

Emgality (galkanezumab) w profilaktyce migreny [REDACTED] [REDACTED]

Analiza kliniczna

Warszawa, 2021

Autorzy

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

Dane kontaktowe

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

Konflikt interesów

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

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	6
Streszczenie	8
1 Cel opracowania	12
2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji	14
2.1 Metodyka	14
2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	14
2.1.2 Selekcja informacji	14
2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	16
2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	16
2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych	17
2.1.6 Strategia ekstrakcji danych	17
2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji	17
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji	17
2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych	19
2.2.3 Ocena wiarygodności badań	28
2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych	28
2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych	50
3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji	52
3.1 Metodyka	52
3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	52
3.1.2 Selekcja informacji	53
3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania	53
3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania	54
3.1.5 Ocena jakości informacji	55
3.1.6 Strategia ekstrakcji danych	55
3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji	55
3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań	55
3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych	57
3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji	59
3.2.4 Ocena jakości danych	62
3.2.5 Ocena wiarygodności badań	62
3.3 Podsumowanie przeglądu badań pierwotnych	64
4 Przegląd systematyczny dla komparatora	67
4.1 Metodyka	67
4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania	67
4.1.2 Selekcja informacji	67

4.1.3	Kryteria włączenia	67
4.1.4	Kryteria wyłączenia	68
4.1.5	Ocena jakości informacji	69
4.1.6	Strategia ekstrakcji danych	69
4.2	Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.....	70
4.2.1	Wyniki wyszukiwania i selekcji	70
4.2.2	Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów	71
4.2.3	Ocena jakości danych	75
4.2.4	Ocena wiarygodności badań.....	75
5	Analiza heterogeniczności badań	77
5.1	Heterogeniczność kliniczna	78
5.2	Heterogeniczność metodyczna	80
6	Strategia analizy badań	82
7	Analiza skuteczności eksperymentalnej	84
7.1	Populacja z określoną liczbą niepowodzeń wcześniejszego leczenia profilaktycznego	85
7.1.1	Zmiana w MHD	85
7.1.2	Zmiana w MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy	89
7.1.3	Odsetek pacjentów z redukcją MHD	91
7.1.4	MSQ.....	99
7.2	Populacja pacjentów bez względu na liczbę wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego	100
7.2.1	Populacja z migreną przewlekłą.....	100
7.2.2	Populacja łączna.....	116
7.2.3	Populacja z migreną epizodyczną	127
8	Analiza skuteczności praktycznej.....	149
8.1	Alex 2020	149
8.2	Obach 2021.....	150
8.3	Schiano 2021	151
8.4	GARLIT (Vernieri 2020)	152
9	Analiza bezpieczeństwa	154
9.1	Populacja z migreną przewlekłą	154
9.1.1	Rumień w miejscu podania	154
9.1.2	Świąd w miejscu podania	156
9.1.3	Odczyn w miejscu podania	158
9.1.4	Ból w miejscu podania	160
9.2	Populacja z migreną epizodyczną.....	162
9.2.1	Rumień w miejscu podania	162
9.2.2	Świąd w miejscu podania	166

9.2.3	Odczyn w miejscu podania	168
9.2.4	Zawroty głowy.....	170
9.2.5	Ból w miejscu podania	172
9.2.6	Obrzęk w miejscu podania	177
9.3	Populacja łączna	180
9.3.1	Rumień w miejscu podania	180
9.3.2	Świąd w miejscu podania	182
9.3.3	Odczyn w miejscu podania	184
9.3.4	Ból w miejscu podania	186
9.3.5	Obrzęk w miejscu podania	189
9.3.6	Stwardnienie w miejscu podania	191
9.3.7	Zaparcia.....	193
9.3.8	Pokrzywka	195
10	Analiza wyników fazy przedłużonej	197
11	Ograniczenia	198
12	Dyskusja.....	202
12.1	Dostępne dane i wykorzystane metody	202
13	Wyniki	206
13.1.1	Analiza skuteczności eksperymentalnej.....	206
13.1.2	Analiza skuteczności praktycznej	215
13.1.3	Analiza bezpieczeństwa	215
13.1.4	Analiza wyników dla fazy przedłużonej	218
14	Wnioski	220
15	Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych	222
15.1	Przegląd systematyczny dla interwencji	222
15.2	Przegląd systematyczny dla komparatorów	225
16	Aneks 2. Prace włączone do opracowania.....	228
16.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji	228
16.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	229
16.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	236
17	Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania	245
17.1	Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji	245
17.2	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji.....	250
17.3	Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów	264
18	Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych	271
19	Aneks 5. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa.....	272
20	Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2.....	273

21	Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania.....	279
22	Aneks 8 Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane.....	285
23	Aneks 9 Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji – Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych	287
24	Aneks 10 Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE	289
25	Aneks 11. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji.....	290
25.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	290
25.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	292
25.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	300
25.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	301
25.5	Opis punktów końcowych	303
25.6	Randomizacja i zaślepienie	304
25.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	305
25.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	308
26	Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów 309	
26.1	Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów.....	309
26.2	Charakterystyka początkowa pacjentów.....	312
26.2.1	Charakterystyka początkowa pacjentów – erenumab	312
26.2.2	Charakterystyka początkowa pacjentów – fremanezumab.....	318
26.3	Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji.....	324
26.4	Chorzy, którzy nie ukończyli badania	326
26.5	Opis punktów końcowych	330
26.6	Randomizacja i zaślepienie	332
26.7	Hipoteza zerowa i typ analizy	334
26.8	Sposób postępowania z danymi utraconymi	339
	Spis rysunków.....	340
	Spis tabel	344
	Bibliografia	351

Wykaz skrótów i akronimów

AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
b.d.	brak danych
BMI	indeks masy ciała (ang. <i>body mass index</i>)
CGRP	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i>)
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CM	migrena przewlekła
EM	migrena epizodyczna
ERE	erenumab
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FRE	fremanezumab
GAL	galkanezumab
HIT-6	test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta (ang. <i>headache impact test</i>)
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>Health-Related Quality of Life</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICHD-3 B	<i>International Classification of Headache Disorders 3-beta</i>
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. <i>interquartile range</i>)
ITT	populacja pacjentów, u których przeprowadzono randomizację (ang. <i>intention to treat</i>)
LSM	średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów (ang. <i>least square mean</i>)
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MHD	dni z migrenowymi bólami głowy (ang. <i>migraine headache days</i>)
MIDAS	ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej (ang. <i>Migraine Disability Assessment</i>)
mITT	zmodyfikowana populacja ITT (ang. <i>modified intention to treat population</i>)
MMD	średnia liczba dni z migreną (ang. <i>mean migraine days</i>)
MSQ	kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny (ang. <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire</i>)
MSQ EF	kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; domena ograniczenie funkcjonowania (ang. <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; Emotional Function</i>)
MSQ RF-P	kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; domena ograniczenie funkcjonowania możliwości pełnienia ról społecznych (ang. <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; Role Function-Preventive</i>)
MSQ RF-R	kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; domena aktywności społecznej i pracowniczej (ang. <i>Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; Role Function-Restrictive</i>)
n	liczba osób, u których wystąpił punkt końcowy
N	liczba badanych
n.d.	nie dotyczy

NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMA	metaanaliza sieciowa
NNH	liczba pacjentów, poddanie których określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i>)
NNT	liczba pacjentów, poddanie których określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PGI-S	ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta (ang. <i>patient global impression - severity</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
SAE	poważne niepożądane zdarzenie (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
TEAE	Zdarzenie niepożądane spowodowane leczeniem (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TRAE	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. <i>treatment-related adverse events</i>)
VAS	Skala wzrokowo-analogowa (ang. <i>visual analogue scale</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WMD	średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i>)
PL	program lekowy

Streszczenie

Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Emgality® (galkanezumab) w profilaktyce migreny [REDACTED]

[REDACTED]. Analiza polegała na porównaniu bezpośrednim galkanezumabu (GAL) w dawce 120 mg z komparatorem podstawowym: placebo. W przebiegu analizy dokonano także osobnego przeglądu dla komparatorów dodatkowych: erenumabu (ERE) w dawkach 70 mg (zasadnicze dawkowanie) i 140 mg miesięcznie oraz fremanezumabu (FRE) w dawkach 225 mg miesięcznie i 675 mg kwartalnie (bez wyróżnionego zasadniczego dawkowania) w celu wykonania porównań pośrednich. [REDACTED]

Metodyka

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach PubMed, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA. Korzystano z referencji w odnalezionych badaniach oraz z rejestrów badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov>, <http://clinicaltrialsregister.eu>). Poszukiwano wiarygodnych przeglądów systematycznych, raportów HTA oraz badań pierwotnych spełniających predefiniowane kryteria.

Jakość badań wtórnych oceniono przy pomocy skali AMSTAR 2. Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane oraz w określonych przypadkach (badania dotyczące skuteczności praktycznej) w skali NOS i NICE.

Wyniki – dostępne dane

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono dziewiętnaście przeglądów systematycznych oraz trzy raporty HTA. Wśród włączonych do analizy opracowań wtórnych większość dotyczyła profilaktycznego leczenia migreny z użyciem przeciwciał CGRP, w tym GAL vs placebo, a cztery opracowania dotyczyły samego GAL.

W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla interwencji zidentyfikowano pięć randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności eksperymentalnej oraz cztery badania obserwacyjne dotyczące skuteczności praktycznej. Dodatkowo do analizy włączono trzy analizy (cztery publikacje) post-hoc dotyczące wyłącznie pacjentów z niepowodzeniem leczenia profilaktycznego migreny w historii, gdzie subpopulacje pacjentów pochodziły z wyżej wspomnianych badań randomizowanych (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN). W dodatkowym przeglądzie badań dla komparatorów, koniecznym do wykonania porównań pośrednich, włączono 10 badań, po pięć dla ERE i FRE w porównaniu z placebo.

Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich włączonych badaniach (zarówno dla interwencji, jak i komparatora) oceniono na niskie, co świadczy o wysokiej wiarygodności włączonych badań pierwotnych. Badanie Alex 2020 i badania obserwacyjne GARLITi Schiano 2021, uzyskały wysoką punktację w skalach NOS (Alex 2020) i NICE (GARLIT, Schiano 2021, Obach 2021), co również świadczy o wysokiej wiarygodności badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej.

[REDACTED]. Z kolei w badaniach post-hoc prezentowano wyniki z podziałem na subpopulacje po ≥ 3 , ≥ 2 i ≥ 1 niepowodzeniach w populacjach

z migreną przewlekłą (Ruff 2019d) oraz z migreną epizodyczną (Ruff 2019e) oraz z podziałem na subpopulację z 1 niepowodzeniem w populacji łącznej (Ailani 2018).

W badaniu CONQUER populację stanowili pacjenci z migreną przewlekłą oraz epizodyczną i wcześniejszym niepowodzeniem leczenia profilaktycznego, zaś w pozostałych badaniach (CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN – migrena przewlekła) część pacjentów doświadczyła nieudanych prób leczenia profilaktycznego. W podrodziałach oznaczonych jako populacja z częściowym niepowodzeniem leczenia profilaktycznego zaprezentowano wyniki metaanalizy powyższych badań, z uwagi na fakt, iż dotyczą populacji zbliżonej do zaprezentowanej w PICOS.

Wyniki

Badania wtórne wykazały, że zarówno przeciwciała CGRP analizowane łącznie (w tym GAL) vs. placebo, jak i wyłącznie GAL vs. placebo charakteryzują się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem. Liczba dni, w których stosowano leki doraźne, zmniejszyła się, a odsetek pacjentów z redukcją liczby dni z migreną o 50% znacznie wzrósł po zastosowaniu przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo. W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie stwierdzono znaczących różnic między aktywnym leczeniem i placebo.

Wyniki – analiza skuteczności

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania GAL w dawce 120 mg z placebo w subpopulacji pacjentów z migreną wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu): w zakresie:

- o zmiany liczby dni z migrenowymi bólami głowy (MHD, ang. *migraine headache days*)
- o zmiany wartości MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe,
- o redukcji wartości MHD o $\geq 30\%$,
- o redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
- o redukcji wartości MHD o $\geq 75\%$ (dla miary OR),
- o zmiany jakości życia ocenianej w skali MSQ.

Wyniki – analiza skuteczności praktycznej

Głównym celem retrospektywnego badania Alex 2020 była ocena bezpieczeństwa i tolerancji trzech przeciwciał CGRP u pacjentów z przewlekłą migreną, po kilku niepowodzeniach w leczeniu profilaktycznym migreny. Do badania włączono 77 pacjentów spełniających kryteria włączenia. W badaniu wykazano, iż stosowanie GAL powoduje obniżenie średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości początkowej. W ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia średnia liczba dni z bólem głowy w miesiącu zmniejszyła się o 4,5 dnia po 3 miesiącach ($p < 0,0001$, $n = 66$) i 3,5 dnia po 6 miesiącach ($p = 0,004$, $n = 50$) w porównaniu z wartością początkową. Podobnie, średnia liczba miesięcznych dni z silnym bólem głowy zmniejszyła się o 4,5 dnia po 3 miesiącach ($P < 0,0001$, $n = 65$) i 2,2 dnia po 6 miesiącach ($P = 0,002$, $n = 46$). Nie przeprowadzono porównań statystycznych między przeciwciałami monoklonalnymi CGRP ze względu na mały rozmiar próby. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były reakcje w miejscu podania (17%), zaparcia (17%) oraz ból głowy (13%).

W badaniu prospektywnym GARLIT wykazano, że stosowanie galkanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą istotnie statystycznie zmniejszyło liczbę dni z migreną w miesiącu w stosunku do wartości na początku badania. Do badania zakwalifikowano 81 pacjentów z migreną. Większość (70,4%) pacjentów miała w historii ≥ 4 niepowodzenia wcześniejszego leczenia profilaktycznego. Jak wynika z przeprowadzonej analizy, u pacjentów nastąpiła redukcja liczby dni, w których stosowano doraźne

leki przeciwbólowe, a także zmniejszyło się nasilenie bólu oceniane w skali VAS. Wśród pacjentów z migreną, zarówno przewlekłą, jak i epizodyczną o wysokiej częstotliwości, leczenie prowadziło do redukcji dni z MHD w miesiącu o 50% i 75% w stosunku do wartości na początku badania. Pacjenci nie doświadczali poważnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazujących na konieczność przerwania terapii. U 9,8% pacjentów wystąpiły działania niepożądane (tj. swędzenie, zawroty głowy) po co najmniej 1 miesiącu, u 7,3% po co najmniej 2 miesiącach, a 2,4% po 3 miesiącach terapii.

Wyniki – analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w większości przypadków wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GAL w dawce 120 mg a placebo, ERE w dawkach 70 i 140 mg i FRE w dawkach 225 mg i 675 mg, z kilkoma wyjątkami:

- w populacji łącznej wykazano, iż u pacjentów stosujących GAL istotnie statystycznie rzadziej występował odczyn w miejscu podania niż w przypadku pacjentów stosujących placebo (jedynie w zakresie miary bezwzględnej),
- w populacji z migreną epizodyczną wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania rumienia, świądu, odczynu i obrzęku w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL w dawce 120 mg niż u stosujących placebo (w zakresie zarówno miary względnej, jak i bezwzględnej),
- w populacji z migreną epizodyczną wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania świądu w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL niż u stosujących FRE w dawce 225 mg (jedynie w zakresie miary bezwzględnej),
- część punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych w badaniach dla interwencji nie była analizowanych w pozostałych badaniach włączonych do niniejszej analizy, co uniemożliwiło przeprowadzenie dla nich porównań pośrednich.

Podsumowanie i wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- GAL wykazał przewagę nad placebo w subpopulacjach pacjentów z migreną [REDAKTOWANE] w zakresie: zmiany liczby MHD, MHD w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, redukcji liczby MHD o ≥ 30 , $\geq 50\%$ i o $\geq 75\%$ (dla miary OR), oceny jakości życia ocenianej w skali MSQ.
- [REDAKTOWANE] nie odnotowano istotnych różnic między GAL a ERE i FRE, w analizie skuteczności eksperymentalnej porównania GAL w dawce 120 mg z FRE 225 mg wykazano statystycznie istotną przewagę GAL dla punktu końcowego zmniejszenie liczby MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy.
- GAL wykazał również przewagę nad placebo w subpopulacjach pacjentów z historią 1, 2 i 4 niepowodzeń wcześniejszych terapii profilaktycznych w zakresie zmian wartości MHD,
- w populacjach z niepowodzeniem w ≥ 1 i ≥ 2 próbach leczenia profilaktycznego migreny GAL wykazał przewagę nad placebo w zakresie redukcji MHD o $\geq 50\%$ i o $\geq 75\%$ oraz MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, a także wpłynęło na poprawę jakości życia ocenianą w skali wyniku MSQ RF-R,
- GAL jest skuteczniejszy od placebo w znaczącej większości kluczowych punktów końcowych objętych analizą, w każdej z badanych populacji,
- warto zauważyć, iż wyniki pacjentów przyjmujących GAL w zakresie MIDAS osiągają istotność kliniczną w każdej z badanych populacji pacjentów (migrena przewlekła, epizodyczna oraz łącznie) zgodnie ze stanowiskiem American Headache Society, wg którego w przypadku

całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów o 30% od wartości wyjściowej u osób z wynikiem początkowym powyżej 20 punktów,

- GAL wykazuje również wyższość w zakresie niektórych kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności w porównaniu z komparatorami: ERE i FRE, takich jak: zmiana MHD oraz liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe, redukcja liczby dni z bólem głowy $\geq 50\%$ i 100% , oceny poziomu niepełnosprawności migrenowej ocenianej w skali MIDAS w poszczególnych populacjach. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano zaś istotnych statystycznie różnic między leczeniem GAL a ERE i FRE,
- w zakresie analizy bezpieczeństwa – w większości punktów bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic między GAL a placebo oraz ERE i FRE. Dlatego należy wnioskować, iż GAL stanowi dobrze tolerowaną metodę leczenia,
- również ocena skuteczności praktycznej GAL wykazała, iż badana interwencja stanowi obiecującą metodę leczenia zapobiegawczego migreny zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z migreną,
- wyniki fazy przedłużonej badania REGAIN potwierdziły, że GAL jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w profilaktyce przewlekłej migreny.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ według dostępnych dowodów galkanezumab rozszerza możliwości leczenia profilaktycznego pacjentów z migreną, dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie. Stosowane do tej pory środki profilaktyczne, nie były wystarczająco skuteczne i ich stosowanie wiązało się z licznymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi. Dlatego galkanezumab należy traktować, nie jako alternatywne leczenie w porównaniu z obecnie dostępnymi na rynku środkami, ale jako terapię zapobiegawczą skierowaną bezpośrednio do pacjentów pozbawionych specyficznej dla ich jednostki chorobowej opcji terapeutycznej, co dodatkowo potwierdza, iż głównym oraz właściwym porównaniem dla galkanezumabu jest placebo.

