowy w miesiącu). Analiza wyników dwóch badań długookresowych wykazała, że odsetek chorych, u których migrena o małej lub dużej częstości napadów przekształca się w migrenę przewlekłą wynosi 2,5% na rok.²⁰

Kryteriami rozpoznania migreny przewlekłej wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-II) są bóle głowy o charakterze napięciowym i/lub migrenowym, występujące co najmniej 15 dni w miesiącu i przez ponad 3 miesiące. Bóle głowy nie mogą wynikać z nadużywania leków (ból głowy z odbicia), a także nie mogą być spowodowane innymi chorobami. Ponadto co najmniej 8 dni w miesiącu, przez okres nie krótszy niż 3 miesiące, bóle głowy powinny spełniać kryteria migreny bez aury dotyczące umiejscowienia i intensywności bólu i/lub być skutecznie leczone lub łagodzone tryptanami lub alkaloidami sporyszu zanim rozwiną się znamienne objawy. Migrena przewlekła może być zdiagnozowana tylko u pacjentów, u których wcześniej zdiagnozowano migrenę bez aury.²

1.5 Diagnostyka

Rozpoznanie migreny i przewlekłej migreny w typowych przypadkach opiera się przede wszystkim na wywiadzie, w którym ujawniają się znamienne napady oraz badaniu fizykalnym (internistycznym i neurologicznym). Kryteria rozpoznania chronicznej migreny wg Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ICHD-II) przedstawiono w rozdziale „Obraz kliniczny”.

1.6 Przebieg kliniczny i rokowanie

Migrena często zaczyna się w dzieciństwie lub wieku młodzieńczym, u większości pacjentów pierwszy napad migrenowy pojawia się przed 35. rokiem życia. Choroba ta ma charakter przewlekły, choć zdarzają się w jej przebiegu remisje (np. w czasie ciąży), czasami może ustąpić całkowicie. Występuje częściej u osób płci żeńskiej (3:1), nierzadko rodzinie.²¹ Nasilenie choroby może zmieniać się w ciągu życia. Napady pojawiają się z różną częstością, od pojedynczych w roku do kilku w miesiącu. Migrena nie stanowi zagrożenia dla życia ani nie powoduje inwalidztwa, niemniej wpływa ujemnie na jakość życia oraz zmniejsza zdolność do pracy. Obecny stan wiedzy nie pozwala na wyleczenie migreny, ale umożliwia jej opanowanie.¹⁹

1.7 Profilaktyka migreny

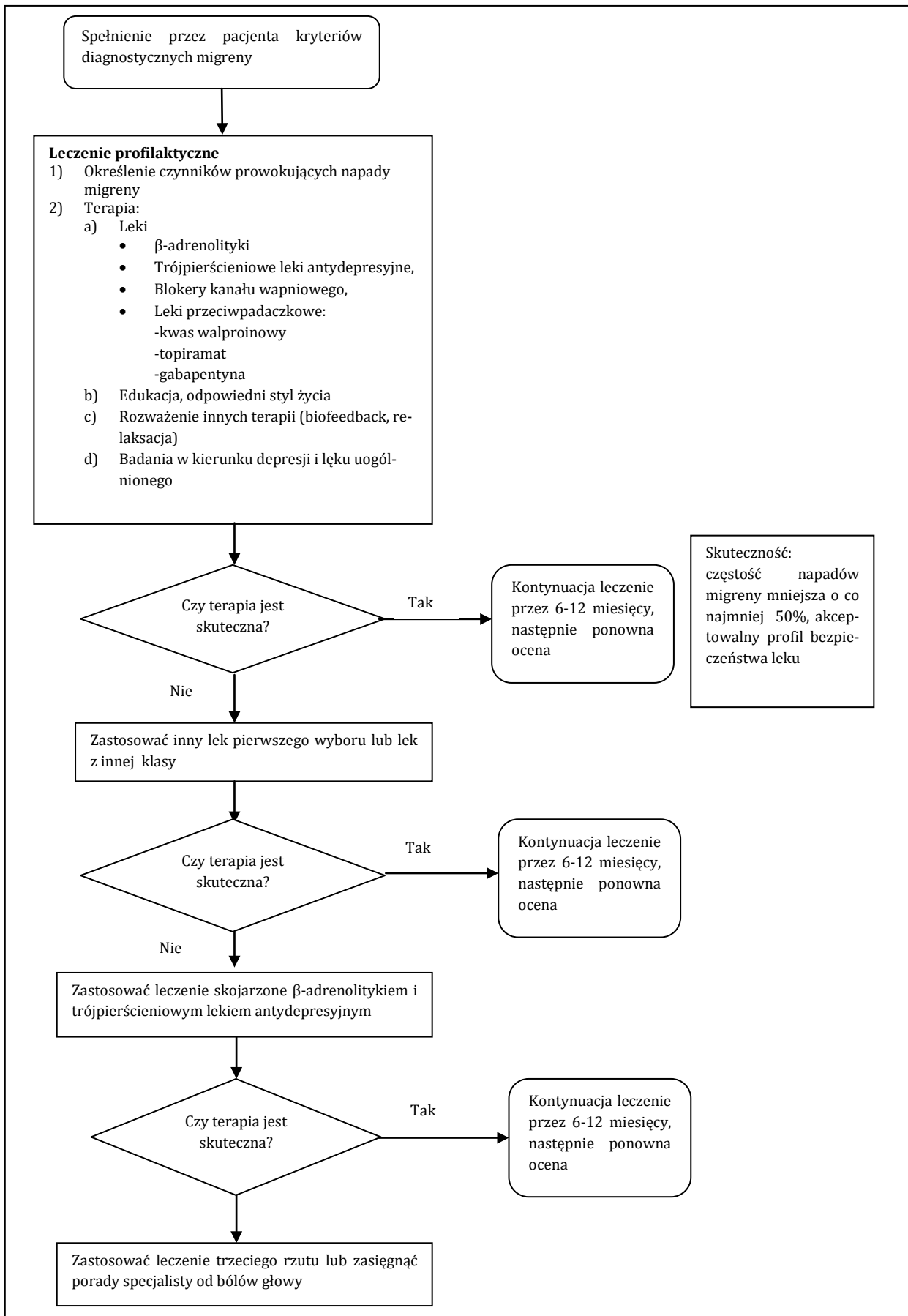
Leczenie profilaktyczne migreny należy rozważyć, jeśli napady bólu głowy znacząco pogarszają jakość życia oraz poważnie utrudniają wypełnianie obowiązków zawodowych, a także występują z częstością co najmniej 2 razy na miesiąc, nie ustępują pod wpływem leczenia doraźnego oraz współistnieją z trwającą bardzo długo lub uciążliwą aurą.²⁷

Głównym celem profilaktyki migreny jest zmniejszenie częstości, czasu trwania i intensywności ataków, zwiększenie efektu leczenia doraźnego oraz ograniczenie niepełnosprawności podczas napadów bólu.

W profilaktyce migreny stosuje się przeważnie terapię jednym lekiem. Wybór leku powinien być poprzedzony analizą profilu bezpieczeństwa preparatów oraz ryzyka interakcji z innymi lekami, a także ustaleniem współwystępujących chorób.³³ Nie ma wiarygodnych wskazań od jakiego leku lub jakiej grupy leków należy rozpocząć leczenie zapobiegawcze. Najczęściej stosowane i zalecane leki w profilaktyce migreny to: β -adrenolityki (np.: propranolol, metoprolol, bisoprolol), blokery kanału wapniowego (np.: flunaryzyna, werapamil), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata, gabapentyna) oraz leki antydepresyjne (np.: amitryptylina, wenlafaksyna).

Leczenie zapobiegawcze migreny najlepiej rozpocząć od małej dawki leku (zgodnie z zakresem terapeutycznym) i stopniowo zwiększać dawkę, obserwując czy nie występują działania niepożądane. Nie należy zbyt wcześnie zaprzestawać przyjmowania leków, które nie wykazują skuteczności, ponieważ minimalny okres do zaobserwowania i osiągnięcia skuteczności to 2-3 miesiące. Czas stosowania leczenia profilaktycznego nie jest określony. Przyjmuje się, że skuteczną terapię należy kontynuować średnio 6-12 miesięcy, a następnie powoli odstawić lek. Zwykle obserwuje się tzw. *after effect*, tzn. utrzymywanie się poprawy na tym samym poziomie przez pewien czas mimo odstawiania leku. Efekt ten trwa czasami kilka miesięcy.¹⁹ Profilaktykę migreny uważa się za skuteczną, jeżeli liczba epizodów migreny w miesiącu zmniejszyła się co najmniej o 50% i efekt utrzymał się nie krócej niż 3 miesiące. Poniżej przedstawiono schemat leczenia profilaktycznego migreny zgodnie z wytycznymi ICIS.

Ryc. 1 Algorytm profilaktycznego leczenia migreny wg wytycznych amerykańskiej organizacji ICIS z 2013 roku.³³



1.7.1 Profilaktyka przewlekłej migreny

Profilaktyka przewlekłej migreny jest złożona. Większość pacjentów z przewlekłą migreną nadużywa leków przeciwbólowych, co niesie ze sobą ryzyko wystąpienia polekowych bólów głowy. Zgodnie z wytycznymi Hiszpańskiego Towarzystwa Neurologicznego profilaktyka chronicznej migreny musi obejmować:

1. odstawienie leków doraźnych – pochodnych alkaloidów sporyszu;
2. przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych cyklicznie, nie dłużej niż przez 2-3 tygodnie i stosowanie, jako głównych leków przeciwbólowych, tryptanów w najniższych dawkach;
3. rozpoczęcie leczenia profilaktycznego.²²

U większości pacjentów samo odstawienie lub ograniczenie przyjmowania leków przeciwbólowych nie skutkuje zmniejszeniem częstości występowania bólów głowy. Lekami rekomendowanymi w profilaktyce przewlekłej migreny są: topiramata i gabapentyna, a w przypadku ich nieskuteczności leczenie skojarzone amitryptyliną (20-25 mg na noc) i nadololem (60-80 mg rano) lub innym β -adrenolitykiem. Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana, jeśli pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie co najmniej trzema poprzednimi lekami i jeśli jest kontrolowany pod kątem nadużywania leków przeciwbólowych. Ponadto NICE wskazał na możliwość zastosowania w szczególnych przypadkach odpornej na leczenie migreny przewlekłej stymulacji nerwu potylicznego (technologia nier refundowana w Polsce).

Oprócz toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) nie ma leków przeznaczonych w szczególności do leczenia profilaktycznego przewlekłej migreny. Niewiele substancji czynnych było ocenianych w tym wskazaniu. Dane dotyczące skuteczności topiramatu, kwasu walproinowego, gabapentyny, fluoksetyny, wenlafaksyny i tizanidyny w profilaktyce chronicznej migreny są bardzo ograniczone. Badania kliniczne powyższych leków przeprowadzono z udziałem małej grupy chorych na przewlekłą migrenę, często z różnymi kryteriami diagnostycznymi choroby (Diener 2007²³, Fontebasso 2007¹⁸, Nadin 2005²⁴, Silberstein 2008b²⁵).¹¹

W tabeli poniżej przedstawiono rekomendowane leki w profilaktyce chronicznej migreny oraz zalecenia dotyczące toksyny botulinowej typu A z wytycznych praktyki klinicznej włączonych do raportu.

Tab. 4
Zestawienie rekomendacji dotyczących leczenia profilaktycznego przewlekłej migreny oraz stosowania toksyny botulinowej typu A w tym wskazaniu.

| Towarzystwo/Organizacja | Zalecenia dotyczące toksyny botulinowej typu A | Leki rekomendowane w profilaktyce przewlekłej migreny |
|---|---|---|
| Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych, EFNS (2009 r.) | brak zaleceń | topiramát |
| Europejska Federacja Bólu Głowy, EHF we współpracy z członkami kampanii <i>Lifting The Burden</i> (2007 r.) | Toksyna botulinowa nie jest rekomendowana w profilaktyce migreny. | Brak szczegółowych wytycznych profilaktyki przewlekłej migreny. |
| National Institute for Health and Care Excellence, NICE (2012 r. i 2013 r.) | Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana w profilaktyce przewlekłej migreny u pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi na leczenie co najmniej trzema poprzednimi lekami i są kontrolowani pod kątem nadużywania leków przeciwbólowych. | Brak szczegółowych wytycznych profilaktyki przewlekłej migreny, oprócz zaleceń dt. stosowania toksyny botulinowej typu A oraz wskazania możliwości zastosowania stymulacji nerwu potylicznego w opornej na leczenie migrenie przewlekłej. |
| Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN (2008 r.) | Toksyna botulinowa nie jest rekomendowana w profilaktyce migreny. | topiramát, gabapentyna |
| Institute for Clinical Systems Improvement, ICIS (2013 r.) | Toksyna botulinowa typu A nie została wzięta pod uwagę przy tworzeniu zaleceń terapeutycznych ICIS w profilaktyce migreny, ze względu na niestosowanie tego leku w praktyce klinicznej w momencie tworzenia wytycznych. Jednakże autorzy wytycznych podkreślili, że toksyna botulinowa została zatwierdzona przez FDA do leczenia pacjentów z przewlekłą migreną. | Brak szczegółowych wytycznych profilaktyki przewlekłej migreny. |
| Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne, SEN (2007 r.) | Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana w profilaktyce przewlekłej migreny, co 3-6 miesięcy, gdy inne terapie zawiodą. | topiramát, amitryptylina w skojarzeniu z nadololem lub innym β -adrenolitykiem, toksyna botulinowa typu A jako terapia wspomagająca |

1.8 Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad postępowania terapeutycznego w profilaktyce przewlekłej migreny przeszukano bazę MEDLINE oraz strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Poniżej przedstawiono odnalezione zalecenia dotyczące profilaktyki migreny przewlekłej, natomiast wytyczne leczenia profilaktycznego migreny zestawiono w aneksie 5.1.1. Należy zaznaczyć, że toksyna botulinowa typ A została zarejestrowana przez FDA w profilaktyce przewlekłej migreny w październiku 2010 roku²⁶ stąd wytyczne opublikowane przed tą datą mogą nie uwzględniać toksyny botulinowej w tym wskazaniu.

1.8.1 Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies, EFNS*)²⁷

W wytycznych Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych, EFNS z 2009 roku, nie odnaleziono szczegółowych zaleceń postępowania w profilaktyce przewlekłej migreny. Jedyna wzmianka o chronicznej migrenie dotyczyła potwierdzonej skuteczności topiramatu w tym wskazaniu.

1.8.2 Europejska Federacja Bólu Głowy (ang. *European Headache Federation, EHF*) we współpracy z członkami kampanii *Lifting The Burden: the Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide*²⁸

Kampania *Lifting The Burden: the Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide* to program na rzecz osób z bólem głowy prowadzony pod auspicjami Światowej Organizacji Zdrowia. Eksperti od bólu głowy biorący udział w kampanii we współpracy z członkami Europejskiej Federacji Bólu Głowy, na podstawie wytycznych obowiązujących w Europie, sformułowali własne zalecenia terapeutyczne dotyczące leczenia i profilaktyki bólów głowy opublikowane w 2007 roku. Wytyczne nie poruszają tematu leczenia profilaktycznego przewlekłej migreny.

1.8.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

NICE w 2012 roku opublikował dwa dokumenty stanowiące zalecenia postępowania terapeutycznego w bólach głowy. Pierwsze wytyczne dotyczą diagnostyki i leczenia różnych typów bólów głowy, jednak nie poruszają tematu profilaktyki przewlekłej migreny.²⁹ Drugie wytyczne dotyczą stosowania toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.³⁰ Zgodnie z powyższym dokumentem NICE rekomenduje stosowanie toksyny botulinowej typu A w profilaktyce bólów głowy u dorosłych pacjentów, u których bóle głowy występują co najmniej 15 dni w miesiącu, z czego przez 8 dni występują migreny. Toksynę botulinową można zastosować, jeśli pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie co najmniej trzema poprzednimi terapiami profilaktycznymi i jeśli jest kontrolowany pod kątem nadużywania leków przeciwbólowych. Terapię stosowaną zgodnie z powyższym schematem należy przerwać, jeśli pacjent nie uzyskał wystarczająco

jącej odpowiedzi na leczenie (definiowanej jako mniejsza niż 30% redukcja dni z bólem głowy w miesiącu po dwóch cyklach leczenia) lub stan cofnął się do epizodycznej migreny (definiowanej jako mniej niż 15 dni z bólem głowy na miesiąc) na trzy kolejne miesiące.

Ponadto w kwietniu 2013 roku NICE opublikował wytyczne dotyczące zastosowania stymulacji nerwu potylicznego w opornej na leczenie migrenie przewlekłej. W dokumencie podkreślono, że mimo wykazanej skuteczności terapii w krótkim okresie, brak jest wyników długoterminowych. Ponadto w odniesieniu do bezpieczeństwa istnieje ryzyko wystąpienia powikłań wymagających dalszej oceny. Stąd terapia ta może być stosowana w Wielkiej Brytanii tylko w szczególnych przypadkach.³¹

1.8.4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) dla Szkockiej Służby Zdrowia (*National Health Service in Scotland*)³²

Wytyczne SIGN z 2008 roku w profilaktyce przewlekłej migreny rekomendują stosowanie topiramatu (siła zaleceń A) i gabapentyny (siła zaleceń C). Siłę rekomendacji określono zgodnie z kryteriami SIGN (aneks 5.3).

1.8.5 Hiszpańskie Towarzystwo Neurologiczne, SEN (esp. *Sociedad Española de Neurología*)²²

Zgodnie z wytycznymi Hiszpańskiego Towarzystwa Neurologicznego, SEN (esp. *Sociedad Española de Neurología*) z 2007 roku profilaktyka chronicznej migreny musi obejmować:

1. odstawienie leków doraźnych – pochodnych alkaloidów sporyszu,
2. przyjmowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych cyklicznie, nie dłużej niż przez 2-3 tygodnie i stosowanie, jako głównych leków przeciwbólowych, tryptanów w najniższych dawkach,
3. rozpoczęcie leczenia profilaktycznego (poziom III).

Lekiem pierwszego rzutu w profilaktyce przewlekłej migreny, jedynym o potwierdzonej skuteczności, jest topiramate (poziom II). W przypadku nietolerancji topiramatu wytyczne zalecają leczenie skojarzone amitryptyliną (20-25 mg na noc) i nadololem (60-80 mg rano) lub innym β -adrenolitykiem (poziom III). Jako terapię wspomagającą u niektórych pacjentów można zastosować iniekcje z toksyny botulinowej typu A (poziom II).

Tab. 5
Poziomy dowodów przyjęte w wytycznych Hiszpańskiego Towarzystwa Neurologicznego, SEN.

| Poziom dowodów | Opis |
|----------------|---|
| Poziom I | metaanalizy i poprawnie przeprowadzone przeglądy systematyczne kontrolowanych badań klinicznych |
| Poziom II | kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji (kohortowe, kliniczno-kontrolne) |
| Poziom III | badania kliniczne przeprowadzone bez grupy kontrolnej, opinie ekspertów |

1.8.6 Wytyczne *Institute for Clinical Systems Improvement (ICIS)*³³

W wytycznych ICIS z 2013 roku, nie odnaleziono szczegółowych zaleceń postępowania terapeutycznego w profilaktyce przewlekłej migreny. Toksyna botulinowa typu A nie została wzięta pod uwagę przy tworzeniu rekomendacji ICIS, ze względu na niestosowanie tego leku w praktyce klinicznej w momencie przygotowywania wytycznych. Jednakże autorzy wytycznych podkreślili, że toksyna botulinowa typu A została zatwierdzona przez FDA do leczenia profilaktycznego przewlekłej migreny.

2 Interwencja – toksyna botulinowa typu A

| | |
|--|--|
| Nazwa międzynarodowa (INN): | Toksyna botulinowa typu A |
| Opatentowana nazwa handlowa: | BOTOX® |
| Grupa farmakoterapeutyczna: kod ATC | Preparaty zwiotczające mięśnie, o działaniu obwodowym: M03A X01, Inne leki dermatologiczne: D11AX |
| Postać | Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań |
| Dawka | 50, 100 i 200 jednostek |
| Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: | 17064, R/ 6748, 19591 |
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: | 09.07.1996 |
| Data przedłużenia pozwolenia: | 22.07.2008 |
| Podmiot odpowiedzialny: | Allergan Pharmaceuticals Ireland Castlebar Road Westport, County Mayo, Irlandia |

2.1 Mechanizm działania

Toksyna botulinowa typu A to egzotoksyna wytwarzana przez laseczki *Clostridium botulinum*. Mechanizm jej działania polega na hamowaniu uwalniania acetylocholinę z presynaptycznych zakończeń nerwów poprzez rozszczepianie struktury SNAP-25 (*synaptosomal protein*). SNAP-25 to białko konieczne do skutecznego łączenia i uwalniania form acetylocholinę z pęcherzyków znajdujących się w zakończeniach nerwów.