1 Cel opracowania

Celem niniejszego opracowania jest ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Emgality (galkanezumabu) w profilaktyce migreny [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza polegała na porównaniu bezpośrednim galkanezumabu (GAL) w dawce 120 mg z komparatorem podstawowym: placebo. W przebiegu analizy dokonano także osobnego przeglądu dla komparatorów dodatkowych: erenumabu (ERE) w dawkach 70 mg i 140 mg miesięcznie oraz fremanezumabu (FRE) w dawkach 225 mg miesięcznie i 675 mg kwartalnie w celu wykonania porównań pośrednich z wnioskowanym produktem leczniczym. W przypadku ERE 70 mg stanowi zasadnicze dawkowanie zalecane w ChPL, zaś 140 mg jest wskazywana jako niosąca korzyści w przypadku niektórych pacjentów, jednak w analizie zaprezentowano wyniki właściwe dla obu dawek. Z kolei w przypadku FRE, zgodnie z zapisami ChPL, obie zaprezentowane dawki są równoważne.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Schemat PICOS, opracowany na podstawie Analizy Problemu Decyzyjnego [APD Emgality 2021] i przyjęty w niniejszej analizie klinicznej, przedstawiono poniżej (por. Tab. 1)

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli z migreną [REDACTED]
Interwencja (I)	Galkanezumab, 120 mg podawany we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu, dawka nasycająca 240 mg.
Komparator (C)	Komparator główny: <ul style="list-style-type: none">• placebo. Komparatory dodatkowe: <ul style="list-style-type: none">• erenumab,• fremanezumab.

Kryterium	Charakterystyka
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: <ul style="list-style-type: none"> • zmiana liczby dni z migrenowymi bólami głowy (MHD), • redukcja MHD, • jakość życia, • ocena niesprawności spowodowanej migreną. Bezpieczeństwo: <ul style="list-style-type: none"> • odczyny w miejscu wstrzyknięcia, • ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Analiza skuteczności eksperymentalnej – randomizowane badania kliniczne. Analiza skuteczności praktycznej – badania pragmatyczne z randomizacją/badania obserwacyjne. Analiza bezpieczeństwa – randomizowane badania kliniczne oraz badania obserwacyjne i rejestry.

MHD – dni z migrenowymi bólami głowy

2 Przegląd systematyczny opracowań wtórnych dla interwencji

2.1 Metodyka

2.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych, pierwotnych i badań skuteczności praktycznej dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15.1. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatniej aktualizacji wyszukiwania dokonano 6.12.2021r.

W celu odnalezienia niezależnych raportów oceny technologii medycznych (HTA) przeszukano dodatkowo strony internetowe wybranych agencji oceny technologii medycznych oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*),
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
- HAS (*Haute Autorité de Santé*),
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
- NCPE Ireland (*National Centre for Pharmacoeconomics*),
- Zorginstituut Nederland,
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
- NIHR (*National Institute for Health Research*),
- PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency of New Zealand*),
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

2.1.2 Selekcja informacji

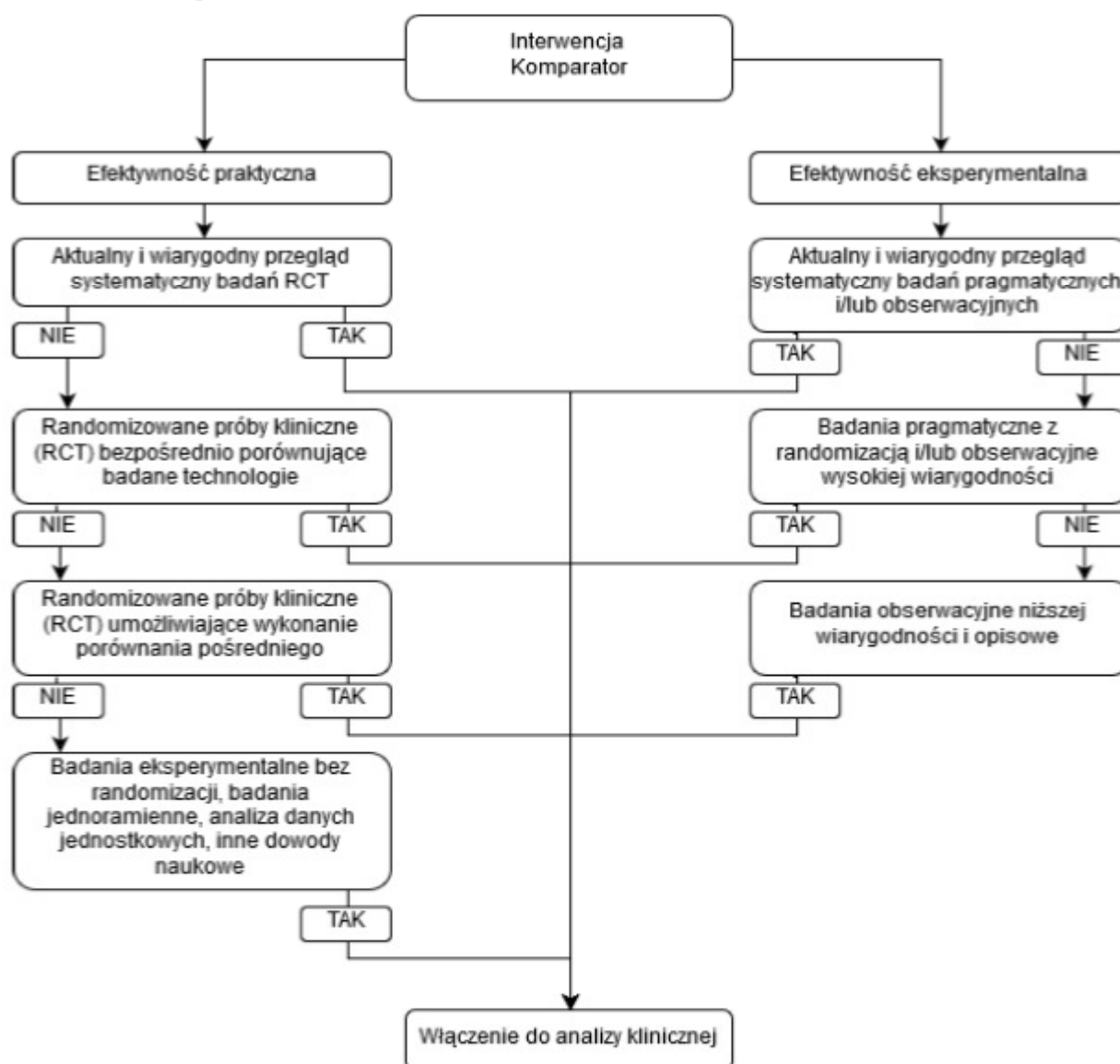
Selekcję przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykorzystano przyjęte przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia zgodne ze zdefiniowanym

schematem PICOS (por. 2.1.3 i 2.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy [redacted]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami, dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwanie ograniczono do prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnie przeszukanie baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 06.12.2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji dokonywano sukcesywnie według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.



Źródło: Wytyczne AOTMiT 2016

2.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

2.1.3.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej i praktycznej

Do analizy skuteczności (eksperymentalnej i praktycznej) i bezpieczeństwa włączono następujące opracowania wtórne:

- niezależne raporty oceny technologii medycznych;
- kompletne, dostępne opracowania spełniające cechy wiarygodnego przeglądu systematycznego literatury:
 - z co najmniej dwoma autorami (z uwagi na konieczność konfrontowania wyników przeszukiwania),
 - w których wyszukiwanie przeprowadzono w przynajmniej dwóch spośród baz: MEDLINE, EMBASE oraz Cochrane Library;

spełniające następujące kryteria:

- populacja – dorośli, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu¹,
- interwencja – galkanezumab w dawce 120 mg,
- komparator – placebo, komparatory dodatkowe: erenumab, fremanezumab²,
- poszukiwane punkty końcowe: dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa,
- publikacje w języku polskim lub angielskim.

2.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Kryteria wykluczenia były jednakowe dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- poglądowy i przeglądowy charakter publikacji;
- listy do redakcji;
- opracowania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów jej leczenia;
- opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka);

² Nie ograniczono wyszukiwania ze względu na dawkę leku.

- doniesienia dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

2.1.5 Ocena jakości opracowań wtórnych

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono w oparciu o skalę AMSTAR 2.

Oceny dokonywało niezależnie dwóch analityków [REDAKTOR] według formularza zamieszczonego w aneksie (por. rozdz. 20). Podsumowanie oceny wiarygodności opracowań wtórnych przedstawiono w rozdziale 2.2.3.

2.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Przy ekstrakcji wykorzystano formularz przygotowany uprzednio przez jednego z autorów niniejszego opracowania [REDAKTOR]. Następnie dane zostały sprawdzone przez innego badacza [REDAKTOR]. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- dane dotyczące charakterystyki opracowań wtórnych:
 - cel pracy,
 - kryteria włączenia badań do opracowania uwzględniające:
 - populację,
 - interwencję,
 - rodzaj badań,
 - oceniane punkty końcowe,
- dane dotyczące wiarygodności badań wtórnych:
 - data odcięcia, z jaką przeprowadzono wyszukiwanie, oraz
 - rodzaj włączonych badań,
- wybrane wyniki dla analizowanej interwencji dotyczące:
 - skuteczności eksperymentalnej,
 - skuteczności praktycznej lub
 - bezpieczeństwa,
- wnioski autorów opracowania.

2.2 Wyniki przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji

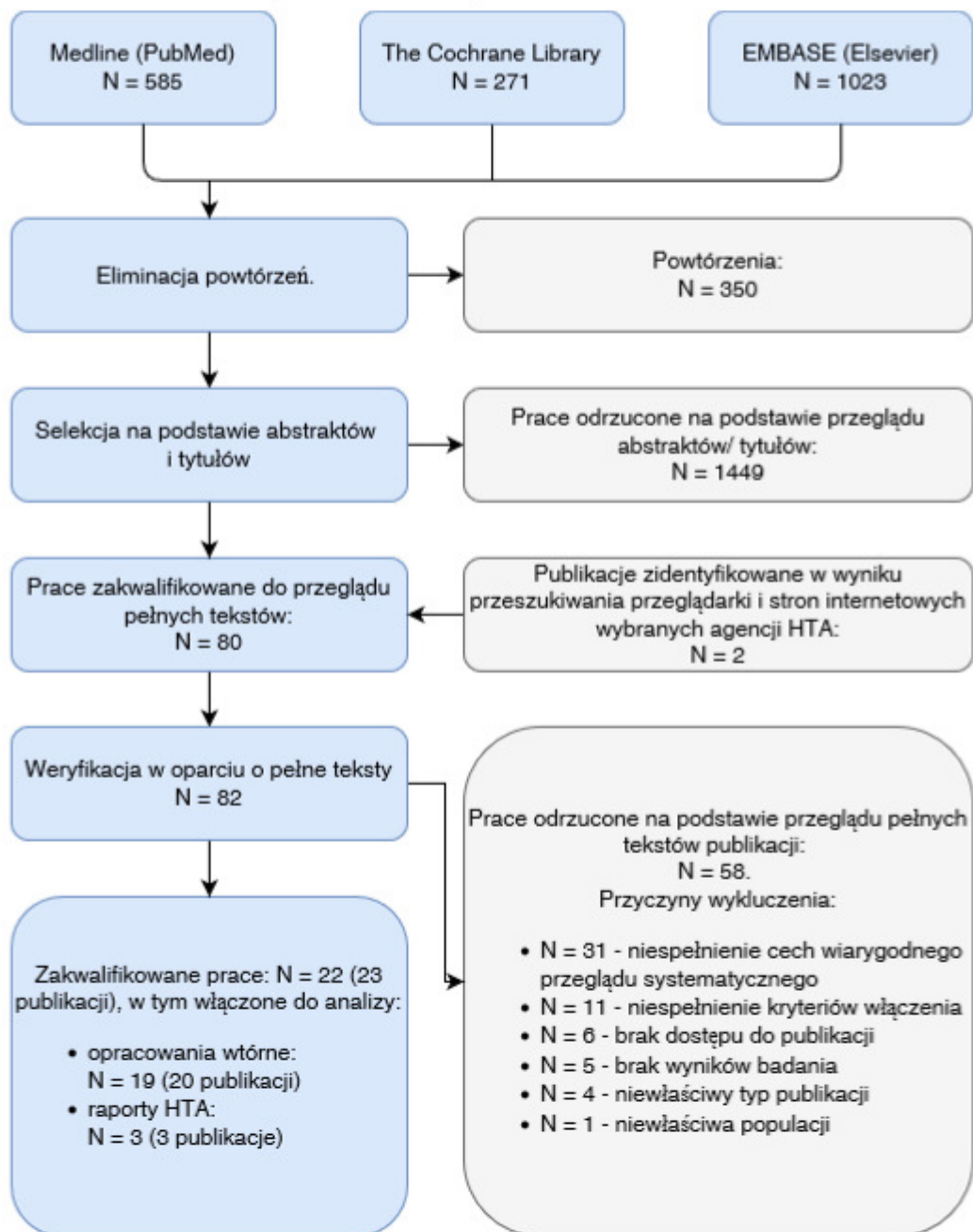
2.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

W ramach przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności dla GAL oceniono wstępnie 1879 abstraktów. Po wykluczeniu 350 powtórzeń oraz po selekcji pod kątem abstraktów i tytułów zidentyfikowano 80 prac, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdz. 2.1.3 i 2.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 58 zostało

wykluczonych z analizy. W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego oraz przeszukania stron internetowych agencji oceny technologii medycznych odnaleziono dodatkowo trzy raporty HTA spełniające kryteria włączenia.

Do przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dot. skuteczności i bezpieczeństwa włączono ostatecznie 19 przeglądów systematycznych (20 publikacji) oraz trzy raporty HTA (trzy publikacje). Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność między analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.1 i 17.1. Diagram przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Rys. 2). Charakterystykę zidentyfikowanych opracowań wtórnych i raportów HTA, ocenę ich wiarygodności oraz wyniki z poszczególnych prac przedstawiono poniżej.

Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla GAL – opracowania wtórne (diagram PRISMA).



2.2.2 Charakterystyka włączonych przeglądów systematycznych

Do opracowania włączono łącznie 19 przeglądów systematycznych (opisanych w 20 publikacjach), spośród których 14 włączono do analizy skuteczności i bezpieczeństwa. W przypadku dwóch pozostałych przeglądów, w publikacjach Frank 2021, Huang 2019, Masoud 2021 i Soni 2021b analizowano punkty końcowe dotyczące tylko skuteczności, a w Xu 2019 tylko bezpieczeństwa. W większości badań (poza Omaer 2021 i Vandervorst 2021) przeprowadzono metaanalizy (rodzaj badania IA wg wytycznych AOTMiT 2016).

Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.