Po wstrzyknięciu toksyny, następuje szybkie wiązanie ze specyficznymi powierzchniowymi receptorami komórkowymi o wysokim powinowactwie do toksyny. Następnie toksyna jest przenoszona poprzez błonę komórkową z udziałem receptorów pośredniczących. Ostatecznie uwalniana jest do cytozolu. Procesowi temu towarzyszy postępujące hamowanie uwalniania acetylocholinę, neurotransmitera zakończeń nerwowych, w obrębie połączeń nerwowo-mięśniowych, czego rezultatem jest rozkurcz i rozluźnienie mięśnia. Efekt kliniczny widoczny jest po 2-3 dniach, maks. działanie uzyskuje się w 5.-6. tygodniu od wstrzyknięcia. Po 12 tyg. następuje ponowne tworzenie połączenia pomiędzy zakończeniami nerwowymi a płytką mięśniową i działanie toksyny ustępuje.

W przypadku przewlekłej migreny działanie toksyny botulinowej polega na blokowaniu uwalniania neuroprzekaźników 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.

2.2 Wskazania

Wskazaniami do stosowania toksyny botulinowej typu A są:

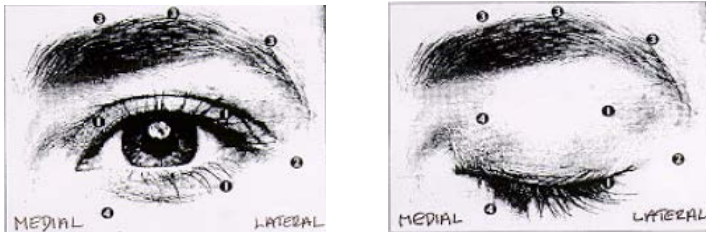
1. kurcz powiek (blefarospazm), połowiczny kurcz twarzy i związane z nim ogniskowe dystonie;
2. idiopatyczny kręcz karku (dystonia szyjna);
3. ogniskowe przykurcze (spastyczność):
 - związane z dynamiczną deformacją stopy końsko-szpotawej spowodowanej spastycznością (przykurczami) u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, w wieku dwóch lat i starszych,
 - nadgaraska i dłoni u pacjentów dorosłych po udarze;
4. leczenie zmarszczek gładziny czoła spowodowanych nadmiernym kurczeniem się mięśnia marszczącego brwi oraz mięśnia podłużnego nosa;
5. uporczywa, ciężka, pierwotna nadpotliwość pach, przeszkadzająca w codziennych czynnościach i oporna na leczenie miejscowe;
6. profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (bóle głowy występujące 15 dni w miesiącu lub częściej).³⁴

Ponadto preparat BOTOX w dawce 200 jednostek jest wskazany w nietrzymaniu 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.

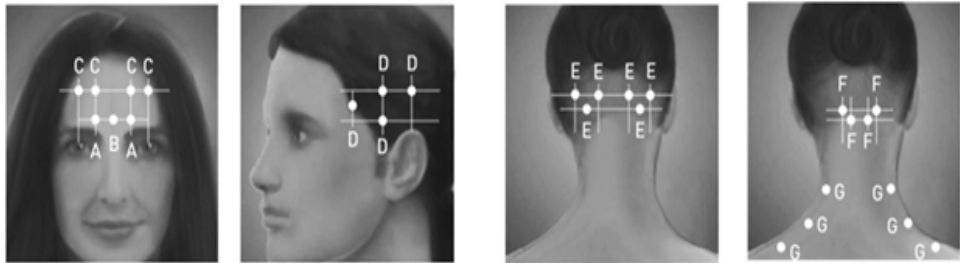
2.3 Dawkowanie

Dawkowanie preparatu BOTOX® w zależności od wskazania przedstawiono w Tab. 6. Zalecane dawki nie są równoważne z dawkami innych preparatów toksyny botulinowej typu A.³⁵

Tab. 6
Dawkowanie i miejsca iniekcji toksyny botulinowej typu A BOTOX® w poszczególnych wskazaniach.³⁴

| Wskazanie | Dawkowanie |
|--|---|
| <p>Kurcz powiek/ Połowiczny kurcz twarzy</p> | <p>Preparat BOTOX® należy wstrzykiwać igłą o rozmiarze 27-30Ga. Zalecana dawka początkowa wynosi 1,25-2,5 j. (0,05-0,1 ml w każde miejsce). Wstrzyknięcia preparatu wykonuje się w część przyśrodkową i boczną mięśnia okrężnego oka powieki górnej i część boczną mięśnia okrężnego oka w obrębie powieki dolnej. Jeśli skurcze wpływają na zdolność widzenia, dodatkowymi miejscami wstrzyknięć mogą być okolica brwi i mięśni górnej części twarzy. Zazwyczaj pierwszy rezultat działania toksyny zauważalny jest w ciągu trzech dni, zaś maksymalny efekt uzyskuje się w ciągu tygodnia lub dwóch po wstrzyknięciu. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez około 3 miesiące, następnie leczenie można powtórzyć. Podczas kolejnej sesji leczenia dawka preparatu BOTOX® może być zwiększona do dwóch razy jeśli efekt leczenia początkowego był niewystarczający (utrzymywał się krócej niż 2 miesiące). Jednakże korzyści z zastosowania więcej niż 5 j. podczas wstrzyknięcia w jedno miejsce wydają się niewielkie. Dawka początkowa nie powinna przekraczać 25 j. na jedno oko. Zazwyczaj nie uzyskuje się większej skuteczności przez podanie toksyny częściej, niż co trzy tygodnie. Dawka maksymalna wynosi 100j./12 tyg.</p> <div data-bbox="443 969 1152 1200" style="text-align: center;">  </div> <p>W przypadku połowicznego kurczu twarzy lub zaburzeń nerwu VII dawkowanie takie jak w przypadku jednostronnego kurczu powiek, z dodatkowymi wstrzyknięciami w inne zaatakowane mięśnie twarzy zgodnie z wymaganiami.</p> |
| <p>Dystonia szyjna</p> | <p>Dawkę preparatu BOTOX® dobiera się indywidualnie w zależności od masy mięśnia, stopnia hipertrofii lub atrofii i podaje do mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego, mięśnia dźwigacza łopatki, mięśnia pochyłego przedniego, mięśnia płatowego głowy, mięśnia czworobocznego. raze konieczności leczenia mogą być podane również inne mięśnie odpowiedzialne za kontrolę pozycji głowy. Do powierzchownych mięśni używa się igieł o rozmiarze 25, 27 lub 30Ga, a do mięśni głębszych 22Ga. Optymalna liczba miejsc wstrzyknięć zależy od wielkości mięśnia. Nie należy podawać więcej niż 50 j. w jedno miejsce, a także więcej niż 100 j. w mięsień mostkowo-obojczykowo-sutkowy. Maksymalna dawka na początku terapii nie powinna przekraczać 200 j., a następnie 300 j. podanych podczas jednego zabiegu. Kliniczna poprawa zauważalna jest zazwyczaj w ciągu dwóch pierwszych tygodni po wstrzyknięciu preparatu. Pełen efekt terapeutyczny widoczny jest po około 6 tyg. i utrzymuje się przez około 12 tyg. Leczenie można powtórzyć po co najmniej 10 tyg.</p> |

| Wskazanie | Dawkowanie |
|---|---|
| <p>Dynamiczna stopa końska spowodowana spastycznością u dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym</p> | <p>Wstrzyknięcia preparatu BOTOX® wykonuje się igłami o rozmiarze 23-26Ga. Produkt podaje się w dwa miejsca, do bocznej i przyśrodkowej głowy mięśnia brzuchatego łydki lub łydek. U dzieci z porażeniem jednostronnym całkowita dawka wynosi 4 j./kg m.c. przy podaniu do dotkniętej spastycznością kończyny. U dzieci z porażeniem obustronnym całkowita dawka wynosi 6 j./kg m.c., podana po podzieleniu w obydwie kończyny. Dawka maksymalna wynosi 200 jednostek. Kliniczna poprawa następuje zazwyczaj w ciągu dwóch tygodni po wstrzyknięciu produktu. Kolejne dawki powinny być podane po ustąpieniu poprawy klinicznej, jednak nie wcześniej niż po 2 miesiącach. Możliwa jest zmiana schematu dawkowania, tak aby uzyskać co najmniej 6-miesięczne przerwy pomiędzy zabiegami.</p> |
| <p>Spastyczność kończyny górnej po udarze mózgu</p> | <p>Wstrzyknięcia preparatu BOTOX® do mięśni powierzchniowych wykonuje się igłami o rozmiarze 25, 27 lub 30Ga, w przypadku głębszych mięśni wybiera się dłuższe igły. Dawka i liczba miejsc podań powinna być ustalona indywidualnie w zależności od wielkości, liczby i lokalizacji zajętych mięśni, stopnia spastyczności, miejscowego osłabienia siły mięśniowej oraz odpowiedzi pacjenta na wcześniejsze leczenie. Podczas badań klinicznych III fazy stosowano dawkę: 15-50 j. podawaną do mięśnia zginacza głębokiego palców dłoni, zginacza powierzchownego palców dłoni oraz zginacza łokciowego nadgarstka, 15-60j. podawaną do mięśnia zginacza promieniowego nadgarstka oraz 20 j. wstrzykiwaną do mięśnia przywodziciela kciuka i zginacza długiego kciuka. Łączna dawka w badaniach klinicznych wynosiła od 200 do 240 jednostek. Kolejne wstrzyknięcia preparatu następowały po 12-16 tyg., gdy napięcie mięśniowe ulegało zmniejszeniu.</p> |
| <p>Pierwotna, nadmierna potliwość pach, niereagująca na leczenie miejscowe</p> | <p>Preparat BOTOX® (100j./4ml) wstrzykuje się igłą o rozmiarze 30Ga. Na każdą pachę stosuje się 50 j. preparatu podawanego podskórnie w równo rozmieszczone punkty (w odległości 1-2 cm). Kliniczną poprawę obserwuje się w ciągu pierwszego tygodnia po podaniu preparatu. Leczenie można powtórzyć, gdy słabnie efekt poprzednich iniekcji, zabiegi nie powinny być stosowane częściej niż co 16 tyg.</p> |
| <p>Leczenie zmarszczek gładzizny czoła</p> | <p>Preparat BOTOX® w dawce 4 j. (0,1 ml) wstrzykuje się 2 razy do każdego z mięśni marszczących brwi i 1 raz do mięśnia podłużnego nosa igłą o rozmiarze 30 Ga. Dawka całkowita wynosi 20 j. Wstrzyknięcia w przyśrodkowe części mięśni marszczących brwi powinny być wykonane co najmniej 1 cm powyżej części kostnych brzegu nadoczołowego. Poprawa w zakresie wyglądu linii gładzizny czoła zwykle jest zauważalna w ciągu tygodnia po iniekcji. Efekt terapeutyczny utrzymuje się przez 4 miesiące.</p> |

| Wskazanie | Dawkowanie | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|--|---------------------------|--------------------------------|-------------------|------------------|---------------------------|------------------|--------------------|-----------------|----------------------|---------------------------------------|---------------------|--|------------------------|--|---|------------------|---------------------------|--|
| <p>Przewlekła migrena</p> | <p>Preparat BOTOX® w dawce 5 j. (0,1 ml) podaje się domięśniowo igłą rozmiarze 30Ga, w 31-39 wyznaczonych miejsc. Zalecana całkowita dawka wynosi 155-195 j. Miejsca wstrzyknięć znajdują się w 7 obszarach mięśni głowy i szyi przedstawionych poniżej.</p>  <p>Z wyjątkiem mięśnia podłużnego (B), w którego wykonuje się jedno wstrzyknięcie (środek), iniekcje w pozostałe mięśnie należy wykonać dwustronnie, połowa wstrzyknięć z lewej i prawej strony głowy i szyi.</p> <p>Dawkowanie:</p> <table data-bbox="443 891 1257 1377"> <thead> <tr> <th>Obszar mięśni głowy/szyi:</th> <th>Dawka (liczba miejsc iniekcji)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>C.Mięsień czołowy</td> <td>20j. (4 miejsca)</td> </tr> <tr> <td>A.Mięsień marszczący brwi</td> <td>1 j. (2 miejsca)</td> </tr> <tr> <td>B.Mięsień podłużny</td> <td>5j. (1 miejsce)</td> </tr> <tr> <td>E.Mięsień potyliczny</td> <td>od 30j. (6 miejsc) do 40j. (8 miejsc)</td> </tr> <tr> <td>D.Mięsień skroniowy</td> <td>od 40j. (8 miejsc) do 50j. (10 miejsc)</td> </tr> <tr> <td>G.Mięsień czworoboczny</td> <td>od 30j. (6 miejsc) do 50j. (10 miejsc)</td> </tr> <tr> <td>F.Mięśnie przykręgosłupowe odcinka szyjnego</td> <td>20j. (4 miejsca)</td> </tr> <tr> <td>Dawka całkowita (zakres):</td> <td>od 155j. do 195j. (od 31 do 39 miejsc)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Iniekcje należy powtarzać co 12 tygodni.</p> | Obszar mięśni głowy/szyi: | Dawka (liczba miejsc iniekcji) | C.Mięsień czołowy | 20j. (4 miejsca) | A.Mięsień marszczący brwi | 1 j. (2 miejsca) | B.Mięsień podłużny | 5j. (1 miejsce) | E.Mięsień potyliczny | od 30j. (6 miejsc) do 40j. (8 miejsc) | D.Mięsień skroniowy | od 40j. (8 miejsc) do 50j. (10 miejsc) | G.Mięsień czworoboczny | od 30j. (6 miejsc) do 50j. (10 miejsc) | F.Mięśnie przykręgosłupowe odcinka szyjnego | 20j. (4 miejsca) | Dawka całkowita (zakres): | od 155j. do 195j. (od 31 do 39 miejsc) |
| Obszar mięśni głowy/szyi: | Dawka (liczba miejsc iniekcji) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| C.Mięsień czołowy | 20j. (4 miejsca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A.Mięsień marszczący brwi | 1 j. (2 miejsca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| B.Mięsień podłużny | 5j. (1 miejsce) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| E.Mięsień potyliczny | od 30j. (6 miejsc) do 40j. (8 miejsc) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| D.Mięsień skroniowy | od 40j. (8 miejsc) do 50j. (10 miejsc) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| G.Mięsień czworoboczny | od 30j. (6 miejsc) do 50j. (10 miejsc) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| F.Mięśnie przykręgosłupowe odcinka szyjnego | 20j. (4 miejsca) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Dawka całkowita (zakres): | od 155j. do 195j. (od 31 do 39 miejsc) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Nietrzymanie moczu u pacjentów z nadreaktywnością mięśnia wypieracza pęcherza moczowego</p> | <p>Zalecana dawka to 200 j. produktu leczniczego BOTOX wstrzykiwanego po 1 ml (ok. 6,7 jednostki) w 30 miejsc w obrębie mięśnia wypieracza z zachowaniem 1 cm odstępów. Do pęcherza należy wkropić wystarczająco dużo roztworu soli fizjologicznej, by osiągnąć odpowiednią wizualizację wstrzykiwania. Igłę należy wprowadzać do mięśnia wypieracza na głębokość ok. 2 mm. Po wykonaniu wstrzyknięć należy odsączyć roztwór soli fizjologicznej. Poprawa kliniczna na ogół występuje w ciągu 2 tygodni. Należy rozważyć ponowne podanie produktu leczniczego, gdy efekt kliniczny wcześniejszego wstrzyknięcia uległ zmniejszeniu, ale nie wcześniej niż po upływie 3 miesięcy od poprzedniego podania produktu leczniczego.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Ga-oznaczenie Gauge (dotyczy średnicy igły)</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

W przypadku braku znamiennej poprawy po miesiącu od podania leku w porównaniu do stanu wyjściowego, należy rozważyć następujące strategie postępowania:

- kliniczną weryfikację, która może obejmować badanie elektromiograficzne w celu oceny działania toksyny w mięśniu/mięśniach, po wstrzyknięciu,
- analizę przyczyn niepowodzenia, do których można zaliczyć:
 - niewłaściwy wybór mięśni do wstrzyknięcia,
 - za małą dawkę preparatu,
 - nieprawidłową technikę wstrzyknięć,
 - występowanie stałego przykurczu,
 - za słabe mięśnie antagonistyczne,
 - powstanie przeciwciał neutralizujących toksynę,
- ponowne rozważenie wskazania do leczenia z zastosowaniem toksyny botulinowej typu A,
- w przypadku braku działań niepożądanych po pierwszym zabiegu, należy przeanalizować powtórne leczenie ze zwróceniem uwagi na następujące problemy:
 - właściwy dobór dawki leku,
 - zastosowanie EMG,
 - zachowanie trzymiesięcznego odstępu pomiędzy kolejnymi zabiegami.

W przypadku braku lub niezadowalającego skutku leczniczego po drugim cyklu leczenia należy rozważyć zastosowanie alternatywnych metod postępowania.

2.4 Przeciwwskazania

Preparat BOTOX® jest przeciwwskazany 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.

2.5 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W rzadkich przypadkach donoszono o występowaniu ciężkich i/lub natychmiastowych reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji, choroby posurowiczej, pokrzywki, obrzęku tkanek miękkich i duszności. Zdarzenia te występowały po zastosowaniu produktu BOTOX w monoterapii bądź w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, których stosowanie związane jest z występowaniem podobnych reakcji.

Podczas terapii produktem BOTOX donoszono o występowaniu działań niepożądanych związanych z rozprzestrzenianiem się toksyny w miejsca odległe od miejsca podania. Niekiedy powodowały one śmierć pacjenta, w niektórych przypadkach związaną z utrudnieniem połykania (dysfagią), zapaleniem płuc i/lub znacznym osłabieniem.

U pacjentów leczonych terapeutycznymi dawkami może wystąpić nadmierne osłabienie mięśni. Szczególnie zagrożeni wystąpieniem tego działania niepożądanego są pacjenci, u których obecne są zaburzenia neurologiczne, w tym trudności w połykaniu.

Należy zachować ostrożność przy podawaniu preparatu BOTOX® podczas zapalenia w miejscu proponowanego wstrzyknięcia, a także w przypadkach znacznego osłabienia lub zaniku mięśni wybranych do iniekcji. Ponadto należy zachować ostrożność u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym lub chorobami przebiegającymi z obwodową dysfunkcją nerwowo-mięśniową.

U pacjentów z subklinicznymi lub klinicznymi objawami nieprawidłowości przewodzenia nerwowo-mięśniowego (np. myasthenia gravis czy zespołem Lamberta-Eatona) produkt BOTOX® powinien być stosowany z dużą ostrożnością i pod ścisłą kontrolą. U tych pacjentów ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych układowych działań niepożądanych (w tym ciężkiej dysfagii i zaburzeń układu oddechowego) może być zwiększone.

Preparat BOTOX® zawiera ludzką albuminę. Przy stosowaniu produktów pochodzących z krwi lub osocza ludzkiego istnieje możliwość przeniesienia czynników zakaźnych. W celu zmniejszenia ryzyka przeniesienia infekcji, prowadzony jest nadzór nad doбором dawców i nadzór przy pobieraniu krwi. Ponadto w procesie produkcji wykorzystywane są procedury inaktywujące wirusy.

Podobnie jak w przypadku innych wstrzyknięć, może dojść do wystąpienia zaburzeń w miejscu podania związanego z iniekcją. Wstrzyknięcie może spowodować miejscowe zakażenie, ból, stan zapalny, parestezje, niedoczulicę, tkliwość uciskową, obrzęk, rumień i/lub krwawienie/siniak.

2.6 Działania niepożądane (dane na temat bezpieczeństwa z Charakterystyki Produktu Leczniczego)

2.6.1 Informacje ogólne

W kontrolowanych badaniach klinicznych działania niepożądane związane z iniekcjami preparatu BOTOX® wystąpiły u 35% pacjentów z kurczem powiek, 28% pacjentów z dystonią szyjną, 17% dzieci z mózgowym porażeniem dziecięcym, 11% osób z pierwotną nadpotliwością pach, 16% pacjentów z ogniskową spastycznością kończyny górnej po udarze i u 26% po pierwszym leczeniu przewlekłej migreny; chociaż wskaźnik ten zmniejszył się do 11% po powtórzeniu leczenia w tym wskazaniu. W badaniach klinicznych nad nietrzymaniem moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza częstość występowania wyniosła 32% przy pierwszej terapii ze spadkiem do 18% przy drugiej terapii.

W większości przypadków, reakcje niepożądane występowały w ciągu pierwszych kilku dni po wstrzyknięciu i miały charakter przejściowy.