Opracowanie	Data odcięcia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania interwencji	
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badania		
badania włączone do przeglądu systematycznego dot. skuteczności i bezpieczeństwa								
Abu-Zaid 2020	5/10 października 2020 r.	IA	przeгляд systematyczny i metaanaliza badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo GAL w dawkowaniu 120 mg lub 240 mg w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną	pacjenci z migreną	GAL 120 mg lub 240 mg vs. placebo	RCT	zmiana w MHD, zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, zmiana wyniku w skali PGI-S, zmiana wyniku w skali MSQ RF-R, zmiana wyniku w skali MIDAS, bezpieczeństwo	metaanaliza
Alasad 2020	13 grudnia 2019 r., PubMed, Cochrane Library i Embase	IA	ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał CGRP u pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną wg kryteriów ICHD-II lub ICHD-III B	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MMD*, zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, redukcja MHD o 50%, bezpieczeństwo	metaanaliza

Opracowani e	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacji a wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównani a interwencji
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badani a	Punkty końcowe	
Deng 2020	9 marca 2019 r, PubMed, Cochrane Controlled Trials Register, Embase, Web of Science	IA	kompleksowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa a przeciwciał CGRP w profilaktyce migreny epizodycznej	pacjenci z migreną epizodyczną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MHD, zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy specyficznych w leczeniu migreny, redukcja MHD o ≥50%, bezpieczeństwo	metaanaliz a
Han 2019	4 lipca 2018 r, PubMed i Cochrane Library	IA	ocena skuteczności i bezpieczeństwa a przeciwciał CGRP w zapobieganiu przewlekłej migrenie	pacjenci z rozpoznaniem przewlekłej migreny według ICHD-3	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MHD, redukcja MHD o 50%, 75% i 100%, zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, zmiana w liczbie godzin z bólem głowy, bezpieczeństwo	metaanaliz a
Omaer 2021	Ostatnie 10 lat(nie podano daty odciecia), clinicaltrial.gov, PubMed i Embase	IB	Porównanie profilu bezpieczeństwa i skuteczności stosowania	pacjenci z migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MMD, redukcja MMD o ≥50%, zmiana w liczbie dni, w których	analiza jakościowa

Opracowanie	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównania interwencji	
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badania		Punkty końcowe
Overeem 2021	do dnia 8 czerwca 2020 r. PubMed, Cochrane CEMTRAL oraz ClinicalTrials.gov	IA	przeciwciała CGRP w leczeniu lub profilaktyce migreny pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał CGRP i topiramatu w profilaktyce migreny epizodyczne	pacjenci z migreną epizodyczną	przeciwciała CGRP vs. placebo porównanie pośrednie z topiramatem	RCT	stosowano doraźne leki na ból głowy, bezpieczeństwo	metaanaliza
							zmniejszenie średniej wartości MMD u pacjentów leczonych aktywnie w porównaniu z placebo, zmniejszenie liczby dni, w których konieczne było stosowanie doraźnych leków przeciwbólowych, redukcja odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie MMD o co najmniej 50% w porównaniu z wartością początkową, bezpieczeństwo	

Opracowani e	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Ren 2019	początek października 2018 r, PubMed, Embase, Web of science, EBSCO i Cochrane Library	IA	ocena wpływu stosowania GAL w porównaniu z placebo w leczeniu migreny	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	GAL vs. placebo	RCT	redukcja MHD o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i $\geq 100\%$, zmiana w MHD, zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, MSQ, RF-R, MIDAS, PGI- S, bezpieczeństwo	metaanaliza
Shi 2021	Sierpień 2020, PubMed, Embase, Medline, Web of Science, Cochrane	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP w leczeniu epizodycznej migreny	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	Redukcja MMD, zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, bezpieczeństwo	metaanaliza
Soni 2021a	Czerwiec 2020 r, Medline, Embase, Cochrane, bazy danych dla badań klinicznych	IA	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP w leczeniu przewlekłej migreny	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	Redukcja MMD, redukcja MMH, redukcja MHD, redukcja MHH, odpowiedź na leczenie wśród pacjentów 50%, 75% i 100%, bezpieczeństwo	metaanaliza

Opracowani e	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacja wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównania interwencji
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badania	Punkty końcowe	
Vandervorst 2021	1 września 2021 r., PubMed, Cochrane Library, clinicaltrials.gov	IB	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP ze standardowymi lekami profilaktycznymi w leczeniu migreny	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	Przeciwciała CGRP vs placebo, leki profilaktyczne: propranolol, metoprolol, onabotulinumtoxinA, topiramata, walproinian, kandesartan i amitrypylina	RCT	Zmiana w MHD	Analiza jakościowa
Wang 2021	30 października 2020 r., Medline, Embase, Cochrane Library i clinicaltrials	IA	ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP w zapobieganiu migrenie	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MHD, redukcja MHD o 50% i 75%, bezpieczeństwo	metaanaliza
Yang 2020	1 sierpnia 2019, PubMed, Embase i Cochrane Library	IA	ocena wpływu różnych dawek GAL na skuteczność i tolerancję leku w leczeniu migreny i klastrowego bólu głowy.	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną lub klastrowym bólem głowy	GAL vs. placebo	RCT	zmiana w MHD, redukcja MHD o 50%, 75% i 100%, bezpieczeństwo	metaanaliza
Zhao 2020	3 marca 2019, PubMed, Cochrane Library,	IA	ocena skuteczności i bezpieczeństwa	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną wg	GAL vs. placebo	RCT	MMD, zmiana MMD, w których stosowano leki	metaanaliza

Opracowani e	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacji a wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównani a interwencji
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badani a	Punkty końcowe	
	Web of Science i Clinicaltrial.gov		a stosowania GAL w profilaktyce migreny.	kryteriów ICHD-III B			specyficznych w leczeniu migreny, redukcja MHD o 50%, 75% i 100%, bezpieczeństwo	
Zhu 2018	od powstania do kwietnia 2018 r, PubMed, Embase, Web of science i Cochrane Library	IA	poprawa mocy statystycznej oraz przegląd skuteczności i bezpieczeństwa a przeciwciał CGRP stosowanych w migrenie epizodycznej	pacjenci z migreną epizodyczną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MHD, redukcja MHD o ≥50%, zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki specyficzne w leczeniu migreny, bezpieczeństwo	metaanaliz a
badania włączone do przeglądu systematycznego dot. skuteczności								
Frank 2021	20 marca/maja 2020 r, Central, Embase, Medline	IA	porównawczy przegląd skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP z topiramatem i toksyną botulinową typu A	pacjenci z migreną	przeciwciała monoklonalne CGRP, topiramet i toksyna botulinowa typu A vs. placebo	RCT	Wskaźnik odpowiedzi 50%	metaanaliz a

Opracowani e	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacji a wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania				Sposób porównani a interwencji
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badani a	Punkty końcowe	
Huang 2019	29 marca 2019 r, PubMed, Cochrane Library, Embase, Web of Science	IA	ocena odpowiedzi na leczenie przeciwciałami CGRP u pacjentów z migreną	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	redukcja MHD o 50%, 75% i 100%,	metaanaliz a
Masoud 2021	do stycznia 2019 r, PubMed, SCOPUS, Embase i Cochrane Central	IA	ocena skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w porównaniu z placebo wśród pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	zmiana w MHD,	metaanaliz a
Soni 2021b	Czerwiec 2020 r, Medline, Embase, Cochrane	IA	Ocean jakości życia wśród pacjentów z migreną stosujących przeciwciała CGRP.	Pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	MIDAS	metaanaliz a
badania włączone do przeglądu systematycznego dot. bezpieczeństwa								
Xu 2019	1 czerwca 2018 r, PubMed, Embase (przez interfejs)	IA	Ocena bezpieczeństwa i tolerancji	pacjenci ze zdiagnozowaną migreną	przeciwciała CGRP vs. placebo	RCT	SAE, AE, TEAE	metaanaliz a

Opracowani e	Data odciecia, przeszukane bazy danych	Klasyfikacji a wg AOTMiT*	Cel badania	Kryteria włączenia badań do opracowania			Sposób porównani a interwencji	
				Populacja	Interwencja vs. komparator	Rodzaj badani a		Punkty końcowe
	Ovid), Cochrane Online Library i Clinicaltrials.go v		stosowania przeciwciał CGRP w profilaktyce migreny epizodycznej	epizodyczną zgodnie z kryteriami ICHD-III				

* między poszczególnymi badaniami włączonymi do niniejszej analizy występowały różnice dotyczące określenia stosowanego w celu wyrażenia liczby dni z migrenowymi bólami głowy. W większości publikacji stosowano akronim MHD, jednak w kilku przypadkach zastosowano skrót MMD, odnoszący się do tego samego punktu końcowego. W niniejszej analizie powyższe akronimy stosowano za autorami publikacji.

AE – zdarzenie niepożądane; AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny ICHD – International Classification of Headache Disorders; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowe; MMD – średnia liczba dni z migreną; MSQ RF-R – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; PGI-5 – ciężkość choroby w ogólnej ocenie; RCT – badanie kliniczne z randomizacją i grupą kontrolną; SAE – poważne niepożądane zdarzenie; TEAE – zdarzenie niepożądane spowodowane leczeniem.

2.2.3 Ocena wiarygodności badań

Ocenę jakości opracowań wtórnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2 [Shea 2017] dokładnie opisanej w rozdz. 20. Szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania, której podsumowanie zamieszczono poniżej (por. Tab. 3) przedstawiono w rozdz. 21. Wszystkie włączone opracowania otrzymały ogólnie krytycznie niską ocenę, ponieważ posiadały więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej. Ocena ta wynika głównie z restrykcyjnych kryteriów technicznych omawianej skali (np. wymóg wykazania listy wykluczonych badań), których niespełnienie nie wpływa bezpośrednio na wiarygodność wyników zaprezentowanych badań.

Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.

Badanie	Ocena
Abu-Zaid 2020	krytycznie niska
Alasad 2020	krytycznie niska
Deng 2020	krytycznie niska
Frank 2021	krytycznie niska
Han 2019	krytycznie niska
Huang 2019	krytycznie niska
Masoud 2021	krytycznie niska
Omaer 2021	krytycznie niska
Overeem 2021	krytycznie niska
Ren 2019	krytycznie niska
Shi 2021a	krytycznie niska
Soni 2021a	krytycznie niska
Soni 2021b	krytycznie niska
Vandervorst 2021	krytycznie niska
Wang 2021	krytycznie niska
Xu 2019	krytycznie niska
Yang 2020	krytycznie niska
Zhao 2020	krytycznie niska
Zhao 2021	krytycznie niska
Zhu 2018	krytycznie niska

2.2.4 Wyniki z opracowań wtórnych

2.2.4.1 Przeglądy systematyczne

Poniżej przedstawiono wyniki dla poszczególnych opracowań wtórnych włączonych do niniejszego przeglądu systematycznego.

2.2.4.1.1 Abu-Zaid 2020

Celem opracowania Abu-Zaid 2020 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy dostępnych badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo GAL

w dawkowaniu 120 mg lub 240 mg w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną przewlekłą lub epizodyczną. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, SCOPUS, Cochrane Central i Embase do dnia 5/10 października 2020 r.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono łącznie sześć badań obejmujących 4023 pacjentów, przy czym 1 974 pacjentów otrzymywało GAL, zaś 2 049 – placebo.

Cztery badania dotyczyły migreny epizodycznej (EVOLVE-1, EVOLVE-2, CGAB, Sakai 2020³), jedno migreny przewlekłej (REGAIN) oraz jedno zarówno migreny epizodycznej, jak i przewlekłej (CONQUER). Wszystkie włączone badania charakteryzowały się niskim lub umiarkowanym ryzykiem błędu systematycznego w skali Cochrane.

W analizie dokonano oceny skuteczności w zakresie: zmiany liczby dni z MHD, zmiany liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, wyniku w skali PGI-S, w domenie MSQ RF-R oraz w skali MIDAS. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały takie punkty końcowe, jak: częstość występowania bólu w miejscu podania, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i zakażenie górnych dróg oddechowych. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki metaanalizy przeprowadzonej w opracowaniu Abu-Zaid 2020.

Tab. 4. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL vs. placebo z opracowania Abu-Zaid 2020.

Punkt końcowy	GAL 120 mg vs. placebo, wyniki metaanalizy
Skuteczność	
Zmiana w MHD, MD (95% CI), p	2,39 (2,04; 2,74) p<0,001
Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, MD (95% CI), p	2,44 (1,81; 3,06) p<0,001
Zmiana wyniku w skali PGI-S, MD (95% CI), p	0,24 (0,13; 0,35) p<0,001
Zmiana wyniku w skali MSQ RF-R, MD (95% CI), p	2,06, (-1,79; 5,90) p=0,32
Zmiana wyniku w skali MIDAS, MD (95% CI), p	7,06 (-3,68; 17,81) p=0,20
Bezpieczeństwo	
Ból w miejscu podania, RR (95% CI), p	1,34, (0,79; 2,27) p=0,28
Zapalenie jamy nosowo-gardłowej, RR (95% CI), p	1,11 (0,84; 1,47) p=0,47
Zakażenie górnych dróg oddechowych, RR (95% CI), p	1,79 (1,17; 2,72) p=0,007

*należy wziąć pod uwagę, iż autorzy przeglądu w metaanalizie uwzględnili wyniki badania Sakai 2020, które zostało 2020 wykluczone z niniejszego raportu z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MD – różnica średnich; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MSQ RF-R – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; domena aktywności społecznej i pracowniczej; p – wartość p; PGI-S – ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta; RR – ryzyko względne

³ opracowanie Sakai 2020 wykluczono z niniejszego przeglądu z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia.

Wyniki metaanalizy wykazały, że GAL w dawce 120 mg wykazał wyższość nad placebo w zakresie zmniejszania liczby MHD i MH, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe. Ponadto, leczenie z zastosowaniem GAL istotnie korelowało z poprawą wyników w skali PGI-S, MSQ RF-R i MIDAS. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie częstości występowania działań niepożądanych między GAL i placebo.

2.2.4.1.2 Alasad 2020

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną przewlekłą lub epizodyczną. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Cochrane Library i Embase do dnia 13 grudnia 2019 r.

Do przeglądu włączono 13 badań RCT, spośród których trzy dotyczyły GAL w dawce docelowej 120 mg (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN), sześć ERE (ARISE, STRIVE, Sun 2016, Tepper 2017a oraz wykluczone z niniejszego przeglądu z uwagi na niespełnienie kryteriów włączenia: Sakai 2019 i Tepper 2019) oraz cztery FRE (Bigal 2015, Dodick 2018a, FOCUS, Silberstein 2017).

Badania łącznie obejmowały 6979 pacjentów (84,81% stanowiły kobiety) i zostały opublikowane w latach 2015-2019. Charakterystyka początkowa pacjentów, jak np. średni wiek czy średnia początkowa liczba MHD, między badaniami była zbliżona. Cztery badania dotyczyły migreny epizodycznej, a dziewięć migreny przewlekłej, wszystkie oceniono jako obdarzone niskim ryzykiem błędu systematycznego.

W analizie dokonano oceny zmian w miesięcznej liczbie dni z migreną (MMD⁴, ang. *mean migraine days*) oraz częstości zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Metaanaliza wszystkich włączonych badań wykazała, że w porównaniu z placebo, stosowanie przeciwciał CGRP znacząco zmniejszyło MMD po upływie 4, 8 oraz 12 tygodni. Istotne zmniejszenie MMD było również widoczne w analizie dla subpopulacji, w tym u pacjentów przyjmujących GAL. Liczba dni, w których stosowano leki doraźne, zmniejszyła się, a odsetek pacjentów z redukcją MMD o 50% znacznie wzrósł po zastosowaniu przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo. W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie stwierdzono istotnych różnic między aktywnym leczeniem i placebo. W Tab. 5 zestawiono wybrane wyniki uzyskane dla przeciwciał CGRP oraz osobno dla subpopulacji GAL w porównaniu z placebo.

Przeciwciała CGRP charakteryzują się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem już po przyjęciu pierwszej dawki leku. W badaniu wykazano, iż profil bezpieczeństwa leków jest porównywalny z placebo. Przeciwciała CGRP charakteryzują się wysoką specyficznością przy minimalnej toksyczności, a także indukują długoterminowe efekty kliniczne.

⁴ między poszczególnymi badaniami włączonymi do niniejszej analizy występowały różnice dotyczące określenia stosowanego w celu wyrażenia liczby dni z migrenowymi bólami głowy. W większości publikacji stosowano akronim MHD, jednak w kilku przypadkach zastosowano skrót MMD, odnoszący się do tego samego punktu końcowego. W niniejszej analizie powyższe akronimy stosowano za autorami publikacji.

Tab. 5. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Alasad 2020.

Punkt końcowy	Przeciwciała CGRP	GAL, 120 mg	ERE, 70 mg	FRE, 225 mg
Wyniki metaanalizy po upływie 12 tygodni				
Zmiana w MMD, MD (95% CI)	-1,80 (-2,16; -1,43)	-1,79 (-2,23; -1,35)	-1,59 (-2,06; -1,12)	-2,23 (-3,36; -1,09)
Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, MD (95% CI)	-1,73 (-2,15; -1,32)	-1,92 (-2,34; -1,51)	-1,37 (-1,87; -0,87]	-2,19 (-3,09; -1,30)
Redukcja MMD o $\geq 50\%$, OR (95% CI)	2,46 (2,08; 2,90)	2,38 (1,92; 2,94)	2,25 (1,90; 2,67)	2,82 (1,67; 4,77)

CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny; CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; MD – różnica średnich; MMD – średnia liczba dni z migreną; OR – iloraz szans.

2.2.4.1.3 Deng 2020

Celem opracowania była kompleksowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał CGRP w profilaktyce migreny epizodycznej w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed (MEDLINE), Cochrane Controlled Trials Register, Embase, Web of Science z datą odciążenia 9 marca 2019 r.