Dane na temat bezpieczeństwa uzyskane po wprowadzeniu preparatu na rynek wskazują, że działanie toksyny botulinowej, zarówno pod postacią preparatu BOTOX® jak i innych produktów, może rozprzestrzeniać się poza miejsce iniekcji. Wywołane w ten sposób objawy mogą obejmować: astenię, ogólną słabość mięśni, podwójne widzenie, opadanie powieki, trudności w przełykaniu, bezgłos, zaburzenia mowy, nietrzymanie moczu oraz trudności z oddychaniem. Ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych w wyniku rozprzestrzeniania się toksyny botulinowej jest największe u dzieci leczonych z powodu spastyczności. Objawy mogą wystąpić także u dorosłych, szczególnie u pacjentów z dodatkowymi czynnikami predysponującymi. Należy zaznaczyć, że trudności w przełykaniu oraz zaburzenia oddychania mogą stanowić zagrożenie dla życia, donoszono o przypadkach śmiertelnych.

Miejscowe osłabienie mięśni stanowi spodziewane farmakologiczne działanie toksyny botulinowej.

Odnotowano rzadkie przypadki działań niepożądanych dotyczących układu sercowo-naczyniowego, łącznie z arytmia i zawałem mięśnia sercowego, niektóre ze skutkiem śmiertelnym. U niektórych pacjentów zwiększało się ryzyko choroby sercowo-naczyniowej.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia, w miejscu wstrzyknięcia mogą wystąpić: miejscowy ból, bolesność palpacyjna i/lub zasinienie. Po wstrzyknięciach toksyny botulinowej, obserwowano również gorączkę i zespół objawów grypowych.

2.6.2 Działania niepożądane – częstość występowania w poszczególnych wskazaniach

Dla każdego wskazania podano częstość występowania reakcji niepożądanych wynikającą z praktyki klinicznej. Częstość definiowana jest następująco: bardzo często (>1/10); często (od >1/100 do <1/10); niezbyt często (od >1/1,000 do <1/100); rzadko (>1/10,000, <1/1,000); bardzo rzadko (<1/10,000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

1. Kurcz powiek/połowiczy kurcz twarzy

| | |
|----------------|---|
| Bardzo często | opadanie powiek; |
| Często | punkcikowe zapalenie rogówki, niedomykalność powiek, suchość oczu, światłowstręt, nasilenie łzawienia, podrażnienie i obrzęk twarzy; |
| Niezbyt często | zawroty głowy, niedowład twarzy, porażenie nerwu twarzowego, zapalenie rogówki, wywinięcie powieki, podwójne widzenie, podwinięcie powieki, zaburzenia widzenia, niewyraźne widzenie, wysypka/zapalenie skóry, zmęczenie; |

| | |
|---------------|----------------------|
| Rzadko | obrzęk powiek; |
| Bardzo rzadko | owrzodzenie rogówki. |

2. Dystonia szyjna

| | |
|----------------|--|
| Bardzo często | dysfagia, osłabienie mięśni, ból; |
| Często | zapalenie śluzówki nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, zawroty głowy, wzmożone napięcie mięśniowe, hipestezja, senność, ból głowy, suchość w ustach, nudności, sztywności i bolesność układu mięśniowo-szkieletowego, osłabienie, objawy grypopodobne, złe samopoczucie; |
| Niezbyt często | podwójne widzenie, opadanie powieki, duszności, zaburzenia mowy, gorączka. |

3. Mózgowe porażenie dziecięce

| | |
|---------------|---|
| Bardzo często | zakażenie wirusowe, infekcja ucha; |
| Często | senność, parestezja, wysypka, ból i osłabienie mięśni, nietrzymanie moczu, zaburzenia chodu i złe samopoczucie; |

4. Ogniskowa spastyczność dłoni i nadgarstka po udarze

| | |
|----------------|---|
| Często | wzmożone napięcie, wybroczyny, plamica, ból kończyny i osłabienie mięśni, krwawienie i podrażnienie w miejscu podania, |
| Niezbyt często | przeuczulica, ból głowy, parestezja, brak koordynacji i utrata pamięci, zawroty głowy, niedociśnienie ortostatyczne, nudności, parestezja okołoustna, zapalenie skóry, świąd i wysypka, ból stawów i zapalenie kaletki, astenia, ból, nadwrażliwość w miejscu podania, złe samopoczucie i obrzęki obwodowe; |

5. Zmarszczki gładzizny czoła

| | |
|----------------|---|
| Często | ból głowy, opadanie powiek, rumień, miejscowe osłabienie mięśni, ból twarzy |
| Niezbyt często | zakażenie, lęk, parestezje, zawroty głowy, zapalenie powiek, ból oka, zaburzenia widzenia, nudności, suchość w jamie ustnej, napięcie skóry, obrzęk (twarzy, powiek, wokół oczodołu), reakcja nadwrażliwości na światło, świąd, suchość skóry, drżenie mięśni, zespół grypowy, astenia, gorączka; |

6. Pierwotna nadpotliwość pach

| | |
|----------------|---|
| Bardzo często | reakcje i ból w miejscu podania, |
| Często | ból głowy, uderzenia gorąca (nagle zaczerwienienie twarzy), nadpotliwość (nie w okolicach pach), astenia, obrzęk i ból w miejscu podania, |
| Niezbyt często | nudności, świąd, osłabienie i ból mięśni, dysfunkcje stawów, ból i osłabienie ramion; |

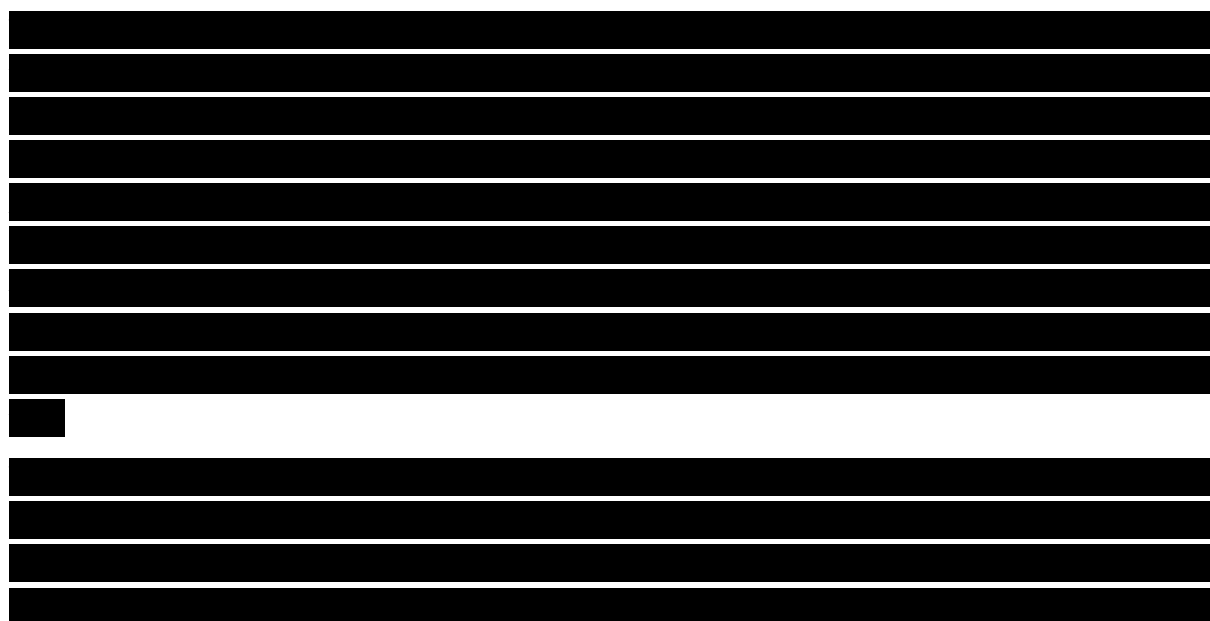
7. Przewlekła migrena

| | |
|--------|---|
| Często | 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, |
| Rzadko | ból skóry, ból szczęki, utrudnione przełykanie; |

8. Nietrzymanie moczu wskutek neurogennej nadczynności mięśnia wypieracza

| | |
|---------------|---|
| Bardzo często | zakażenie dróg moczowych, zatrzymanie moczu, |
| Często | bezsenność, zaparcie, osłabienie mięśni, skurcz mięśni, krwio-mocz*, dysuria*, uchyłek pęcherza, zmęczenie, zaburzenia chodu, dysrefleksja autonomiczna*, upadek; |

2.7 Wstępnie zidentyfikowane badania skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Tab. 7

Charakterystyka odnalezionych badań klinicznych toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny.

| Kod badania | Metoda badania | Interwencja | Porównanie | Czas obserwacji (tyg.) | Liczba pacjentów (N) | Główne kryteria włączenia pacjentów do badania/opis populacji |
|-------------|----------------|-------------|------------|------------------------|----------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Kod badania | Metoda badania | Interwencja | Porównanie | Czas obserwacji (tyg.) | Liczba pacjentów (N) | Główne kryteria włączenia pacjentów do badania/opis populacji |
|-------------|----------------|-------------|------------|------------------------|----------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |
| [REDACTED] | [REDACTED] | | | | | |

| Kod badania | Metoda badania | Interwencja | Porównanie | Czas obserwacji (tyg.) | Liczba pacjentów (N) | Główne kryteria włączenia pacjentów do badania/opis populacji |
|-------------|----------------|-------------|------------|------------------------|----------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Kod badania | Metoda badania | Interwencja | Porównanie | Czas obserwacji (tyg.) | Liczba pacjentów (N) | Główne kryteria włączenia pacjentów do badania/opis populacji |
|-------------|----------------|-------------|------------|------------------------|----------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

| Kod badania | Metoda badania | Interwencja | Porównanie | Czas obserwacji (tyg.) | Liczba pacjentów (N) | Główne kryteria włączenia pacjentów do badania/opis populacji |
|-------------|----------------|-------------|------------|------------------------|----------------------|---|
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |

3 Komparatory

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być tzw. istniejąca praktyka.⁵⁰ Zaleca się przeprowadzenie porównania z innymi technologiami: najczęściej stosowaną, najtańszą, najskuteczniejszą oraz zgodną ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego.

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej opisanymi w rozdziale 1.8, lekami pierwszego rzutu rekomendowanymi w profilaktyce przewlekłej migreny są: topiramatem i gabapentyną, a w przypadku ich nieskuteczności leczenie skojarzone amitryptyliną i nadololem lub innym β -adrenolitykiem. Toksyna botulinowa typu A jest rekomendowana (zgodnie z projektem Programu Lekowego), jeśli pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie co najmniej trzema poprzednimi lekami i jeśli jest kontrolowany pod kątem nadużywania leków przeciwbólowych. W szczególnych przypadkach u pacjentów z oporną na leczenie migreną przewlekłą istnieje możliwość zastosowania stymulacji nerwu potylicznego.

Zarejestrowane wskazanie produktu BOTOX® nie ogranicza stosowania leku wyłącznie u pacjentów, którzy nie odpowiedzieli na wcześniejsze leczenie. Zgodnie z CHPL wskazanie brzmi „profilaktyka bólów głowy u pacjentów dorosłych cierpiących na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej)”. Jednakże miejsce toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny w Polsce, jako leku czwartego rzutu, zostało poparte przez Polskich ekspertów i uwzględnione w Projekcie Programu Lekowego „Profilaktyka Przewlekłej Migreny”. Zgodnie z Projektem Programu Lekowego toksyna botulinowa typu A powinna być zaproponowana pacjentom, którzy spełniają następujące kryteria włączenia:

- a) prawidłowe rozpoznanie migreny przewlekłej;
- b) udokumentowane próby leczenia profilaktycznego co najmniej 3 lekami o różnym działaniu [np.: przeciwpadaczkowy (topiramatem, kwas walproinowy), przeciwdepresyjny (np. amitryptylina), bloker kanału wapniowego (np. flunarazyna), β -bloker (np. metoprolol, propranolol)], zgodnie z zalecanymi dawkami w tym wskazaniu i przez okres odpowiedni do stwierdzenia braku skuteczności;
- c) próba odstawienia doraźnych leków przeciwbólowych; w przypadku niepowodzenia pacjent również może zostać włączony do programu.

Nie ma innej terapii IV linii, która mogłaby być zaproponowana pacjentom z migreną przewlekłą w Polsce. Stymulacja nerwu potylicznego wskazana przez NICE jako możliwość leczenia opornej migreny przewlekłej, zgodnie z wytycznymi, ze względu na brak danych długoterminowych oraz ryzyko wystąpienia powikłań wymagających dalszej oceny, może być stosowana tylko w szczególnych przypadkach. Technologia ta nie jest refundowana w Polsce u pacjentów z migreną przewlekłą i nie powinna stanowić komparatora dla toksyny botulinowej typu A.

Ponadto, płatnik publiczny w Polsce nie refunduje dostępu do żadnej terapii w profilaktyce przewlekłej migreny, co powoduje, że nie ma uzasadnienia ekonomicznego do wyboru aktywnego komparatora (np. najtańszego).

Zgodnie z powyższym w ramach analizy klinicznej komparatorem dla toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) będzie placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby).

4 Efekty zdrowotne

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA). Wersja 2.1, w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej.⁵⁰

We wstępnie odnalezionych badaniach klinicznych toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny skuteczność leku oceniono na podstawie następujących punktów końcowych:

- 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,
- inne odnalezione w badaniach klinicznych.

Powyższe punkty końcowe skuteczności oraz inne raportowane w badaniach klinicznych zostaną ocenione w analizie klinicznej.

5 Dotychczasowe finansowanie i rekomendacje AOTM

Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) nie była do tej pory oceniana przez AOTM w profilaktyce przewlekłej migreny. W lipcu 2009 roku otrzymała pozytywną rekomendację Rady Konsultacyjnej dotyczącą finansowania w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ we wskazaniu leczenie spastyczności kończyny górnej po udarze mózgu (Tab. 9).

W chwili obecnej toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) jest finansowana ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: „Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (ICD-10 G 24.3, G24.5, G 24.4, G 51.3, G 24.8, G 24.4)” oraz „Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (ICD-10 G80)”.⁵¹ Preparaty toksyny botulinowej typu A refundowane w Polsce w ramach programów lekowych przedstawiono w Tab. 10.

W Tab. 11 przedstawiono poglądowo wskazania objęte refundacją pozostałych leków rekomendowanych przez wytyczne praktyki klinicznej w profilaktyce przewlekłej migreny. Płatnik publiczny nie refunduje dostępu do żadnej terapii w profilaktyce przewlekłej migreny.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem produktu leczniczego BOTOX® (toksyna botulinowa typu A) w ramach programu lekowego we wskazaniu opisanym w raporcie, tj. profilaktyka przewlekłej migreny.

Tab. 9

Rekomendacja AOTM dotycząca finansowania toksyny botulinowej typu A.

| Świadczenie | Dokumenty nr i data wydania | Stanowisko RK |
|---|--|---|
| 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. | 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 |

Tab. 10

Preparaty toksyny botulinowej typu A refundowane w Polsce w ramach programów lekowych (stan na dzień 1 lipca 2013).⁵¹

| Nazwa leku, postać i dawka | Grupa limitowa | Nazwa programu lekowego | Poziom odpłatności |
|--|-----------------------------------|---|--------------------|
| BOTOX, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 Jednostka Allergan | 1055.2, toksyny botulinowe - 2 | Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (Załącznik B.28); Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (załącznik B.30) | bezpłatne |
| DYSPORT, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 500 j. | 1055.3, toksyny botulinowe - 3 | Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (Załącznik B.28); Leczenie spastyczności w mózgowym porażeniu dziecięcym (załącznik B.30) | bezpłatne |
| Xeomin , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 j. | 1055.1, toksyny botulinowe - 1 | Leczenie dystonii ogniskowych i połowicznego kurczu twarzy (Załącznik B.28) | bezpłatne |

Tab. 11

| [Redacted] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | | | | | |

| [Redacted] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

| [Redacted] | | | | | |
|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |
| [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] | [Redacted] |

6 Proponowana strategia analityczna wg PICO

Celem analizy jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa toksyny botulinowej typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny.

Tab. 12 przedstawia strategię wykonania analizy HTA według schematu PICO.

Tab. 12
Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

| | |
|-------------------------|--|
| Populacja | Dorośli pacjenci cierpiący na przewlekłą migrenę (ból głowy występujący 15 dni w miesiącu lub częściej). |
| Interwencja | Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) dawkowana 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. |
| Komparatory | placebo (brak leczenia przyczynowego, rozumiany jako naturalny przebieg choroby) |
| Wyniki zdrowotne | <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. <p>Inne punkty oceny skuteczności raportowane w badaniach.</p> <p>Bezpieczeństwo.</p> |

7 ANEKS

7.1 Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące profilaktyki migreny

7.1.1 Europejska Federacja Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies, EFNS*)²⁷

W tabelach poniżej przedstawiono leki rekomendowane przez EFNS w profilaktyce migreny. Zalecenia sformułowano na podstawie wiarygodnych i aktualnych danych naukowych pochodzących z badań klinicznych, a ich siłę określono zgodnie z kryteriami EFNS (aneks 5.1).

Tab. 13

Leki pierwszego rzutu w profilaktyce migreny wg wytycznych EFNS 2009.²⁷

| Lek | Dawka dobową (mg) | Siła rekomendacji |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|
| β-adrenolityki | | |
| metoprolol | 50-200 | A |
| propranolol | 40-240 | A |
| blokery kanału wapniowego | | |
| flunaryzyna | 5-10 | A |
| leki przeciwpadaczkowe | | |
| kwas walproinowy | 500-1800 | A |
| topiramata | 25-100 | A |

Tab. 14

Leki drugiego rzutu w profilaktyce migreny wg wytycznych EFNS 2009 (leki o potwierdzonej skuteczności, ale mniej skuteczne lub powodujące więcej działań niepożądanych niż leki pierwszego wyboru).²⁷

| Lek | Dawka dobową (mg) | Siła rekomendacji |
|-------------------------|-------------------|-------------------|
| amitryptylina | 50-150 | B |
| wenlafaksyna | 75-150 | B |
| naproksen | 2 × 250-500 | B |
| lepiężnik (lek ziołowy) | 2 × 75 | B |
| bisoprolol | 5-10 | B |

Tab. 15

Leki trzeciego rzutu w profilaktyce migreny wg wytycznych EFNS 2009 (skuteczność jedynie prawdopodobna).²⁷

| Lek | Dawka dobową (mg) | Siła rekomendacji |
|--|-------------------|-------------------|
| kwas acetylosalicylowy | 300 | C |
| gabapentyna | 1200-1600 | C |
| magnez | 24 mmol | C |
| wrotycz (złocień) maruna (lek ziołowy) | 3 × 6,25 | C |
| ryboflawina | 400 | C |
| koenzym Q10 | 300 | C |
| kandesartan | 16 | C |
| lizynopryl | 20 | C |
| metysergid | 4-12 | C |

7.1.2 Europejska Federacja Bólu Głowy (ang. *European Headache Federation, EHF*) we współpracy z członkami kampanii *Lifting The Burden: the Global Campaign to Reduce the Burden of Headache Worldwide*²⁸

Tab. 16 przedstawia listę leków o potwierdzonej skuteczności w profilaktyce migreny przedstawioną w wytycznych zebranych przez ekspertów od bólu głowy biorący udział

w kampanii *Lifting The Burden* oraz członków Europejskiej Federacji Bólu Głowy. Powyższe wytyczne nie rekomendują toksyny botulinowej w profilaktyce migreny

Tab. 16

Leki stosowane w profilaktyce migreny o potwierdzonej skuteczności według EHF i członków kampanii *Lifting The Burden*.²⁸

| | |
|--|--|
| β-adrenolityki bez częściowego agonizmu | atenolol 25-100 mg dwa razy na dobę bisoprolol 5-10 mg raz na dobę metoprolol 50-100 mg dwa razy na dobę propranolol LA 80 mg raz na dobę-160 mg dwa razy na dobę |
| topiramat | 25 mg raz na dobę-50 mg dwa razy na dobę |
| flunaryzyna | 5-10 mg raz na dobę |
| kwasy walproinowy | 600-1500 mg w ciągu dnia |
| amitryptylina | 10-100 mg w ciągu nocy |

7.1.3 National Institute for Health and Care Excellence (NICE)²⁹

Zgodnie z wytycznymi NICE dotyczącymi diagnostyki i leczenia bólów głowy z 2012 roku dobór leczenia profilaktycznego migreny powinien uwzględniać preferencję pacjenta, choroby współistniejące, profil bezpieczeństwa leków oraz wpływ bólu głowy na jakość życia pacjentów. Jako leczenie pierwszego rzutu w profilaktyce migreny wytyczne rekomendują topiramat lub propranolol. W przypadku braku skuteczności powyższych leków należy rozważyć 10 sesji akupunktury w ciągu 5-8 tygodni lub gabapentynę (max. 1200 mg/dobę). U chorych, którzy stosują inną skuteczną metodę profilaktyki migreny, np.: leczenie amitryptyliną, terapię należy kontynuować. Po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego należy ocenić dalszą potrzebę stosowania terapii. Wytyczne zalecają informowanie pacjentów o skuteczności ryboflawiny (400 mg/dobę) w redukcji częstości i intensywności napadów migreny.