Do metaanalizy włączono 11 badań RCT, spośród których trzy dotyczyły GAL w dawce docelowej 120 mg (CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2), zaś jedno w dawce 150 mg (Dodick 2014, które nie zostało ujęte w niniejszej analizie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia). Cztery badania dotyczyły ERE (ARISE, LIBERTY, STRIVE, Sun 2016), zaś dwa FRE (Bigal 2015, Dodick 2018a). Jedno z badań dotyczyło eptinezumabu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

Badania łącznie obejmowały 4402 pacjentów. W analizie dokonano oceny zmian w miesięcznej liczbie MHD, liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, redukcji MHD o 50% oraz bezpieczeństwa. W porównaniu z placebo, terapia przeciwciałami CGRP spowodowała zmniejszenie MHD w miesiącu i dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy. Leczenie wiązało się ze wzrostem wskaźnika odpowiedzi o 50%. Ponadto, bezpieczeństwo stosowania nie wskazywało na znaczące różnice między CGRP i placebo. Podobne wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa uzyskano dla subpopulacji GAL. W Tab. 6 zestawiono wybrane wyniki porównania. **W metaanalizie wykazano, że przeciwciała CGRP mogą służyć jako skuteczna i bezpieczna metoda zapobiegania migrenie epizodycznej.**

Tab. 6. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Deng 2020.

Punkt końcowy	Wynik metaanalizy			
	anty-CGRP	GAL, 120 mg i 150 mg	ERE	FRE
Zmiana w MHD, WMD (95% CI)	-1,44 (-1,68; -1,19)	-1,57 (-2,03; -1,10)	-1,27 (-1,61; -0,92)	-1,99 (-3,23; -0,75)
Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe specyficzne w leczeniu migreny, WMD (95% CI)	-1,28 (-1,66; -0,90)	-1,80 (-2,22; -1,38)	-0,96 (-1,35; -0,57)	-1,39 (-1,94; -0,83)
Redukcja MHD o 50%, RR (95% CI)	1,51, (1,37; 1,66)	1,51 (1,32; 1,73)	1,55 (1,33; 1,80)	1,72 (1,42; 2,08)

CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny; CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; RR – ryzyko względne; WMD – średnia ważona różnica;

2.2.4.1.4 Frank 2021

Celem opracowania Frank 2021 było przedstawienie porównawczego przeglądu skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP z uznanymi już środkami terapeutycznymi - topiramatem i toksyną botulinową typu A w profilaktyce migreny przewlekłej lub epizodycznej. Na potrzeby przeglądu systematycznego i metaanalizy przeszukano bazy danych CENTRAL, EMBASE i MEDLINE do 20 marca/maja 2020 roku.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono łącznie 32 publikacje, spośród których 19 dotyczyło stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP, w tym 10 bezpośrednio odnosiło się do porównania GAL w różnych dawkach vs. placebo. Porównanie GAL w dawce 120 mg vs. placebo raportowano w pięciu spośród zaprezentowanych w przeglądzie badań (migrena epizodyczna: EVOVE-1, EVOLVE-2, CGAB, migrena przewlekła: REGAIN, migrena epizodyczna i przewlekła: CONQUER).

Pierworzędowym punktem końcowym w analizie była ocena 50% wskaźnika odpowiedzi na leczenie. Łączna wielkość efektu w odniesieniu do 50% odsetka odpowiedzi na leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych CGRP w leczeniu zapobiegawczym migreny epizodycznej i przewlekłej wynosiła odpowiednio 2,26, 95%CI=(1,98-2,58) oraz 2,34, 95%CI=(1,13-2,56).

Jednocześnie w analizie przeprowadzono metaanalizę z uwzględnieniem badań dotyczących porównania wyłącznie GAL w różnym dawkowaniu z placebo. Wskaźnik odpowiedzi na poziomie 50% wśród pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą stosujących GAL niezależnie od dawkowania oszacowano na poziomie OR=2,33, 95% CI=(2,08-2,60). Nie przeprowadzono metaanalizy w populacji pacjentów przyjmujących GAL w dawce 120 mg, która jest przedmiotem niniejszej analizy, dlatego poniżej zaprezentowano wyniki dla 50% wskaźnika odpowiedzi w tej populacji, które autorzy przeglądu zaprezentowali za autorami poszczególnych badań.

Tab. 7. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL, ERE lub FRE vs. placebo z opracowania Frank 2021.

Punkt końcowy	Dawkowanie	Populacja	Wynik, OR (95%CI)
GAL vs. placebo			
CONQUER	120 mg	Migrena epizodyczna	3,38 (1,92-5,95)
		Migrena przewlekła	4,56 (2,02-10,32)
CGAB		Migrena epizodyczna	1,55 (0,84-2,83)
EVOLVE-1		Migrena epizodyczna	2,65 (1,89-3,72)
EVOLVE-2		Migrena epizodyczna	2,59 (1,87-3,58)
REGAIN		Migrena przewlekła	2,11 (1,48-3,01)
ERE vs. placebo			
Sun 2016	70 mg	Migrena epizodyczna	1,96 (1,16-3,31)
Tepper 2017a	70 mg	Migrena przewlekła	2,13 (1,43-3,19)
	140 mg	Migrena przewlekła	2,27 (1,52-3,39)
ARISE	70 mg	Migrena epizodyczna	1,57 (1,11-2,23)
STRIVE	70 mg	Migrena epizodyczna	2,08 (1,48-2,90)
	140 mg	Migrena przewlekła	2,78 (1,99-3,88)
LIBERTY	140 mg	Migrena epizodyczna	2,69 (1,41-5,13)
FRE vs. placebo			
Bigal 2015b	225 mg	Migrena przewlekła	2,44 (1,32-4,54)
Bigal 2015	225 mg	Migrena epizodyczna	2,44 (1,35-4,43)
	675 mg	Migrena epizodyczna	3,21 (1,77-5,81)
Dodick 2018a	225 mg	Migrena epizodyczna	2,36 (1,67-3,33)
	675 mg	Migrena epizodyczna	2,06 (1,46-2,92)
Silberstein 2017	225 mg	Migrena przewlekła	3,11 (2,23-4,35)
	675 mg	Migrena przewlekła	2,76 (1,97-3,86)

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; OR – iloraz szans.

2.2.4.1.5 Han 2019

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP w leczeniu zapobiegawczym pacjentów z migreną przewlekłą w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed i Cochrane Library do dnia 4 lipca 2018 r.

Do metaanalizy włączono sześć publikacji, w tym cztery niezależne badania kliniczne (jedno badanie dla GAL – REGAIN, jedno dla ERE – Tepper 2017a, dwa dla FRE – Bigal 2015b, Silberstein 2017, jedno z badań dotyczyło eptinezumabu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy) obejmujące łącznie 3166 pacjentów. W badaniu dotyczącym porównania placebo i GAL zaprezentowano dwa schematy dawkowania docelowego: 120 i 240 mg. Badania oceniono jako obarczone niskim ryzykiem błędów systematycznych.

W analizie dokonano oceny zmian w miesięcznej liczbie MHD, liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, redukcji MHD o 50%, 75% i 100% oraz bezpieczeństwa.

W analizie zbiorczej czterech włączonych badań wykazano, że stosowanie przeciwciał CGRP prowadzi do redukcji MHD o 50% [OR=2,42, 95% CI=(2,04; 2,87)]. W metaanalizie dwóch badań, w których raportowano wyniki dla redukcji MHD o 75% również wykazano, iż wyższość CGRP nad placebo [OR=1,95, 95% CI=(1,30; 2,91)]. Tylko w jednym badaniu – REGAIN, porównującym dwie dawki GAL z placebo – wykazano wskaźnik odpowiedzi na poziomie 100%, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej [OR=1,88, 95% CI=(0,47; 7,57)]. Ponadto w analizie nie wykazano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych między przeciwciałami CGRP i placebo, z wyjątkiem częstości występowania dyskomfortu w miejscu podania.

W analizie dowiedziono, że przeciwciała CGRP stanowią skuteczną i bezpieczną metodę leczenia zapobiegawczego w migrenie przewlekłej.

2.2.4.1.6 Huang 2019

Celem opracowania była ocena odpowiedzi na leczenie przeciwciałami CGRP w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Cochrane Library, Embase i Web of Science do dnia 29 marca 2019 r.

Do przeglądu włączono 16 badań RCT, które łącznie obejmowały 9439 pacjentów. W sześciu badaniach dotyczących porównania placebo z GAL odnaleziono wyniki dla następujących dawek docelowych: 5mg, 50 mg, 120 mg, 150 mg, 240 mg i 300 mg (EVOLVE-1, EVOLVE-2, CGAB, REGAIN oraz wykluczone z przeglądu dla interwencji ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia: Dodick 2014, Camporeale 2018). Pięć badań dotyczyło ERE (STRIVE, Sun 2016, Tepper 2017a, ARISE, LIBERTY) zaś cztery FRE (Dodick 2018b, Silberstein 2017, Bigal 2015, Bigal 2015b). Jedno z badań dotyczyło eptinezumabu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

W opracowaniu dokonano oceny redukcji MHD o 50%, 75% i 100%. Analiza zbiorcza badań obejmujących 5406 pacjentów, w których raportowano wyniki dla 50% odpowiedzi na leczenie w ciągu 3 miesięcy wykazała znaczną korzyść ze stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo [RR=1,78, 95% CI=(1,54; 2,05)]. Podobnie, w przypadku 75% [RR=2,34, 95% CI=(1,77; 3,09)] oraz 100% [RR=2,07, 95% CI=(1,29; 3,32)] odpowiedzi przeciwciała CGRP osiągnęły znacznie lepsze wyniki niż placebo.

Dostępne dowody potwierdziły, że przeciwciała CGRP doprowadziły do redukcji MHD w ciągu trzech miesięcy trwania badania. Dlatego w przyszłych badaniach należy dokonać bezpośrednich porównań między przeciwciałami CGRP.

2.2.4.1.7 Omaer 2021

Celem opracowania Omaer 2021 było przeprowadzenie porównania profili bezpieczeństwa i skuteczności oraz podsumowanie informacji dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP w leczeniu lub profilaktyce migreny przewlekłej i epizodycznej. Do przeglądu włączano badania RCT opublikowane w bazach clinicaltrial.gov, PubMed i Embase w ciągu ostatnich 10 lat.

Ostatecznie, do przeglądu włączono 12 badań RCT, spośród których trzy dotyczyły porównania GAL vs. placebo (migrena epizodyczna: EVOVE-1, EVOLVE-2, migrena przewlekła: REGAIN). W przeglądzie uwzględniono także badania dotyczące zastosowania ERE i FRE w zapobieganiu migreny.

W analizie dokonano oceny skuteczności w zakresie: zmiany liczby MMD, redukcji MMD o $\geq 50\%$ oraz zmiany w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały takie punkty końcowe, jak między innymi: częstość występowania bólu w miejscu podania, zapalenie jamy nosowo-gardłowej czy zakażenie dróg moczowych. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki opublikowane w przeglądzie Omaer 2021.

Tab. 8. Wybrane wyniki z opracowania Omaer 2021 w zakresie skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w prewencji migreny epizodycznej po 12 tygodniach.

Badanie	Zmiana w MMD, - (95% CI), p	Redukcja MMD o $\geq 50\%$, - (OR (95% CI)), p	Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, OR (95% CI), p
GAL 120 mg vs. placebo			
EVOLVE-1	120 mg: -4,7 [MTD-1,9](-2,50,-1,40) <0,001 Placebo: -2,8*	120 mg: 62,3, 2,6 (2,0-3,4) <0,001* Placebo: 38,6	120 mg: -4,0 [MTD -1,8] (-2,3, -1,3) <0,001* Placebo: -2,2
EVOLVE-2	120 mg: -4,3 (-4,8, -3,8) <0,001 Placebo: -2,3 (CI -2,7, -0,9)*	120 mg: 59,3, (55-64) <0,001* Placebo: 36	120 mg: -3,7 (-4,1, -3,2) <0,001* Placebo: -1,9
ERE vs. placebo			
ARISE	70 mg: -2,9 \pm 0,2 (-1,6, -0,5): <0,001 Placebo: -1,8 \pm 0,2	70 mg: 39,7, 1,59 (1,12-2,27), 0,010	70 mg: -1,2 \pm 0,1 (-1,0, -0,2) 0,002
FRE vs. placebo			
Dodick 2018a	225 mg: -1,5 (-2,01, -0,93): <0,001 675 mg: -1,3 (-1,79, -0,72): <0,001 Placebo: -2,2 (-2,68, -1,71)	225 mg: 19,8 (12,0-27,6): <0,001 675 mg: 16,5 (8,9-24,1): <0,001	225 mg: -3,0 (-3,41, -2,56) <0,001 675 mg: -2,9 (-3,34, -2,48) <0,001

* Zmniejszenie MMD w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 6 miesięcy

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MMD – średnia liczba dni z migreną; MTD – średnia różnica w leczeniu; OR – iloraz szans; p – wartość p;

Tab. 9. Wybrane wyniki z opracowania Omaer 2021 w zakresie skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w prewencji migreny przewlekłej po 12 tygodniach.

Badanie	Zmiana w MMD, - (95% CI), p	Redukcja MMD o $\geq 50\%$, - (OR (95% CI)), p	Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, OR (95% CI), p
GAL 120 mg vs. placebo			

Badanie	Zmiana w MMD, - (95% CI), p	Redukcja MMD o $\geq 50\%$, - (OR (95% CI)), p	Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, OR (95% CI), p
REGAIN	120 mg: -4,8 (-2,90, -1,30) <0,001 Placebo: -2,7	120 mg: 27,6, 2,1 (1,6-2,8) <0,001 Placebo: 15,4	120 mg: -4,7 (-3,3, -1,8) <0,001 Placebo: -2,2
ERE vs. placebo			
Tepper 2017a	70 mg: -6,6 (-3,5, -1,4) <0,0001 140 mg: -6,6 (-3,5, -1,4) <0,0001 Placebo: -4,2	70 mg: 40, 2,2 (1,5-3,3) 140 mg: 41 2,3 (1,6-3,5) <0,0001 Placebo: 23	70 mg: -1,9 (-2,6, -1,1) <0,0001 140 mg: -4,1 (-3,3, -1,8) <0,0001 Placebo: -1,6
FRE vs. placebo			
Silberstein 2017	225 mg: -4,6 \pm 0,3 dni z bólem głowy/miesiąc (p<0,001) 675 mg: -4,3 \pm 0,3 dni z bólem głowy/miesiąc (p<0,001) Placebo: -2,5 \pm 0,3 Średnia liczba MMD : 225 mg: -5,0 \pm 0,4 (p<0,001) 675 mg: -4,9 \pm 0,4 (p<0,001) Placebo: -3,2 \pm 0,4	225 mg: 41 675 mg: 38 Placebo: 18	225 mg: -4,2 675 mg: -3,7 Placebo: -1,9

* Zmniejszenie MMD w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 6 miesięcy

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MMD – średnia liczba dni z migreną; MTD – średnia różnica w leczeniu; OR – iloraz szans; p – wartość p;

W zakresie bezpieczeństwa w przypadku pacjentów przeciwciała CGRP zdarzenia niepożądane występowały rzadko. Do najczęściej raportowanych zdarzeń należały: ból w miejscu podania (GAL: 20%; ERE: 6%; FRE: 30%), zakażenie górnych dróg oddechowych (ERE: 6%; FRE: 5,5%), zapalenie jamy nosowo-gardłowej (GAL: 7,8%; ERE: 5%; FRE: 3,8%) oraz zakażenie dróg moczowych (GAL: 5,9%; FRE: 3,4%).

2.2.4.1.8 Overeem 2021

Celem opracowania Overeem 2021 było pośrednie porównanie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał CGRP i topiramatu w profilaktyce migreny epizodycznej na podstawie metaanalizy odnalezionych dowodów. Przeszukano bazy danych PubMed, Cochrane CENTRAL oraz ClinicalTrials.gov do dnia 8 czerwca 2020 r.

Ostatecznie, do przeglądu włączono 13 badań RCT, spośród których dwa dotyczyły porównania GAL vs. placebo (EVOVE-1, EVOLVE-2). W przeglądzie uwzględniono także badania dotyczące zastosowania ERE i FRE w zapobieganiu migreny.

W przeglądzie dokonano oceny skuteczności w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego – zmniejszenia średniej wartości MMD u pacjentów leczonych aktywnie w porównaniu z placebo, oraz drugorzędowych: zmniejszenia liczby dni, w których konieczne było stosowanie doraźnych leków przeciwbólowych, oraz redukcja odsetka pacjentów, u których wystąpiło zmniejszenie MMD o co najmniej 50% w porównaniu z wartością początkową. W zakresie bezpieczeństwa ocenie poddano ogólną liczbę zdarzeń niepożądanych występujących u co najmniej 2% badanych.

Do oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowano model (porównanie główne – pośrednie), w którym połączono wyniki badań dla przeciwciał CGRP oraz dla topiramatu w dwie osobne grupy. Dokonano także dodatkowej analizy subpopulacji, gdzie zastosowano drugi model, w którym połączono badania ze względu na przyjmowaną substancję i dawkę. Z uwagi na tematykę niniejszego opracowania, w analizie zaprezentowano wyłącznie wyniki uzyskane przy zastosowaniu drugiego modelu (por. Tab. 10).

Tab. 10. Wybrane wyniki metaanalizy z opracowania Overeem 2021 – skuteczność.