7.1.4 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) dla Szkockiej Służby Zdrowia (*National Health Service in Scotland*)³²

Leki rekomendowane przez wytyczne SIGN z 2008 roku w profilaktyce migreny przedstawiono w Tab. 17. Zgodnie z wytycznymi toksyna botulinowa typu A nie jest rekomendowana w profilaktyce migreny. Dodatkowo wytyczne SIGN prezentują wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków stosowanych w profilaktyce migreny.

Tab. 17

Leki rekomendowane przez SIGN w profilaktyce migreny.³²

| Leki | Siła zaleceń | Informacje dodatkowe |
|---|--------------|----------------------------------|
| β-adrenolityki | | |
| <ul style="list-style-type: none"> propranolol w dawne 80-240 mg/dobę (lek pierwszego rzutu) | A | migrena |
| <ul style="list-style-type: none"> timolol, atenolol, nadolol i metoprolol mogą być stosowane jako zamienniki propranololu | D | migrena |
| Leki przeciwpadaczkowe | | |
| <ul style="list-style-type: none"> topiramata 50-200 mg/dobę | A | migrena epizodyczna i przewlekła |
| <ul style="list-style-type: none"> kwas walproinowy 800-1,500 mg/dobę | A | migrena epizodyczna |
| <ul style="list-style-type: none"> gabapentyna 1,200 -2,400 mg/dobę | C | migrena epizodyczna i przewlekła |
| Leki przeciwdepresyjne | | |
| <ul style="list-style-type: none"> amitryptylina 25-150 mg/dobę | B | migrena |
| <ul style="list-style-type: none"> wenlafaksyna 75-150 mg/dobę | B | migrena |

Tab. 18

Wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków zapobiegających napadom migreny.³²

| Lek | Należy zachować ostrożność w przypadku współistnienia: | Możliwe korzyści w przypadku współistnienia: |
|---------------------------------------|---|---|
| β-adrenolityki | <ul style="list-style-type: none"> astmy cukrzycy bradykardii choroby naczyń obwodowych depresji | <ul style="list-style-type: none"> lęku, niepokoju |
| Trójpierścieniowe leki antydepresyjne | <ul style="list-style-type: none"> jaskry zamkniętego kąta | <ul style="list-style-type: none"> depresji bólów głowy typu napięciowego zaburzeń snu |
| Topiramata | <ul style="list-style-type: none"> kamieni nerkowych jaskry zamkniętego kąta cięży | <ul style="list-style-type: none"> otyłości |
| Kwas walproinowy | <ul style="list-style-type: none"> otyłości zaburzeń funkcji wątroby cięży | <ul style="list-style-type: none"> depresji |

7.1.5 Wytyczne *Institute for Clinical Systems Improvement (ICIS)*³³

Zgodnie z wytycznymi organizacji ICIS z 2013 roku wybór leków w profilaktyce migreny powinien uwzględniać profil bezpieczeństwa leków, choroby współistniejące oraz możliwe interakcje pomiędzy lekami.

Leki o potwierdzonej skuteczności w profilaktyce migreny uwzględnione w wytycznych ICIS przedstawiono w Tab. 19.

Tab. 19

Leki stosowane w profilaktyce migreny przedstawione w wytycznych ICIS .

| Leki przeciwdrgawkowe | β -adrenolityki | Blokery kanału wapniowego | Trójpierścieniowe leki antydepresyjne |
|-----------------------|-----------------------|---------------------------|---------------------------------------|
| kwas walproinowy | atenolol | werapamil | amitryptylina |
| gabapentyna | metoprolol | | doksepina |
| topiramata | nadolol | | nortryptylina |
| | nebiwolol | | |
| | propranolol | | |
| | timolol | | |

Zgodnie z wytycznymi ICIS na profilaktykę migreny powinno składać się: określenie czynników prowokujących napady bólu głowy, a także terapia farmakologiczna, edukacja na temat właściwego stylu życia, rozważenie alternatywnych metod terapii oraz badania w kierunku depresji i lęku uogólnionego. Leczenie profilaktyczne powinno trwać od 6 do 12 miesięcy, po tym czasie rekomendowane jest stopniowe odstawienie leku, jeśli nie nastąpiło zwiększenie częstości i intensywności bólów głowy. W przypadku braku skuteczności pierwszego zastosowanego leku, należy wypróbować inny tej samej klasy, a następnie lek innej klasy. W profilaktyce migreny zalecana jest monoterapia, jednak w przypadku braku odpowiedzi na leczenie jednym lekiem, można zastosować leczenie skojarzone β -adrenolitykiem i trójpierścieniowymi lekami antydepresyjnymi. W przypadku braku skuteczności terapii skojarzonej zalecana jest terapia II rzutu lub porada u lekarza specjalizującego się w bólach głowy.

Innymi terapiami, które mogą być stosowane w profilaktyce migreny opisanymi w wytycznych ICIS są: akupunktura, różne metody biofeedbacku, korzeń lepiężnika różowego (łac. *petasites hybridus*), koenzym Q10, terapia behawioralno-poznawcza, złocień marunowy, magnez, fizjoterapia, metody relaksacji, ryboflawina.

7.2 System oceny jakości danych i klasyfikacji siły zaleceń wg Europejskiej Federacji Towarzystw Neurologicznych (ang. *European Federation of Neurological Societies, EFNS*)⁵²

Siła zaleceń:

- poziom A - uznanie skuteczności/nieskuteczności lub szkodliwości wymaga potwierdzenia przez co najmniej jedno badanie klasy I o odpowiedniej wiarygodności lub co najmniej dwa spójne, wiarygodne badania klasy II,
- poziom B – uznanie, iż dane postępowanie prawdopodobnie jest skuteczne/nieskuteczne lub szkodliwe wymaga potwierdzenia przez co najmniej jedno badanie klasy II o odpowiedniej wiarygodności lub silne dowody klasy III,
- poziom C – uznanie, iż dane postępowanie być może jest skuteczne/nieskuteczne lub szkodliwe, wymaga co najmniej dwóch przekonujących dowodów klasy III.

Jakość dowodów:

- klasa I – poprawnie zaprojektowane prospektywne, randomizowane, kontrolowane badanie kliniczne, przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej populacji, z utajnionym sposobem oceny punktów końcowych lub systematyczny przegląd poprawnie zaprojektowanych i przeprowadzonych randomizowanych badań klinicznych. Wymagane:
 - a) utajniona randomizacja,
 - b) jasno określone punkty końcowe,
 - c) jasno określone kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów,
 - d) poprawne raportowanie pacjentów utraconych z badania (liczba utraconych pacjentów powinna być możliwie mała, aby zminimalizować ryzyko błędu),
 - e) szczegółowa charakterystyka pacjentów oraz podobieństwo grup lub odpowiednia korekta statystyczna w przypadku różnic między grupami.
- klasa II – poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej populacji, z utajnionym sposobem oceny punktów końcowych, spełniające kryteria b-e przedstawione powyżej lub randomizowane badanie kliniczne nie spełniające jednego z kryteriów a-e.
- klasa III – inne badania kliniczne przeprowadzone z udziałem reprezentatywnej grupy pacjentów, z niezależną oceną wyników terapii,

klasa IV – wyniki niekontrolowanych badań, serii przypadków, opisów przypadków i opinie ekspertów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

7.4 Zgodność opracowania z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej (według Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r.)

| Wymaganie | Rozdział/ Tabela |
|---|--|
| § 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych. | Wytyczne praktyki klinicznej aktualne na dzień 26.06.2013. Informacje o finansowaniu zgodne z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. |
| § 4.1 Analiza kliniczna zawiera: | |
| • opis problemu zdrowotnego | Rozdział 1 |
| • opis technologii opcjonalnych | Rozdział 3 |
| • przegląd systematyczny badań pierwotnych | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| § 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria: | |
| • zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii. | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| § 4.3 Przegląd zawiera: | |
| • porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną | brak technologii opcjonalnych, z którymi można porównać wnioskowaną technologię |
| • wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4 | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...) | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |
| • informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...) | Zawarte w Analizie klinicznej ⁵³ |

| Wymaganie | Rozdział/ Tabela |
|--|---|
| § 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu. | Analiza kliniczna będzie zawierać porównanie z naturalnym przebiegiem choroby rozumianym jako brak leczenia przyczynowego np.: podanie placebo. Rozdział 6 |

SPIS TABEL

| | |
|---|----|
| Tab. 1 Średnia roczna chorobowość (%) migreny u osób dorosłych (18-65 lat) na podstawie badań populacyjnych wg regionów WHO (źródło: Atlas of headache disorders and resources in the world 2011)..... | 10 |
| Tab. 2 Chorobowość przewlekłej migreny (15 dni z bólem głowy z czego co najmniej 8 dni z migreną lub prawdopodobną migreną), dane firmy Allergan..... | 11 |
| Tab. 3 Czynniki prowokujące napady migrenowe.1..... | 13 |
| Tab. 4 Zestawienie rekomendacji dotyczących leczenia profilaktycznego przewlekłej migreny oraz stosowania toksyny botulinowej typu A w tym wskazaniu..... | 18 |
| Tab. 5 Poziomy dowodów przyjęte w wytycznych Hiszpańskiego Towarzystwa Neurologicznego, SEN..... | 21 |
| Tab. 6 Dawkowanie i miejsca iniekcji toksyny botulinowej typu A Botox® w poszczególnych wskazaniach ³³ | 24 |
| Tab. 7 Charakterystyka odnalezionych badań klinicznych toksyny botulinowej typu A w profilaktyce przewlekłej migreny..... | 33 |
| Tab. 8 Zestawienie sposobu dawkowania toksyny botulinowej typu A Botox® w odnalezionych badaniach klinicznych..... | 39 |
| Tab. 9 Rekomendacja AOTM dotycząca finansowania toksyny botulinowej typu A..... | 44 |
| Tab. 10 Preparaty toksyny botulinowej typu A refundowane w Polsce w ramach programów lekowych (stan na dzień 1 marca 2013)..... | 45 |
| Tab. 11 Wskazania rejestracyjne i pozarejestracyjne objęte refundacją pozostałych leków rekomendowanych w profilaktyce przewlekłej migreny (stan na dzień 1 marca 2013). ⁵¹ | 46 |
| Tab. 12 Kontekst kliniczny wg schematu PICO..... | 49 |
| Tab. 13 Leki pierwszego rzutu w profilaktyce migreny wg wytycznych EFNS 2009. ²⁷ | 50 |
| Tab. 14 Leki drugiego rzutu w profilaktyce migreny wg wytycznych EFNS 2009 (leki o potwierdzonej skuteczności, ale mniej skuteczne lub powodujące więcej działań niepożądanych niż leki pierwszego wyboru). ²⁷ | 51 |
| Tab. 15 Leki trzeciego rzutu w profilaktyce migreny wg wytycznych EFNS 2009 (skuteczność jedynie prawdopodobna). ²⁷ | 51 |
| Tab. 16 Leki stosowane w profilaktyce migreny o potwierdzonej skuteczności według EHF i członków kampanii <i>Lifting The Burden</i> . ²⁸ | 52 |
| Tab. 17 Leki rekomendowane przez SIGN w profilaktyce migreny. ³¹ | 53 |
| Tab. 18 Wskazania i przeciwwskazania do stosowania leków zapobiegających napadom migreny. ³¹ | 53 |
| Tab. 19 Leki stosowane w profilaktyce migreny przedstawione w wytycznych ICIS..... | 54 |