Porównanie	Wynik metaanalizy
Zmiana w liczbie MMD, MD (95%CI)	
GAL 120 mg vs. placebo	-1,97 (-2,52; -1,42)
ERE 70 mg vs. placebo	-1,21 (-1,63; -0,79)
ERE 140 mg vs. placebo	-1,78 (-2,32; -1,25)
FRE 225 mg vs. placebo	-1,76 (-2,75; -0,78)
FRE 675 mg vs. placebo	-1,81 (-3,28; -0,34)
Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, MD (95%CI)	
GAL 120 mg vs. placebo	-1,82 (-2,57; -1,05)
ERE 70 mg vs. placebo	-0,76 (-1,10; -0,43)
ERE 140 mg vs. placebo	-1,50 (-1,83; -1,16)
FRE 225 mg vs. placebo	-1,44 (-2,10; -0,78)
FRE 675 mg vs. placebo	-1,36 (-2,02; -0,70)
Redukcja MMD o 50%, RR (95%CI)	
GAL 120 mg vs. placebo	1,63 (1,42; 1,88)
ERE 70 mg vs. placebo	1,45 (1,21; 1,74)
ERE 140 mg vs. placebo	1,95 (1,52; 2,50)
FRE 225 mg vs. placebo	1,71 (1,33; 2,19)
FRE 675 mg vs. placebo	1,72 (1,33; 2,20)

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MD – różnica średnich; RR – ryzyko względne.

Tab. 11. Wybrane wyniki metaanalizy z opracowania Overeem 2021 – bezpieczeństwo.

Porównanie	Wynik metaanalizy
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych, RR (95%CI)	

Porównanie	Wynik metaanalizy
GAL 120 mg vs. placebo	1,57 (0,68; 3,60)
ERE 70 mg vs. placebo	1,70 (0,32; 9,12)
ERE 140 mg vs. placebo	0,78 (0,25; 2,41)
FRE 225 mg vs. placebo	1,31 (0,28; 6,06)
FRE 675 mg vs. placebo	1,49 (0,36; 6,26)

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; RR – ryzyko względne.

2.2.4.1.9 Masoud 2021

Celem opracowania Masoud 2021 była ocena skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w porównaniu z placebo wśród pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą. Na potrzeby analizy dokonano przeglądu systematycznego dostępnych badań RCT w bazach danych PubMed, SCOPUS, Embase i Cochrane Central do stycznia 2019 roku oraz następnie dokonano metaanalizy sieciowej.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono łącznie 27 badań RCT dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP w leczeniu migreny. Część z nich dotyczyła stosowania GAL. W przeglądzie oceniano średnią zmianę w liczbie MHD w stosunku do wartości początkowej.

W analizie przeprowadzono metaanalizę z uwzględnieniem badań dotyczących porównania wyłącznie GAL w dawce 120 mg z placebo. Poniżej zaprezentowano wyniki przeprowadzonej przez autorów metaanalizy sieciowej obejmującej badania dotyczące GAL w dawce będącej przedmiotem niniejszej analizy.

Tab. 12. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL vs. placebo z opracowania Masoud 2021.

Populacja	Zmiana MHD u pacjentów po 12 tygodniach leczenia, SMD (95%CI)
Migrena przewlekła	
GAL 120 mg vs. placebo	-0,27 (-0,35; -0,18)
ERE 70 mg vs. placebo	-0,32 (-0,46; -0,19)
ERE 140 mg vs. placebo	-0,40 (-0,51; -0,28)
FRE 675 mg vs. placebo	-0,23 (-0,37; -0,1)
Migrena epizodyczna	
GAL 120 mg vs. placebo	-0,40 (-0,53; -0,28)
ERE 70 mg vs. placebo	-0,35 (-0,43; -0,27)
ERE 140 mg vs. placebo	-0,52 (-0,61; -0,43)
FRE 225 mg vs. placebo	-0,37 (-0,50; -0,24)
FRE 675 mg vs. placebo	-0,32 (-0,46; -0,19)
Migrena przewlekła i epizodyczna	
GAL 120 mg vs. placebo	-0,37 (-0,45; -0,29)
ERE 70 mg vs. placebo	-0,37 (-0,45; -0,29)

Populacja	Zmiana MHD u pacjentów po 12 tygodniach leczenia, SMD (95%CI)
ERE 140 mg vs. placebo	-0,48 (-0,571; 0,39)
FRE 225 mg vs. placebo	-0,32 (-0,46; -0,19)
FRE 675 mg vs. placebo	-0,35 (-0,46; -0,24)

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; OR – iloraz szans; SMD – standaryzowana średnia różnica.

Podsumowując, po 12 tygodniach, stosowanie GAL, ERE i FRE wiązało się z korzystnymi wynikami w zakresie zmiany MHD u pacjentów z migreną w stosunku do wartości początkowej.

2.2.4.1.10 Ren 2019

Celem opracowania była ocena wpływu stosowania GAL w porównaniu z placebo w leczeniu pacjentów z migrenowymi bólami głowy. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Embase, Web of science, EBSCO i Cochrane Library do początku października 2018 r.

Do metaanalizy włączono sześć publikacji, które łącznie obejmowały 3148 pacjentów. Wszystkie badania dotyczyły porównania placebo z GAL w dawce docelowej 120 mg (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN, CGAB w trzech publikacjach). Ryzyko błędu systematycznego we włączonych badaniach oceniono jako niskie w skali Jadad.

W analizie dokonano oceny redukcji MHD o 50%, 75% i 100%, zmian w liczbie MHD, liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy oraz profilu bezpieczeństwa. Dodatkowo porównano wyniki raportowane przez pacjentów w kwestionariuszach oceny jakości życia specyficznego dla migreny w domenie dotyczącej aktywności społecznej i pracowniczej (MSQ RF-R, ang. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire; Role Function-Restrictive*), MIDAS, PGI-S.

GAL był skuteczniejszy w porównaniu do placebo w zakresie średniego zmniejszenia liczby MHD w miesiącu oraz liczby MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe w porównaniu z placebo. Również w zakresie wskaźników odpowiedzi GAL wykazał istotnie lepsze wyniki w zakresie odpowiedzi $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ oraz 100% niż placebo. Dodatkowo GAL pozytywnie wpłynął na wyniki uzyskane w kwestionariuszach MSQ RF-R, MIDAS i PGI-S. W zakresie bezpieczeństwa w przypadku GAL wykazano wzrost częstotliwości zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo, ale nie wykazano istotnego wpływu leku na występowanie poważnych zdarzeń niepożądanych. W Tab. 13 zestawiono wybrane wyniki porównania.

GAL stosowany u pacjentów z migreną daje znaczące korzyści w porównaniu z placebo w średniej redukcji MHD w miesiącu. Ryzyko występowania zdarzeń niepożądanych jest istotnie wyższe w grupie GAL niż PLC.

Tab. 13. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL w porównaniu z placebo z opracowania Ren 2019.

	Punkt końcowy	GAL, 120 mg
	Zmiana w MHD, MD (95% CI)	-6,81 (-9,90; -3 ,73)
	Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, MD (95% CI)	-8,19 (-9,74; -6 ,65)
	Redukcja MHD o $\geq 50\%$, MD (95% CI)	1,54 (1,32;1,79)
	Redukcja MHD o $\geq 75\%$, MD (95% CI)	1,90 (1,59;2,27)
	Redukcja MHD o 100%, MD (95% CI)	1,98 (1,50; 2,61)
	MSQ RF-R, MD (95% CI)	6,31 (1,64; 10,99)
	Całkowity wynik MIDAS, MD (95% CI)	-4,47 (-8,51; -0,43)
	PGI-S, MD (95% CI)	-2,49 (-3,47; -1,52)
	Zdarzenia niepożądane, MD (95% CI)	1,08 (1,01; 1,15)
	Poważne zdarzenia niepożądane, MD (95% CI)	2,0 (0,95; 4,21)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MD – różnica średnich; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MSQ RF-R – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; domena aktywności społecznej i pracowniczej; PGI-S – ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta;

2.2.4.1.11 Shi 2021

Celem opracowania Shi 2021 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy dostępnych badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał CGRP stosowanych w migrenie epizodycznej w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz Web of Science do sierpnia 2020 r.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono łącznie 11 badań RCT obejmujących 6397 pacjentów. W analizie dokonano oceny skuteczności w zakresie: zmiany liczby dni z MMD oraz liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy specyficzne w leczeniu migreny. Ocena bezpieczeństwa dotyczyła odsetka uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane.

Wszystkie włączone CGRP wykazywały znaczącą skuteczność w porównaniu do placebo. Jednak konkretne leki miały różne skuteczności w zależności od obranego punktu końcowego. GAL w dawce 120 mg wykazywał największą skuteczność w dniach największego zaostrzenia choroby. Jego skuteczność widoczna była również w zredukowaniu liczby dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy.

Przeciwciała monoklonalne CGRP są skutecznym leczeniem zapobiegającym migrenie. Przejawiają pewne zalety w porównaniu z dotychczas stosowanymi metodami leczenia – swoistość docelowa, dłuższy okres półtrwania i przestrzeganie zaleceń przez pacjenta dzięki miesięcznym lub kwartalnym dawkom oraz sposobie podania. W analizie potwierdzono, że działanie CGRP jest skuteczne i korzystne w porównaniu do placebo, jednak wyszczególniono FRE w dawce 225 mg oraz GAL w dawce 120 mg jako schematy leczenia dające największe korzyści kliniczne.

2.2.4.1.12 Soni 2021a

Celem opracowania Soni 2021a było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy dostępnych badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał CGRP stosowanych w migrenie przewlekłej w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz bazy z badaniami klinicznymi do lipca 2020 r.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono łącznie 38 badań, z 7 badań RCT obejmujących 5164 pacjentów. W analizie dokonano oceny skuteczności w zakresie: zmiany liczby dni z MMD, zmiany liczby godzin z MMH, zmiany liczby dni z MHD, zmiany liczby godzin z MHH, odpowiedź pacjentów na leczenie – 50%, 75% oraz 100%.

Ocena bezpieczeństwa dotyczyła odsetka uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki metaanalizy przeprowadzonej w opracowaniu Soni 2021a.

Tab. 14. Wybrane wyniki metaanalizy dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Soni 2021a.

Punkt końcowy	GAL, 120 mg	ERE, 70 mg	ERE, 140 mg	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg
Wyniki metaanalizy					
Zmiana w MMD, MD (95% CI)	-1,91 (-3,80; 0,23)	-2,46 (-4,52; -0,36)	-2,43-2,46 (-4,52; -0,35)	-2,62 (-4,21; -1,22)	-2,32 (-3,89; -0,89)
Zmiana w MMH, MD (95% CI)	-22,09 (-35,08; -9,09)	-	-	-	-
Redukcja MMD o 50%, OR (95% CI)	2,09 (0,42; 10,16)	2,17 (0,44,11,21)	2,28 (0,44,11,66)	2,74 (0,60,14,33)	3,13 (0,66,15,64)
Redukcja MMD o 75%, OR (95% CI)	1,62 (0,22,12,45)	2,44 (0,33,17,50)	3,13 (0,44,22,54)	-	-
Redukcja MMD o 100%, OR (95% CI)	1,96 (0,08,54,34)	17,56 (0,88,1042,02)	10,47 (0,50,641,10)	-	-

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MMD – liczba dni z migreną w miesiącu; MMH – liczba godzin migreny w miesiącu; MHD – liczba dni z bólem głowy w miesiącu; MHH – liczba godzin z bólem głowy w miesiącu; OR – iloraz szans.

Wszystkie włączone CGRP wykazywały znaczącą skuteczność w porównaniu do placebo. Większość terapii była skuteczna w zakresie zmiany liczby dni z MMD, w redukcji o 50%, 75% i 100% dni z MHD w porównaniu do placebo. W zakresie bezpieczeństwa nie uzyskano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo.

Przeciwciała monoklonalne CGRP są skutecznym leczeniem zapobiegającym migrenie. Ich stosowanie przejawia kilka zalet, w porównaniu z dotychczas stosowanymi metodami leczenia – mniejsza liczba i łagodniejsze zdarzenia niepożądane, swoistość docelowa, dłuższy okres półtrwania i przestrzeganie zaleceń przez pacjenta dzięki miesięcznym lub

kwartalnym dawkom. W analizie potwierdzono, że działanie CGRP jest skuteczne i korzystne w porównaniu do placebo.

2.2.4.1.13 Soni 2021b

Celem opracowania Soni 2021b była ocena jakości życia wśród pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą stosujących przeciwciała monoklonalne CGRP w porównaniu z placebo. Na potrzeby analizy dokonano przeglądu systematycznego dostępnych badań RCT w bazach danych PubMed, Embase i Cochrane Central do czerwca 2020 roku.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono 41 badań, które opierały się na 9 badaniach RCT dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP w ocenie jakości życia u pacjentów z migreną. Część z nich dotyczyła stosowania GAL.

W przeglądzie oceniano jakość życia na podstawie kwestionariusza MIDAS, który ocenia poziom niepełnosprawności związanej z bólem głowy w zakresie aktywności rodzinnej, społecznej oraz wypoczynkowej. Ocenia się również liczbę dni produktywnych, które zostały utracone z powodu choroby. Skala zawiera się w ocenach 0 do 5 (0 – minimalna lub sporadyczna niepełnosprawność; 5 – bardzo poważna niepełnosprawność).

W analizie przeprowadzono metaanalizę z uwzględnieniem badań dotyczących porównania GAL w dawce 120 mg z placebo. Poniżej zaprezentowano wyniki przeprowadzonej przez autorów metaanalizy sieciowej.

Tab. 15. Wybrane wyniki metaanalizy dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Soni 2021b.

Punkt końcowy	GAL, 120 mg	ERE, 70 mg	ERE, 140 mg	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg
Wyniki metaanalizy					
Zmiana w skali MIDAS, MD (95% CI)	-7,84 (-10,93; -4,73)	-2,31 (-4,50; -0,78)	-3,29 (-6,17; -1,40)	-14,32 (-26,61; -2,84)	-15,19 (-23,81; -7,09)

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MD – różnica średnich; MMD – średnia liczba dni z migreną; RR – ryzyko względne.

Wszystkie analizowane przeciwciała CGRP wykazywały znacząco lepszą kontrolę nad jakością życia w porównaniu z placebo.

2.2.4.1.14 Vandervorst 2021

Celem opracowania Vandervorst 2021 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał CGRP stosowanych w migrenie przewlekłej lub epizodycznej w porównaniu z placebo, a także porównanie z lekami stosowanymi do leczenia profilaktycznego. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Cochrane Library oraz clinicaltrials.gov do 1 września 2021 r.

W analizie dokonano oceny skuteczności w zakresie zmiany liczby dni z MMD.

Wyniki analizy wykazały, że CGRP są wysoce skutecznie w zakresie ograniczania MMD w porównaniu z placebo. Przeciwciała CGRP charakteryzują się wysoką skutecznością

w stosunku do profilu działań niepożądanych. Są one co najmniej porównywalne pod względem skuteczności do obecnie stosowanych leków profilaktycznych. Wiarygodność tego sygnału skuteczności potwierdzają liczne randomizowane badania kliniczne, z których każde obejmowało dużą liczbę pacjentów. Ponadto, ze względu na doskonałą tolerancję i pojawiające się długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa, wydaje się, że mają one niespotykany dotąd profil skuteczności w stosunku do działań niepożądanych, co wyraźnie przekłada się na wartość dodaną w profilaktyce migreny.

2.2.4.1.15 Wang 2021

Celem opracowania Wang 2021 było przeprowadzenie przeglądu systematycznego i metaanalizy dostępnych badań RCT, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo przeciwciał CGRP stosowanych w migrenie przewlekłej lub epizodycznej w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach Medline, Embase, Cochrane Library oraz clinicaltrials.gov do 30 października 2020 r.

Ostatecznie, do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy włączono łącznie osiemnaście badań obejmujących 8926 pacjentów, przy czym 3188 pacjentów otrzymywało GAL.

Włączono część badań dotyczących migreny, w której interwencją był GAL – EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN, Skljarevski 2018, CONQUER oraz NCT02959177.

W analizie dokonano oceny skuteczności w zakresie: zmiany liczby dni z MMD oraz redukcji MMD o $\geq 50\%$ oraz $\geq 75\%$. Ocena bezpieczeństwa dotyczyła odsetka uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa obejmowały takie punkty końcowe, jak: częstość występowania bólu w miejscu podania, zapalenie jamy nosowo-gardłowej i zakażenie górnych dróg oddechowych. Poniżej zaprezentowano wybrane wyniki metaanalizy przeprowadzonej w opracowaniu Wang 2021.

Tab. 16. Wybrane wyniki metaanalizy dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Wang 2021.

Punkt końcowy	GAL, 120 mg	ERE, 70 mg	FRE, 225 mg
Wyniki metaanalizy			
Zmiana w MMD, MD (95% CI)	-2,10 (-2,76; -1,45)	-1,61 (-2,40; -0,84)	-2,19 (-3,15; -1,25)
Odsetek uczestników, u których wystąpiły zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, RR (95% CI)	1,11 (1,01; 1,22)	0,98 (0,88; 1,09]	1,05 (0,92; 1,17)
Redukcja MMD o $\geq 50\%$, RR (95% CI)	1,53 (1,18; 1,99)	1,75 (1,30; 2,44)	2,29 (1,63; 3,25)
Redukcja MMD o $\geq 75\%$, RR (95% CI)	2,14 (1,69; 2,95)	-	3,23 (1,52; 7,36)

CI – przedział ufności; ; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MD – różnica średnich; MMD – średnia liczba dni z migreną; RR – ryzyko względne

Wyniki metaanalizy wykazały, że FRE wykazywał największe prawdopodobieństwo redukcji MMD w porównaniu z placebo, natomiast GAL nieznacznie mu ulegał, zajmując drugie miejsce wśród badanych CGRP. Porównania między lekami nie osiągnęły istotności statystycznej w zakresie redukcji MMD.

W zakresie bezpieczeństwa, GAL powodował co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem więcej niż placebo, jednakże pozostałe badane CGRP również wykazywały zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia działania niepożądanego.

Wyniki metaanalizy w zakresie redukcji MHD o $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ wykazały, że GAL był znacznie skuteczniejszy niż placebo.

W analizie wykazano, że wszystkie leki osiągały podobną skuteczność w zakresie zmniejszania MMD w porównaniu do placebo.

2.2.4.1.16 Xu 2019

Celem opracowania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji przeciwciał CGRP w profilaktyce migreny epizodycznej w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Embase, Cochrane Library i Clinicaltrials.gov do dnia 1 czerwca 2018 r.

Do metaanalizy włączono 10 badań RCT, które łącznie obejmowały 5817 pacjentów. W czterech badaniach dotyczących porównania placebo z GAL odnaleziono wyniki dla następujących dawek docelowych: 5mg, 50 mg, 120 mg, 150 mg, 240 mg i 300 mg (EVOLVE-1, EVOLVE-2, CGAB oraz Dodick 2014, które nie zostało ujęte w niniejszej analizie ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia). Trzy badania dotyczyły ERE (STRIVE, ARISE, Sun 2016) zaś dwa FRE (Dodick 2018b, Bigal 2015). Ostatnie badanie dotyczyło eptinezumabu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

W analizie nie wykazano związku między leczeniem przeciwciałami CGRP a występowaniem poważnych oraz dowolnych zdarzeń niepożądanych oraz rezygnacją z badania z powodu występujących zdarzeń niepożądanych. W przypadku określonych zdarzeń, takich jak ból i rumień w miejscu podania występowanie było znacząco wyższe w grupie pacjentów leczonych przeciwciałami CGRP niż w grupie placebo. W Tab. 17 zestawiono wybrane wyniki analizy.

Wyniki metaanalizy wykazały, że zastosowanie przeciwciał CGRP stanowi bezpieczną i dobrze tolerowaną metodę leczenia profilaktycznego pacjentów z migreną epizodyczną w krótkim okresie czasu.

Tab. 17. Wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Xu 2019.

Punkt końcowy	Wynik, RR (95% CI)
Wycofanie zgody	0,90 (0,77; 1,05)
Wycofanie zgody z powodu zdarzeń niepożądanych	1,39 (0,95; 2,04)
Poważne zdarzenia niepożądane	1,13 (0,74; 1,72)
Dowolne zdarzenia niepożądane	0,99 (0,90; 1,10)
Określone zdarzenia niepożądane	
Ból w miejscu podania	1,32 (1,02; 1,71)
Rumień w miejscu podania	1,55 (1,17; 2,05)

CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny; CI – przedział ufności; RR – ryzyko względne;

2.2.4.1.17 Yang 2020

Celem opracowania była ocena wpływu różnych dawek GAL na skuteczność i tolerancję leku w leczeniu migreny i klastrowego bólu głowy w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Embase i Cochrane Library do dnia 1 sierpnia 2019 r.

Badania dotyczyły porównania placebo z GAL w następujących dawkach docelowych: 5 mg, 50 mg, 120 mg, 150 mg, 240 mg i 300 mg (CGAB, EVOLVE 1, EVOLVE 2, REGAIN oraz wykluczone z przeglądu dla interwencji ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia: Dodick 2014, Camporeale 2018 i Goadsby 2019).

W analizie dokonano oceny zmian w liczbie MHD, redukcji MHD o 50%, 75% i 100% oraz profilu bezpieczeństwa. Wykazano, iż podanie GAL w dawkach 120 i 240 mg prowadzi do redukcji MHD o $\geq 50\%$ w porównaniu z placebo. Wyniki dla wskaźników $\geq 75\%$ i 100% w podgrupach 120 mg i 240 mg potwierdziły zależność dawki do odpowiedzi w leczeniu GAL. Dawki 120 mg, 240 mg i 300 mg GAL wiązały się ze znacznym zmniejszeniem liczby MHD u pacjentów z migreną. W zakresie analizy bezpieczeństwa w grupie przyjmującej lek w dawce 120 mg nie uzyskano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania TEAE, zaś w przypadku dawki 240 mg zdarzenia niepożądane występowały częściej niż w grupie placebo.

W analizie wykazano, iż stosowanie GAL wiąże się ze znacznie zmniejszoną miesięczną częstością bólu głowy w porównaniu z placebo. GAL w dawce 120 mg wykazuje porównywalną skuteczność leczenia jak dawka 240 mg. GAL wiąże się ze wzrostem częstości występowania poważnych działań niepożądanych w porównaniu z placebo, przy czym lek w dawce 120 mg wykazuje w tym zakresie lepszy profil bezpieczeństwa w porównaniu do dawki 240 mg.

2.2.4.1.18 Zhao 2020

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa GAL w profilaktyce migreny w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Cochrane Library, Web of Science i Clinicaltrial.gov do dnia 3 marca 2019 r.

Do metaanalizy włączono pięć badań RCT, które łącznie obejmowały 3565 pacjentów. W badaniach dotyczących porównania placebo z GAL odnaleziono wyniki dla następujących dawek docelowych: 5mg, 50 mg, 120 mg, 150 mg, 240 mg i 300 mg (REGAIN, EVOLVE-1,

EVOLVE-2, CGAB oraz wykluczone z przeglądu dla interwencji ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia: Dodick 2014).

W analizie dokonano oceny zmian w miesięcznej liczbie MMD, liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy specyficzne w leczeniu migreny, redukcji MHD o 50%, 75% i 100% oraz bezpieczeństwa. Analiza podgrup przeprowadzona w odniesieniu do dawki wykazała, że GAL w dawkach 120, 150, 240 i 300 mg znacząco zmniejszył MMD. Badania zaprezentowane w metaanalizie dowiodły również istotne statystycznie zmniejszenie liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe dla GAL w dawkach 120 i 240 mg w porównaniu z placebo. Wśród pacjentów przyjmujących aktywną formę leczenia częściej dochodziło do istotnej redukcji MHD o 50%, 75% i 100% w stosunku do wartości wyjściowej. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych obserwowanych u pacjentów leczonych GAL nie różniła się istotnie od tych, które wystąpiły w grupach placebo. W Tab. 18 zestawiono wybrane wyniki analizy.

Tab. 18. Wyniki dotyczące stosowania GAL w porównaniu z placebo z opracowania Zhao 2020.

Punkt końcowy (95% CI)	Wynik
MMD GAL 120 mg, MD,	-1,79 (-2,06; -1,53)
MMD GAL 150 mg, MD	-1,20 (-1,28; -1,12)
MMD GAL 240 mg, MD	-1,85 (-1,94; -1,76)
MMD GAL 300 mg, MD	-0,62 (-0,73; -0,51)
Redukcja MMD o 50%, RR	1,46 (1,28; -1,67)*
Redukcja MMD o 75%, RR	1,89 (1,64; -2,19)*
Redukcja MMD o 100%, RR	2,20 (1,64; -2,95)*

*wyniki pochodzą z publikacji Zhao 2021, w której dokonano korekty nieprawidłowości wykrytych w publikacji Zhao 2020.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MD – różnica średnich; MMD – średnia liczba dni z migreną; RR – ryzyko względne.

2.2.4.1.19 Zhu 2018

Celem opracowania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP stosowanych w migrenie epizodycznej w porównaniu z placebo. Przegląd obejmował opracowania opublikowane w bazach PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Library do kwietnia 2018 r.

Do metaanalizy włączono osiem badań RCT, które łącznie obejmowały 2292 pacjentów. Wśród nich dwa dotyczyły porównania placebo z GAL w dawkach docelowych 120 mg i 150 mg (CGAB oraz wykluczone z przeglądu dla interwencji ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia: Dodick 2014). Trzy badania dotyczyły ERE (Tepper 2017a i Sun 2016), zaś dwa – FRE (Bigal 2015 oraz wykluczone z przeglądu dla komparatora ze względu na niespełnienie kryteriów włączenia: Cohen 2017). Ostatnie badanie dotyczyło eptinezumabu, który nie jest przedmiotem niniejszej analizy.

W analizie dokonano oceny zmian w MHD, redukcji MHD o $\geq 50\%$, zmian MHD, w których stosowano doraźne leki specyficzne w leczeniu migreny oraz bezpieczeństwa. Wyniki

metaanalizy wykazały, że przeciwciała CGRP stosowane w profilaktycznym leczeniu migreny epizodycznej istotnie zmniejszyły liczbę MHD w miesiącu [WMD=-1,52; 95% CI=(-1,92; -1,11)] i stosowanie doraźnych leków specyficznych dla migreny [WMD=-1,45; 95% CI=(-2,17; -0,72)] w porównaniu z placebo. Przeciwciała CGRP istotnie wpłynęły na redukcję MHD o $\geq 50\%$ [RR=1,54; 95% CI=(1,38; 1,71)]. Profil bezpieczeństwa był porównywalny w grupie CGRP i placebo. **Wyniki analizy podgrup wykazały, że ERE, GAL i FRE znacząco wpłynęły na redukcję miesięcznej liczby MHD w stosunku do wartości wyjściowej i zwiększyły odsetek odpowiedzi o $\geq 50\%$ u pacjentów z migreną epizodyczną.**

2.2.4.2 Raporty HTA

2.2.4.2.1 Ibekwe 2018

Celem opracowania była ocena bezpieczeństwa i tolerancji przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo w profilaktyce migreny epizodycznej i przewlekłej. W raporcie Ibekwe 2018 dokonano przeglądu systematycznego w bazach MEDLINE, PubMed Embase Library oraz Cochrane Library, z datą odcięcia: 18 grudnia 2017 r.

W przypadku migreny epizodycznej do analizy włączono 10 badań RCT (dwa badania dla eptinezumabu, trzy badania dla ERE, dwa badania dla FRE oraz trzy badania dla GAL). Dla migreny przewlekłej włączono pięć badań RCT (jedno badanie dla eptinezumabu, jedno dla ERE, dwa dla FRE oraz jedno dla GAL). Badania wykazały, istotnie statystyczne zmniejszenie częstości migreny przez przeciwciała CGRP w porównaniu z placebo. Pacjenci z migreną epizodyczną raportowali zmniejszenie miesięcznego MHD o 1-2 dni, a z migreną przewlekłą mniej o 2-2,5 dni.

W badaniach EVOLVE-1 i EVOLVE-2 dla GAL w dawce 120 mg, średnia różnica w miesięcznej liczbie MHD wyniosła -1,9 dnia ($p < 0,001$) w porównaniu z placebo. W badaniu REGAIN dla migreny przewlekłej, średnie różnica w miesięcznym MHD w porównaniu z placebo wyniosła -2,1 dnia ($p=0,001$) dla dawki 120 mg.

W ramach włączonych badań klinicznych najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenie błony śluzowej nosa i gardła, infekcji dróg moczowych, zmęczenia, bólu pleców, skurczy mięśni, bólu stawów i bólu brzucha, z podobnymi częstotliwościami występowania u pacjentów stosujących przeciwciała CGRP i placebo. Ból w miejscu podania i reakcje w miejscu podania były częstsze u pacjentów stosujących przeciwciała CGRP w porównaniu z placebo.

2.2.4.2.2 ICER

W raporcie ICER (*Institute for Clinical and Economic Review*) dokonano oceny skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa przeciwciał CGRP (GAL, FRE i ERE) w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej w porównaniu z placebo oraz standardowo stosowanymi środkami terapeutycznymi. W analizie subpopulacji z ≥ 1 niepowodzeniem terapii zapobiegawczej w historii, dokonano porównania każdego z przeciwciał CGRP z placebo oraz z każdym z pozostałych komparatorów.

Dokonano przeglądu systematycznego w bazach MEDLINE, Embase i Cochrane Central Register of Controlled Trials poprzez bazę danych Ovid, z datą odcięcia: 2 maja 2018 r.

Ostatecznie do opracowania włączono 29 badań RCT dotyczących migreny przewlekłej (11 badań) oraz epizodycznej (18 badań).

W analizie dokonano oceny zmian w MHD w miesiącu, redukcji MHD o $\geq 50\%$, zmian w liczbie dni z bólem głowy w ciągu miesiąca, zmian liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe w miesiącu, bezpieczeństwa, a także danych dotyczących miar jakości życia.

W metaanalizie sieciowej (NMA) dla pacjentów z migreną przewlekłą w przypadku ERE w dawkach 70 mg i 140 mg wykazano istotną statystycznie redukcję średniej liczby dni w miesiącu z migrenowym bólem głowy. W przypadku ERE (70 i 140mg) oraz toksyny botulinowej przyjmowanej kwartalnie wykazano istotną statystycznie redukcję średniej liczby dni w miesiącu, w których stosowano specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w porównaniu z placebo. W przypadku toksyny botulinowej, topiramatu oraz FRE wykazano statystycznie istotną redukcję średniej liczby dni w miesiącu z bólem głowy w porównaniu z placebo. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie przerwania leczenia z dowolnego powodu.

W metaanalizie sieciowej dla pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną w przypadku toksyny botulinowej, topiramatu w dawkach 100 i 200 mg i amitryptyliny wykazano istotnie statystycznie większe prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych niż w przypadku placebo. Dla FRE, propanololu i topiramatu w dawce 50 mg wykazano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z topiramatem (200 mg). W przypadku FRE w dawce 675 mg, ERE w dawce 140 mg i placebo wykazano istotnie statystycznie mniejsze prawdopodobieństwo ciężkich zdarzeń niepożądanych niż w przypadku amitryptyliny oraz w przypadku FRE 675 mg w porównaniu z GAL w dawce 120 mg. W Tab. 19 i Tab. 20 zestawiono wybrane wyniki analizy.

Tab. 19. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z raportu ICER – migrena przewlekła.

	Zmiana wartości MHD w miesiącu	Zmiana w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki p-bólowe	Zmiana w liczbie dni z bólem głowy w miesiącu
ERE 70 mg/miesiąc	-2,4 (-4,8; 0,0)	-1,9 (-4,3; 0,6)	b.d.
ERE 140 mg/miesiąc	-2,4 (-4,8; 0,0)	-2,5 (-4,9; 0,0)	b.d.
FRE 675 mg/kwartał	-1,3 (-3,5; 0,9)	-1,4 (-3,8; 1,0)	-1,5 (-3,7; 0,8)
FRE 675/225 mg/miesiąc	-1,7 (-3,5; 0,1)	-2,2 (-4,1; -0,3)	-1,8 (-3,6; -0,1)
Toksyna botulinowa A 155U/kwartał	-2,0 (-3,6; -0,3)	b.d.	-2,1 (-3,5; -0,6)
Topiramát 100 mg/dzień	-1,7 (-4,2; 0,8)	-1,3 (-3,5; 0,7)	-1,1 (-3,6; 1,4)

b.d. – brak danych; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; WMD – średnia ważona różnica;

Tab. 20. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z raportu ICER – migrena epizodyczna.

	Zmiana MHD w miesiącu	Zmiana w liczbie dni, w których stosowano dorażne leki p-bólowe	Zmiana w odpowiedzi o 50%
ERE 70 mg/miesiąc	-1,3 (-1,8; -0,8)	-0,9 (-1,4; -0,4)	1,9 (1,4; 2,5)
ERE140 mg/miesiąc	-1,9 (-2,7; -1,2)	-1,6 (-2,4; -0,9)	2,2 (1,4; 3,3)
FRE 675 mg/kwartał	-1,2 (-2,2; -0,3)	-1,1 (-2,0; -0,3)	1,7 (1,1; 2,7)
FRE 225 mg mg/miesiąc	-1,6 (-2,5; -0,8)	-1,2 (-2,0; -0,4)	1,9 (1,4; 2,9)
GAL 120 mg/miesiąc	-1,8 (-2,4; -1,2)	-1,8 (-2,4; -1,2)	2,5 (1,9; 3,3)
GAL 240 mg mg/miesiąc	-1,8 (-2,5; -1,2)	-1,7 (-2,3; -1,1)	2,4 (1,7; 3,2)
Topiramate 50 mg/dzień	-0,2 (-1,0; 0,6)	-0,4 (-1,3; 0,4)	1,6 (1,1; 2,3)
Topiramate 100 mg/dzień	-1,2 (-1,7; -0,7)	-1,0 (-1,4; -0,5)	2,7 (2,1; 3,5)
Topiramate 200 mg/dzień	-1,0 (-1,5; -0,4)	-0,7 (-1,3; -0,2)	2,3 (1,7; 3,1)
Amitriptyline 25-100 mg/dzień	-1,1 (-2,2; 0,1)	-1,2 (-2,4; 0,1)	2,0 (1,2; 3,2)
Propranolol 160 mg/dzień	-1,2 (-2,0; -0,4)	-1,1 (-1,9; -0,3)	2,7 (1,7; 4,1)

CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; WMD – średnia ważona różnica;

2.2.4.2.3 NICE 2020

W raporcie NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) dokonano oceny skuteczności klinicznej, tolerancji i bezpieczeństwa GAL w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej w porównaniu z placebo oraz standardowo stosowanymi środkami terapeutycznymi. W analizie subpopulacji z ≥ 3 niepowodzeniami terapii zapobiegawczej w historii, dokonano porównania przeciwciała CGRP – GAL z placebo oraz pośrednio z toksyną botulinową typu A. Na potrzeby przeglądu systematycznego i metaanalizy przeszukano bazy danych CENTRAL, EMBASE i MEDLINE do sierpnia 2019 roku.