SPIS RYCIN

Ryc. 1 Algorytm profilaktycznego leczenia migreny wg wytycznych amerykańskiej organizacji ICIS z 2013 roku.³² 16

PIŚMIENNICTWO

¹ Prusiński A. Migrena – główna przyczyna przewlekłych i nawracających bólów głowy. Część I. Obraz kliniczny i rozpoznanie. *Przew Lek* 2004;7(1):64-72.

² Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wyd. II (2nd Edition of The International Headache Classification) http://ihs-classification.org/en/02_klassifikation/ [dostęp 17.04.2013]

³ Stovner L, Hagen K, Jensen R, Katsarava Z, Lipton R, Scher A, et al. The global burden of headache: a documentation of headache prevalence and disability worldwide. *Cephalalgia* 2007;27(3):193-210.

⁴ Merikangas KR. Contributions of epidemiology to our understanding of migraine. *Headache* 2013;53(2):230-46.

⁵ World Health Organization.

http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/estimates_regional/en/index.html Geneva: WHO 2004

⁶ ATLAS of headache disorders and resources in the world 2011. A collaborative project of World Health Organization and Lifting The Burden.

⁷ Castillo J, Muñoz P, Guitera V, Pascual J. Kaplan Award 1998. Epidemiology of chronic daily headache in the general population. *Headache* 1999;39(3):190-6.

⁸ Scher AI, Stewart WF, Liberman J, Lipton RB. Prevalence of frequent headache in a population sample. *Headache* 1998;38(7):497-506.

⁹ Lantéri-Minet M, Auray JP, El Hasnaoui A, Dartigues JF, Duru G, Henry P, et al. Prevalance and description of chronic daily headache in the general population in France. *Pain* 2003;102(1-2):143-9.

¹⁰ Natoli JL, Manack A, Dean B, Butler Q, Turkel CC, Stovner L, et al. Global prevalence of chronic migraine: a systematic review. *Cephalalgia* 2010;30(5):599-609.

¹² Jensen R, Stovner LJ. Epidemiology and comorbidity of headache. *Lancet Neurol.* 2008;7(4):354-61.

¹³ Stovner LJ, Zwart JA, Hagen K, Terwindt GM, Pascual J. Epidemiology of headache in Europe. *Eur J Neurol.* 2006;13(4):333-45.

¹⁴ Stępień A, Prusiński A, Suwała A. Wybrane dane epidemiologiczne występowania migreny w Polsce. *Ból* 2003, Tom 4, Nr 3.

¹⁵ Prusiński A. Bóle głowy – ważny problem w codziennej praktyce lekarskiej. *Terapia* 2004;10(157):13-8.

¹⁶ Lipton RB. Tracing transformation: chronic migraine classification, progression, and epidemiology. *Neurology* 2009;72(5):S3-7.

¹⁷ Goadsby PJ. Migraine pathophysiology. *Headache* 2005;45(1):S14-24.

¹⁸ Fontebasso M. Topiramate for migraine prophylaxis. *Expert Opin Pharmacother*. 2007;8:2811-23.

¹⁹ Prusiński A. Migrena – rozpoznanie i leczenie. *Przew Lek* 2008;2:21-31.

²⁰ Lipton RB, Chu MK. Conceptualizing the relationship between chronic migraine and episodic migraine. *Expert Rev Neurother*. 2009;9(10):1451-4.

²² Láinez JM, Castillo J, González VM, Otero M, Mateos V, Leira R, Pascual J. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clin Esp*. 2007;207(4):190-3.

²³ Diener HC, et al. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia* 2007;27:814-23.

²⁴ Nadin C. Topiramate: the evidence for its therapeutic value in the prevention of migraine. *Core Evidence* 2005;1:103-24.

²⁵ Silberstein S, et al. Epidemiology, risk factors, and treatment of chronic migraine: a focus on topiramate. *Headache* 2008;48:1087-95.

²⁶<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm229782.htm>
[dostęp 25.06.2013]

²⁷ Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009 Sep;16(9):968-81.

²⁸ Steiner TJ, Paemeleire K, Jensen R, Valade D, Savi L, Lainez MJA, Diener H-C, Martelletti P, Couturier EGM. European principles of management of common headache disorders in primary care. *J Headache Pain* 2007; 8 suppl 1: S3-S21.

http://www.l-t-b.org/assets/32/AD32D142-DA5C-077E-FA9391F46EE1D777_document/Principles_of_management.pdf [dostęp 17.04.2013]

²⁹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Headaches. Diagnosis and management of headaches in young people and adults. Issued: September 2012. NICE clinical guideline 150

³⁰ National Institute for Health and Clinical Excellence. Botulinum toxin type A for the prevention of headaches in adults with chronic migraine. Issued: June 2012. NICE technology appraisal guidance 260

³¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Occipital nerve stimulation for

intractable chronic migraine. Issued: April 2013. NICE interventional procedure guidance 452.

³² Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of headache in adults. A national clinical guideline. Nov. 2008.

³³ Beithon J, Gallenberg M, Johnson K, Kildahl P, Krenik J, Liebow M, et al. Institute for Clinical Systems Improvement. Diagnosis and Treatment of Headache.

<http://bit.ly/Headache0113>. Updated January 2013.

³⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego BOTOX®

http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dki/charakterystyka/2011-08-05_SmPC%20Botox%20100U%20%28migrena%29%202011_03P.pdf
[dostęp 16.04.2013]

³⁵ Sławek J, Car H, Bonikowski M, Bogucki A, Kozirowski D, Potulska-Chromik A et al. Czy wszystkie preparaty toksyny botulinowej typu A są takie same? Porównanie trzech preparatów toksyny botulinowej typu A w zarejestrowanych wskazaniach w neurologii. *Neurologia i Neurochirurgia Polska* 2010;44(1):43-64.

³⁶ Aurora SK, Dodick DW, Turkel CC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 1 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):793-803.

³⁷ Diener HC, Dodick DW, Aurora SK, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phase of the PREEMPT 2 trial. *Cephalalgia* 2010;30(7):804-14.

³⁸ Blumenfeld A, Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Turkel CC, Binder WJ. Method of injection of onabotulinumtoxinA for chronic migraine: a safe, well-tolerated, and effective treatment paradigm based on the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(9):1406-18.

³⁹ Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache* 2010;50(6):921-36.

⁴⁰ Aurora SK, Winner P, Freeman MC et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled analyses of the 56-week PREEMPT clinical program. *Headache* 2011;51(9):1358-73.

⁴¹ Lipton RB, Varon SF, Grosberg B et al. OnabotulinumtoxinA improves quality of life and reduces impact of chronic migraine. *Neurology* 2011;77:1465-72.

⁴² Blumenfeld AM, Schim JD, Chippendale TJ, et al. Botulinum toxin type A and divalproex sodium for prophylactic treatment of episodic or chronic migraine. *Headache* 2008;48(2):210-20.

⁴³ Cady RK, Schreiber CP, Porter JA, Blumenfeld AM, Farmer KU. A multi-center double-blind pilot comparison of onabotulinumtoxinA and topiramate for the prophylactic treatment of chronic migraine. *Headache* 2011;51(1):21-32.

- ⁴⁴ Freitag FG, Diamond S, Diamond M, et al. Botulinum Toxin Type A in the treatment of chronic migraine without medication overuse. *Headache* 2008;48(2):201-9.
- ⁴⁵ Magalhaes E, Menezes C, Cardeal M, et al. Botulinum toxin type A versus amitriptyline for the treatment of chronic daily migraine. *Clin Neurol Neurosurg* 2010;112(6):463-6.
- ⁴⁶ Mathew TM, Frishberg BM, Gawel M, Dimitrova R, Gibson J, Turkel C, BOTOX CDH Study Group. Botulinum Toxin Type A (BOTOX®) for the Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Headache* 2005;45:293-307.
- ⁴⁷ Mathew NT, Jaffri SF. A double-blind comparison of onabotulinumtoxin A (BOTOX) and topiramate (TOPAMAX) for the prophylactic treatment of chronic migraine: a pilot study. *Headache* 2009;49(10):1466-78.
- ⁴⁸ Sandrini G, Perrotta A, Tassorelli C, Torelli P, Brighina B, Sances G, et al. Botulinum toxin type-A in the prophylactic treatment of medication-overuse headache: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel group study. *J Headache Pain* 2011;12(4):427-33.
- ⁴⁹ Silberstein SD, Stark SR, Lucas SM, Christie SM, Degryse RE, Turkel CC, BONTA-039 Study Group. Botulinum Toxin Type A for the Prophylactic Treatment of Chronic Daily Headache: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(9):1126-37.
- ⁵⁰ Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Warszawa kwiecień 2009.
- ⁵¹ OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.
- ⁵² Brainina M, Barnes M, Baronc JC, Gilhusd NE, Hughese R, Selmajf K, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces –revised recommendations 2004. *European Journal of Neurology* 2004;11:577-81.
- ⁵³ ██████████ M. Toksyna botulinowa typu A (BOTOX®) w profilaktyce przewlekłej migreny. Analiza kliniczna. Warszawa 2013