Porównanie GAL w dawce 120 mg vs. placebo raportowano w pięciu spośród zaprezentowanych w przeglądzie badań (migrena epizodyczna: EVOVE-1, EVOLVE-2, migrena przewlekła: REGAIN, migrena epizodyczna i przewlekła: CONQUER, CGAJ). Natomiast porównanie pośrednie z toksyną botulinową typu A opierało się na badaniach PREEMPT-1 oraz PREEMPT-2.

W analizie dokonano oceny zmian w MHD w miesiącu, redukcji MHD o $\geq 50\%$, redukcji MHD o $\geq 30\%$, zmian w liczbie dni z bólem głowy w ciągu miesiąca, zmian liczby dni, w których stosowano dorażne leki przeciwbólowe w miesiącu, bezpieczeństwa, a także danych dotyczących miar jakości życia.

W badaniu CONQUER wywnioskowano, że wśród populacji pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami w stosowaniu leków zapobiegawczych, GAL zmniejszył ogólną średnią liczbę MHD w miesiącu podczas 3-miesięcznej terapii w porównaniu z placebo. Dodatkowo widoczna była poprawa jakości życia u pacjentów stosujących GAL w porównaniu z placebo.

W analizie post hoc badania REGAIN dla subpopulacji pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami terapii zapobiegawczej w historii wywnioskowano, że GAL istotnie statystycznie zmniejszył średnią liczbę dni z MHD w porównaniu z placebo (-5,64 vs -0,39). U pacjentów stosujących GAL zmniejszyła się również liczba dni, w których stosowano leki doraźne w okresie 3 miesięcy w porównaniu ze stosującymi placebo (-6,01 vs -0,78).

Dla porównania pośredniego GAL z toksyną botulinową typu A włączono badania PREEMPT-1 oraz PREEMPT-2, w których subpopulację stanowili pacjenci z ≥ 3 niepowodzeniami w stosowaniu leków zapobiegawczych. Wyniki w obu grupach były podobne, chociaż średnie różnice dla GAL były nieco niższe niż w podgrupie stosującej toksynę botulinową typu A. W opinii eksperta klinicznego, GAL może odgrywać potencjalną rolę jako opcja leczenia w przypadku pacjentów, u których toksyna botulinowa typu A była nieskuteczna.

Większość danych, które analizowano w publikacji, było niejawnie, co uniemożliwiło szczegółową analizę danych, ograniczając możliwości przedstawiania wniosków z raportu.

Wykazano, że GAL jest skuteczny klinicznie w porównaniu z placebo w leczeniu migreny epizodycznej i przewlekłej. Wyniki wskazały, również że GAL zmniejszył MHD w porównaniu z placebo, a także znacznie redukował MHD o 30% oraz 50% w porównaniu z placebo.

2.3 Podsumowanie przeglądu opracowań wtórnych

Wśród włączonych do analizy opracowań wtórnych większość dotyczyła profilaktycznego leczenia migreny z użyciem przeciwciał CGRP, w tym GAL vs placebo, a cztery opracowania dotyczyły samego GAL. Włączone przeglądy systematyczne przeprowadzono w latach 2018-2020..

Badania wtórne wykazały, że zarówno przeciwciała CGRP analizowane łącznie (w tym GAL) vs. placebo, jak i wyłącznie GAL vs. placebo charakteryzują się wysoką skutecznością i bezpieczeństwem. Liczba dni, w których stosowano leki doraźne zmniejszyła się, a odsetek pacjentów z redukcją MHD o 50% wzrósł po zastosowaniu przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo. W zakresie występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem nie stwierdzono znaczących różnic między aktywnym leczeniem i placebo.

Poniżej zaprezentowano podstawowe dane dotyczące badań pierwotnych porównujących GAL vs. placebo odnalezione w wyniku przeglądu opracowań wtórnych.

Tab. 21. Badania pierwotne dotyczące GAL odnalezione w wyniku przeglądu opracowań wtórnych.

Badanie (rok)	Faza badania	Porównanie	Populacja	Liczba pacjentów (interwencja/komparator)	Horizont badania	Dawkowanie	Liczba MHD na początku badania, interwencja/placebo, średnia (SD)
REGAIN (2018)	III	GAL vs. placebo	Migrena przewlekła	278/558	3 miesiące	120 mg; 240 mg	19,4 (4,3)/19,6 (4,6)
EVOLVE-1 (2017)	III	GAL vs. placebo	Migrena epizodyczna	213/433	6 miesięcy	120 mg	9,2 (3,1)/9,1 (3,0)
EVOLVE-2 (2018)	III	GAL vs. placebo	Migrena epizodyczna	231/461	6 miesięcy	120 mg	9,07 (2,9)/9,2 (3,0)
CGAB (2018)	IIb	GAL vs. placebo	Migrena epizodyczna	70/137	3 miesiące	5 mg; 50 mg; 120 mg; 300 mg	6,7 (2,6)/6,6 (2,7)
CONQUER	IIIb	GAL vs. placebo	Migrena przewlekła Migrena epizodyczna	225/226	3 miesiące	120 mg	Populacja łączna: 13,4 (6,1)/13,0 (5,7) Migrena epizodyczna: 9,5 (3,0)/9,2 (2,7) Migrena przewlekła: 19,2 (4,7)/18,1 (4,7)

GAL – galkaneszumab, MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; SD – odchylenie standardowe.

3 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji

3.1 Metodyka

3.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych, przedstawiono w rozdz. 15.1. Szczegółowe strategie dla poszczególnych baz zostały zaprojektowane iteracyjnie, wypróbując i korygując strategię. Ostatniej aktualizacji przeszukania ww. stron wykonano 6.12.2021 r.

Przeszukiwanie w obrębie wyszukiwarek internetowych przeprowadzono w dniu 8.12.2021 r.

Strategię przeszukiwania zaprojektowano w taki sposób, aby odnaleźć zarówno badania eksperymentalne, jak i badania obserwacyjne. Te pierwsze (po uwzględnieniu dodatkowych kryteriów) włączano do analizy skuteczności eksperymentalnej, te drugie do analizy skuteczności praktycznej. Oba rodzaje wykorzystano w analizie bezpieczeństwa.

Dodatkowo przeprowadzono przeszukiwanie rejestrów badań klinicznych:

- *clinicaltrials.gov*,
- *clinicaltrialsregister.eu*

pod kątem badań z dostępnymi, opublikowanymi wynikami (data ostatniego przeszukania: 21.12.2021 r.). W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych.

Sprawdzono dodatkowo komunikaty dotyczące bezpieczeństwa GAL skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, pochodzące z wybranych stron internetowych agencji rejestracyjnych:

- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- EMA/EudraVigilance,
- FDA/MedWatch,
- DrugLib,
- WHO/Uppsala Monitoring Centre.

Data ostatniego przeszukiwania ww. stron to: 21.12.2021 r. Szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych komunikatów przedstawiono w rozdz. 19.

3.1.2 Selekcja informacji

Proces selekcji przeprowadzono etapowo, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych przed rozpoczęciem wyszukiwania kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (por. 3.1.3 i 3.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie trzech badaczy [REDAKTOR]. Założono, że w przypadku niezgodności między badaczami dyskusja będzie prowadzona do czasu osiągnięcia konsensusu.

W trakcie przeszukiwania ograniczono się do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE przeprowadzono 6 grudnia 2021 r.

W procesie selekcji wyróżniono doniesienia naukowe stanowiące podstawę oceny skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa. Selekcji publikacji do analizy skuteczności eksperymentalnej i praktycznej dokonywano etapowo według ustalonego algorytmu (por. Rys. 1).

3.1.3 Kryteria włączenia do opracowania

3.1.3.1 Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

[REDAKTOR]
[REDAKTOR]
[REDAKTOR]

Badania włączano do analizy skuteczności interwencji (zarówno eksperymentalnej, jak i praktycznej) i bezpieczeństwa, jeśli spełniały następujące kryteria:

- populacja – dorośli, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu⁵,
- interwencja – GAL w dawce 120 mg,
- komparator główny – placebo, komparatory dodatkowe: ERE, FRE⁶,
- poszukiwane punkty końcowe dot. skuteczności (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - średnia zmiana liczby MHD,
 - odsetek odpowiedzi na leczenie⁷,
 - jakość życia,

⁵ Nie ograniczono wyszukiwania ze względu na dawkę leku.

⁷ Średni odsetek pacjentów spełniających określone wymagania dotyczące progowej miesięcznej MHD ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% , gdzie 100% zdefiniowano jako całkowite zniesienie migrenowego bólu głowy) w całym okresie leczenia.

- dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa,
- metodyka badania:
 - do analizy skuteczności opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania pragmatyczne z randomizacją, badania obserwacyjne lub opisowe:
 - do eksperymentalnej analizy skuteczności włączano wyłącznie randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
 - do praktycznej analizy skuteczności włączano wyłącznie badania pragmatyczne z randomizacją, obserwacyjne badania kliniczne oraz badania opisowe;
 - analizy post-hoc dotyczące subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii,
 - do analizy bezpieczeństwa randomizowane kontrolowane badania kliniczne, badania eksperymentalne bez randomizacji, badania jednoramienne, badania pragmatyczne z randomizacją lub badania obserwacyjne;
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

3.1.4 Kryteria wykluczenia z opracowania

Kryteria wykluczenia podano łącznie dla analizy skuteczności i bezpieczeństwa. Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, dodatkowo wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - artykuły przeglądowe i pogładowe,
 - listy do redakcji,
 - opisy przypadków, serie przypadków – jedynie w analizie bezpieczeństwa,
 - analizy post-hoc dotyczące innej subpopulacji niż pacjenci po wcześniejszym leczeniu profilaktycznym,
 - punkty końcowe – doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych oraz prace, których celem było badanie mechanizmów choroby i leczenia;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania).
- opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka),
- badania jednoramienne.

3.1.5 Ocena jakości informacji

Jakość badań włączonych do niniejszego przeglądu oceniono wg wytycznych AOTMiT zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego badania z randomizacją – z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale rozdz. 21.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. Tab. 154.

3.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2019), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla interwencji

3.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji badań

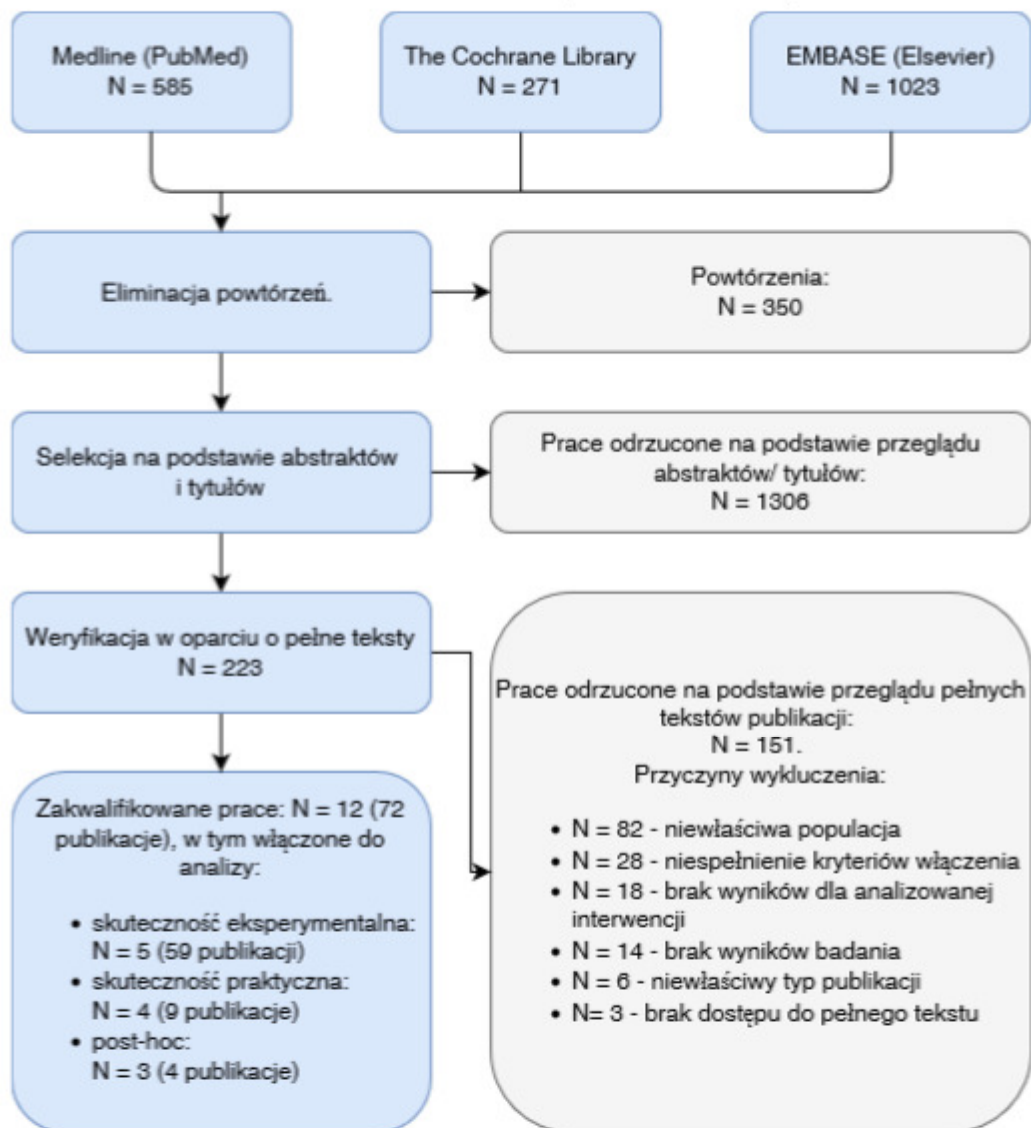
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dot. skuteczności dla interwencji oceniono wstępnie 1879 abstraktów. Po wykluczeniu 350 powtórzeń oraz selekcji na

podstawie abstraktów i tytułów zidentyfikowano 223 prace, których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. 3.1.3 i 3.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji 151 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono pięć randomizowanych badań klinicznych (59 publikacji) dotyczących skuteczności eksperymentalnej oraz cztery badania obserwacyjne (9 publikacji) dotyczące skuteczności praktycznej. Dodatkowo włączono 3 analizy (4 publikacje) post-hoc dotyczące wyłącznie pacjentów z niepowodzeniem leczenia profilaktycznego migreny w historii, gdzie subpopulacje pacjentów pochodziły z wyżej wspomnianych badań randomizowanych (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN). Nie odnaleziono badań innego typu spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.2 i 17.2. W wyniku przeszukania rejestrów badań klinicznych nie zidentyfikowano dodatkowych badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia (por. 3.2.2).

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 3). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla GAL - badania pierwotne, analiza skuteczności (diagram PRISMA).



3.2.2 Przegląd badań pierwotnych dostępnych w rejestrach badań klinicznych

Poniżej zestawiono wyniki przeszukiwania baz <http://clinicaltrials.gov> (por. Tab. 22) oraz <http://clinicaltrialregister.eu> (por. Tab. 23).

W bazie *clinicaltrials.gov* odnaleziono badania, które zostały włączone do niniejszego przeglądu już na etapie przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE, oraz siedem badań, które wykluczono. Wśród badań wykluczonych w jednym wciąż prowadzona jest rekrutacja, natomiast w pozostałych przypadkach badania przeprowadzono na populacji niezgodnej z kryteriami włączenia.

W bazie *clinicaltrialregister.eu* odnaleziono z kolei dwa badania, włączone na etapie przeszukiwania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE, oraz trzy badania, które wykluczono. Jedno z nich dotyczyło zakończonego badania, którego wyników dotychczas nie

opublikowano w tej bazie, dwa zaś przeprowadzono w populacji niezgodnej z kryteriami włączenia.

Tab. 22. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrials.gov* – data ostatniego przeszukania: 21.12.2021 r.

Nr	Numer NCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1	NCT02163993	A Study of galcanezumab (LY2951742) in Participants With Migraine Headache	wyniki dostępne	badanie zakończone	CGAB
2	NCT02614183	Evaluation of galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study	wyniki dostępne	badanie zakończone	EVOLVE-1
3	NCT02614196	Evaluation of Efficacy & Safety of galcanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study	wyniki dostępne	badanie zakończone	EVOLVE-2
4	NCT02614261	Evaluation of galcanezumab in the Prevention of Chronic Migraine	wyniki dostępne	Aktywne, rekrutacja zakończona	REGAIN
5	NCT03559257	A Study of galcanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine	wyniki dostępne	badanie zakończone	CONQUER
badania wykluczone z niniejszego przeglądu*					
6	NCT02959177	A Study of LY2951742 (galcanezumab) in Japanese Participants With Episodic Migraine	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
7	NCT02959190	A Study of LY2951742 (galcanezumab) in Japanese Participants With Migraine	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
8	NCT03963232	A Study of galcanezumab (LY2951742) in Participants With Episodic Migraine (PERSIST)	brak wyników	rekrutacja uczestników	PERSIST
9	NCT02614287	A Safety Study of galcanezumab in Participants With Migraine, With or Without Aura	wyniki dostępne	badanie zakończone	CGAJ
1	NCT01625988	A Study of LY2951742 in Participants With Migraine	wyniki dostępne	badanie zakończone	-
1	NCT05127486	A Study of Galcanezumab (LY2951742) in Adult Participants With Episodic Migraine (CHALLENGE-MIG)	brak wyników	rekrutacja uczestników	CHALLENGE-MIG
1	NCT04803513	Observational Study on the Efficacy, Safety, and Tolerability of Galcanezumab in Real Life Migraine Patients in Italy (GARLIT)	brak wyników	rekrutacja uczestników	GARLIT

Tab. 23 Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na *clinicaltrialsregister.eu* – data ostatniego przeszukania: 21.12.2021 r.

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
badania włączone do niniejszego przeglądu					
1.	EUCTR2018-000600-42	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of galcanezumab in Adults with Treatment-Resistant Migraine - The CONQUER Study	wyniki dostępne	badanie zakończone	CONQUER
2.	EUCTR2015-001882-17	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Episodic Migraine - the EVOLVE-2 Study	wyniki dostępne	badanie zakończone	EVOLVE-2
badania wykluczone z niniejszego przeglądu					

Nr	Numer EudraCT	Tytuł	Wyniki	Status badania	Nazwa badania
3.	EUCTR2015-001883-21	A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of LY2951742 in Patients with Chronic Migraine - the REGAIN Study	brak wyników	Aktywne, rekrutacja zakończona	REGAIN
4.	EUCTR2015-001884-38	A Phase 3, Long-Term, Open-Label Safety Study of LY2951742 in Patients with Migraine	wyniki dostępne	badanie zakończone	CGAJ
5.	EUCTR2018-004622-28	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Galcanezumab in Adolescent Patients 12 to 17 Years of Age with Chronic Migraine - the REBUILD-2 Study	brak wyników	Aktywne, rekrutacja zakończona	-

3.2.3 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

W przeglądzie badań pierwotnych dla GAL włączono łącznie pięć badań (38 publikacji) spełniających kryteria włączenia do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa i dwa badania (dwie publikacje) dotyczące analizy skuteczności praktycznej. Dodatkowo odnaleziono trzy badania post-hoc w subpopulacji pacjentów z wcześniejszymi niepowodzeniami w terapii zapobiegawczej.

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 24). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdz. 23.

Tab. 24. Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.

Badanie (sponsor)	Rodzaj badania*, testowanie hipotezy (<i>superiority, non- inferiority, non- equivalence</i>)	Liczba pacjentów, horizont	Liczba ośrodków wykonujących badanie, (kraje)	Szczegóły interwencji	Komparator
ANALIZA SKUTECZNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ I BEZPIECZEŃSTWA					
CGAB (Eli Lilly and Company)	IIA, <i>superiority</i>	410 pacjentów, 3 miesiące	b.d. (Stany Zjednoczone)	GAL w dawkach: 5 mg; 50 mg; 120 mg; oraz 300 mg	placebo
CONQUER (Eli Lilly)	IIA, <i>superiority</i>	462 pacjentów, 3 miesiące	64 ośrodki (Belgia, Kanada, Republika Czeska, Francja, Niemcy, Węgry, Japonia, Holandia, Korea Południowa, Hiszpania, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone)	GAL w dawce 120 mg;	placebo
EVOLVE-1 (Eli Lilly and Company)	IIA, <i>superiority</i>	858 pacjentów, 6 miesięcy	90 ośrodków (Ameryka Pn.)	GAL w dawce 120 mg; GAL w dawce 240 mg	placebo
EVOLVE-2 (Eli Lilly and Company)	IIA, <i>superiority</i>	915 pacjentów, 6 miesięcy	109 ośrodków (Stany Zjednoczone, Wielka Brytania, Holandia, Hiszpania, Republika Czeska, Niemcy, Argentyna, Izrael, Korea, Tajwan i Meksyk)	GAL w dawce 120 mg; GAL w dawce 240 mg	placebo
REGAIN (Eli Lilly and Company)	IIA, <i>superiority</i>	1113, 3 miesiące	116 ośrodków (Argentyna, Kanada, Republika Czeska, Niemcy, Izrael, Włochy, Meksyk, Holandia, Hiszpania,	GAL w dawce 120 mg; GAL w dawce 240 mg	placebo

ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ					
			Tajwan, Wielka Brytania i Stany Zjednoczone)		
Vernier 2020 – GARLIT (b.d.)	otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne, <i>real-world data</i> , n.d.	w lipcu 2020 roku 66 pacjentów ukończyło 3 miesiące terapii i zostało włączonych do analizy wyników	6 ośrodków (Włochy)	GAL w dawce 120 mg (z dawką początkową 240 mg)	n.d.
Alex 2020 (b.d.)	IID, n.d.	6 miesięcy	1 ośrodek (b.d.)	GAL w dawce 120 mg (z dawką początkową 240 mg)	ERE w dawkach 70 mg i 140 mg; FRE w dawkach 225 mg i 675 mg
Schiano 2021	otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne, <i>real-world data</i> , n.d.	14 pacjentów, 48 tygodni	1 ośrodek (Włochy)	GAL w dawce 120 mg (z dawką początkową 240 mg)	n.d.
Obach 2021	otwarte, prospektywne badanie obserwacyjne, <i>real-world data</i> , n.d.	41, 3 miesiące	1 ośrodek (b.d.)	GAL	n.d.

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

b.d. – brak danych; CGRP – peptyd związany z genem kalcytoniny ERE – erenumab; FRE –fremanezumab; GAL galkanezumab; n.d. – nie dotyczy;

3.2.4 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skal zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 3.2.5.

Do niniejszego przeglądu dot. interwencji włączono pięć badań RCT – CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN i CONQUER. Oceniono, że każde z nich charakteryzuje się niskim ryzykiem popełnienia błędu systematycznego. W badaniach nie zidentyfikowano uchybień w metodologii. Wszystkie włączone badania zaprojektowano w celu przetestowania hipotezy o większej skuteczności (tj. jako badanie typu *superiority*).

Dodatkowo odnaleziono dwa badania dotyczące skuteczności praktycznej dla GAL.

3.2.5 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badania z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. Ryzyko błędu systematycznego wg Cochrane we wszystkich włączonych badaniach oceniono na niskie, co świadczy o wysokiej wiarygodności włączonych badań pierwotnych (por. Tab. 25).

Z uwagi na charakter badań Alex 2020 zostało ocenione w skali NOS i uzyskało 8 punktów. Z kolei otwarte, prospektywne badania obserwacyjne GARLIT, Schiano 2021 i Obach 2021 oceniono w skali NICE, gdzie uzyskały odpowiednio 7, 6 i 3 punkty, co również świadczy o wysokiej wiarygodności dwóch spośród badań włączonych do analizy skuteczności praktycznej (por. Tab. 26 i Tab. 27).

Tab. 25. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji.

Badanie	CGAB	CONQUER	EVOLVE-1	EVOLVE-2	REGAIN
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko	niskie ryzyko

Tab. 26. Ocena jakości badania Alex 2020 za pomocą kwestionariusza NOS.

Pytanie	Alex 2020
Dobór pacjentów	
Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik.	w sposób właściwy reprezentuje płeć i wiek w populacji – 1 pkt
Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik.	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt
W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?	wiarygodna dokumentacja – 1 pkt
Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania.	tak – 1 pkt
Czynniki zakłócające	
Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?	tak – 1 pkt
Ocena efektów zdrowotnych	
Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?	dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji – 1 pkt
Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?	tak – 1 pkt
Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?	tak – 1 pkt
Łącznie (maks. 9 pkt)	8 pkt

Tab. 27 Ocena jakości badania GARLIT (Vernieri 2020) w skali NICE.

Pytania	GARLIT (Vernieri 2020)	Schiano 2021	Obach 2021
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1 pkt	0 pkt	0 pkt
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1 pkt	1 pkt	0 pkt
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1 pkt	1 pkt	0 pkt
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
5. Czy badanie było prospektywne?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0 pkt	0 pkt	0 pkt
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1 pkt	1 pkt	1 pkt
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach (np. ze względu na stopień zaawansowania choroby, odbiegające od	1 pkt	1 pkt	0 pkt

Pytania	GARLIT (Vernieri 2020)	Schiano 2021	Obach 2021
normy wyniki testów, charakterystykę pacjentów)?			
Suma (max. 8 punktów)	7 pkt	6 pkt	3 pkt

1 pkt – TAK; 0 pkt – NIE

3.3 Podsumowanie przeglądu badań pierwotnych

Poniżej zaprezentowano podstawowe dane dotyczące badań pierwotnych porównujących GAL vs. placebo odnalezione w wyniku przeglądu systematycznego.

Tab. 28. Podsumowanie danych z włączonych badań pierwotnych.

Badanie	Publikacja główna, NCT	Faza badania	Porównanie	Liczba pacjentów, horyzont badania	Status choroby (subpopulacje, dla których raportowano wyniki w badaniu)	Pacjenci z niepowodzeniem leczenia w historii (%)	Struktura niepowodzeń na początku badania (% całej populacji badanej)
GAL vs. placebo							
CGAB	Skljarevski 2018b, NCT02163993	IIb	GAL w dawkach: 5 mg; 50 mg; 120 mg; 300 mg vs. placebo	410 pacjentów, 3 miesiące	migrena epizodyczna	b. d.	b. d.
CONQUER	Mulleners 2020, Okonkwo 2021 NCT03559257	IIIb	GAL 120 mg vs. placebo	462 pacjentów, 3 miesiące	migrena przewlekła , migrena epizodyczna, populacja łączna (migrena epizodyczna i przewlekła)	100%	██████████ ██████████ ██████████
EVOLVE-1	Stauffer 2018a, NCT02614183	III	GAL w dawkach: 120 mg; 240 mg vs. placebo	858 pacjentów, 6 miesięcy	migrena epizodyczna	18,2%/18,8%#	≥1 niepowodzenia
EVOLVE-2	Skljarevski 2018a, NCT02614196	III	GAL w dawkach: 120 mg; 240 mg vs. placebo	915 pacjentów, 6 miesięcy	migrena epizodyczna	13,7%/14,7%#	≥2 niepowodzeń
REGAIN	Detke 2018a, NCT02614261	III	GAL w dawkach: 120 mg; 240 mg vs. placebo	1113 pacjentów, 3 miesiące	migrena przewlekła	29%/24%#	≥2 niepowodzeń

* Wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].

placebo/GAL 120 mg.

b.d. – brak danych; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL galkanezumab;

Tab. 29. Podsumowanie danych z włączonych badań post-hoc.

Badanie	Badania źródłowe	Status migreny	Porównanie	Dawkowanie	Populacja	Liczba niepowodzeń ujęta w badaniu	Horizont badania
Aitani 2018	EVOLVE-1 EVOLVE-2 REGAIN	Migrena epizodyczna, migrena przewlekła	GAL vs. placebo	GAL w dawkach: 120 mg, 240 mg	129 pacjentów	1 niepowodzenie	3 miesiące
Ruff 2019d [^]	REGAIN	Migrena przewlekła	GAL vs. placebo	GAL w dawkach: 120 mg, 240 mg	1113 pacjentów	5	3 miesiące
Ruff 2019e [^]	EVOLVE-1 EVOLVE-2	Migrena epizodyczna	GAL vs. placebo	GAL w dawkach: 120 mg, 240 mg	454 [#] pacjentów	≥1 niepowodzenia; ≥2 niepowodzeń	6 miesięcy

[#] różnica całkowitej liczby pacjentów z badań EVOLVE-1 i EVOLVE-2 oraz znanej liczby osób bez niepowodzenia leczenia w historii.

[^] w publikacji Dell'Agnello 2018 ponownie raportowano wyniki zaprezentowane w publikacjach Ruff 2019d i Ruff 2019e. GAL galkanezumab.

4 Przegląd systematyczny dla komparatora

4.1 Metodyka

Niniejsza analiza polegała na porównaniu bezpośrednim GAL w dawce 120 mg z komparatorem podstawowym: placebo. Oprócz tego dokonano osobnego przeglądu dla komparatorów dodatkowych: ERE w dawkach 70 mg i 140 mg miesięcznie oraz FRE w dawkach 225 mg miesięcznie i 675 mg kwartalnie w celu wykonania porównań pośrednich z wnioskowanym produktem leczniczym.

4.1.1 Źródła danych i strategia wyszukiwania

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przeprowadzono systematyczne poszukiwanie badań pierwotnych dostępnych w bazach:

- Cochrane Library,
- EMBASE (Elsevier),
- MEDLINE (PubMed).

Strategię przeszukiwania ww. baz, wspólną dla opracowań wtórnych i badań pierwotnych dotyczących wnioskowanej interwencji, przedstawiono w rozdziale 15.2. Strategie dla poszczególnych baz zaprojektowano iteracyjnie w procesie prób i korekt strategii. Ostatnie wyszukiwanie wykonano 10 grudnia 2021 r.

Dodatkowe przeszukiwanie w obrębie wyszukiwarek internetowych przeprowadzono w dniu 10.12.2021 r.

W procesie wyszukiwania korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Wyszukiwanie dla komparatora zdecydowano ograniczyć do badań RCT, co wpłynęło na zwiększenie jego swoistości.

4.1.2 Selekcja informacji

Selekcji dokonano etapowo, kolejno na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie – w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcję oparto na przyjętych kryteriach włączenia i wykluczenia, zgodnych ze zdefiniowanym schematem PICOS (patrz rozdziały 4.1.3 i 4.1.4). Selekcji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Przeszukiwania ograniczono do analizy prac w języku angielskim lub polskim. Nie ograniczono przedziału czasowego. Ostatnią aktualizację przeszukania baz danych Cochrane Library, EMBASE i MEDLINE wykonano 10 grudnia 2021 r. Aktualizacji dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W przypadku niezgodności między badaczami, prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

4.1.3 Kryteria włączenia

Do analizy dla komparatora włączono opracowania spełniające następujące kryteria:

- Populacja – dorośli, u których migrenowe bóle głowy występują co najmniej przez 4 dni w miesiącu,
- Interwencja – ERE i FRE w dawkowaniu zgodnym z ChPL,
- Komparator – placebo,
- Poszukiwane punkty końcowe dot. skuteczności (co najmniej jedno kryterium obligatoryjne):
 - średnia zmiana liczby MHD,
 - odsetek odpowiedzi na leczenie⁸,
 - jakość życia,
 - dowolne punkty końcowe dotyczące skuteczności lub bezpieczeństwa,
- metodyka badania – opublikowane randomizowane kontrolowane badania kliniczne,
- nie ograniczono horyzontu czasowego obserwacji;
- publikacja w języku polskim lub angielskim.

4.1.4 Kryteria wyłączenia

Poza badaniami niespełniającymi kryteriów włączenia, wykluczono prace z uwagi na:

- metodykę badań:
 - poglądowy i przeglądowy charakter publikacji,
 - listy do redakcji,
 - kliniczne badania kontrolne bez randomizacji,
 - badania opisowe (w tym opisy przypadków lub serii przypadków),
 - badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia,
 - badania oceniające stosowanie interwencji lub komparatora w dawce lub sposobie podania niezgodnymi z uwzględnionymi w Charakterystykach Produktów Leczniczych;
- typ publikacji:
 - opracowania wtórne,
 - protokoły z badań klinicznych (w przypadku braku dostępności wyników z badania),
 - doniesienia w postaci abstraktów konferencyjnych,
 - analizy post-hoc,

⁸ średni odsetek pacjentów spełniających określone wymagania dotyczące progowej miesięcznej liczby MHD ($\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% , gdzie 100% zdefiniowano jako całkowite zniesienie migrenowego bólu głowy w ciągu 28 dni) w całym okresie leczenia.

- opracowania dotyczące wyłącznie populacji o cechach skrajnie odmiennych niż w przypadku rasy kaukaskiej (np. populacja azjatycka).

4.1.5 Ocena jakości informacji

Ponieważ do przeglądu dla komparatorów włączono tylko badania RCT, ich jakość oceniono, wg wytycznych AOTMiT z zastosowaniem narzędzia Cochrane Collaboration, które szczegółowo opisano w rozdziale 21.

Publikacje oceniono również pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu badania,
- protokołu badania,
- opisu użytych metod statystycznych,
- uzasadnienia liczebności populacji,
- opisu udziału sponsora,
- odsetka oraz opisu pacjentów, którzy nie byli obserwowani mimo randomizacji.

Oceny jakości prac dokonywało niezależnie dwóch badaczy [REDACTED]. W przypadku braku zgodności prowadzono dyskusję do czasu osiągnięcia konsensusu.

Badania klasyfikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według „Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji AOTMiT” z 2016 roku [AOTMiT 2016], por. rozdział 18.

4.1.6 Strategia ekstrakcji danych

Dane dotyczące badań pierwotnych, a także ich jakości były ekstrahowane przez jednego z autorów opracowania [REDACTED] do arkusza bazy danych (Microsoft Excel 2019), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego z autorów opracowania [REDACTED] pod względem dokładności. Dane ekstrahowano w oparciu o uprzednio przygotowany formularz, który zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów

4.2.1 Wyniki wyszukiwania i selekcji

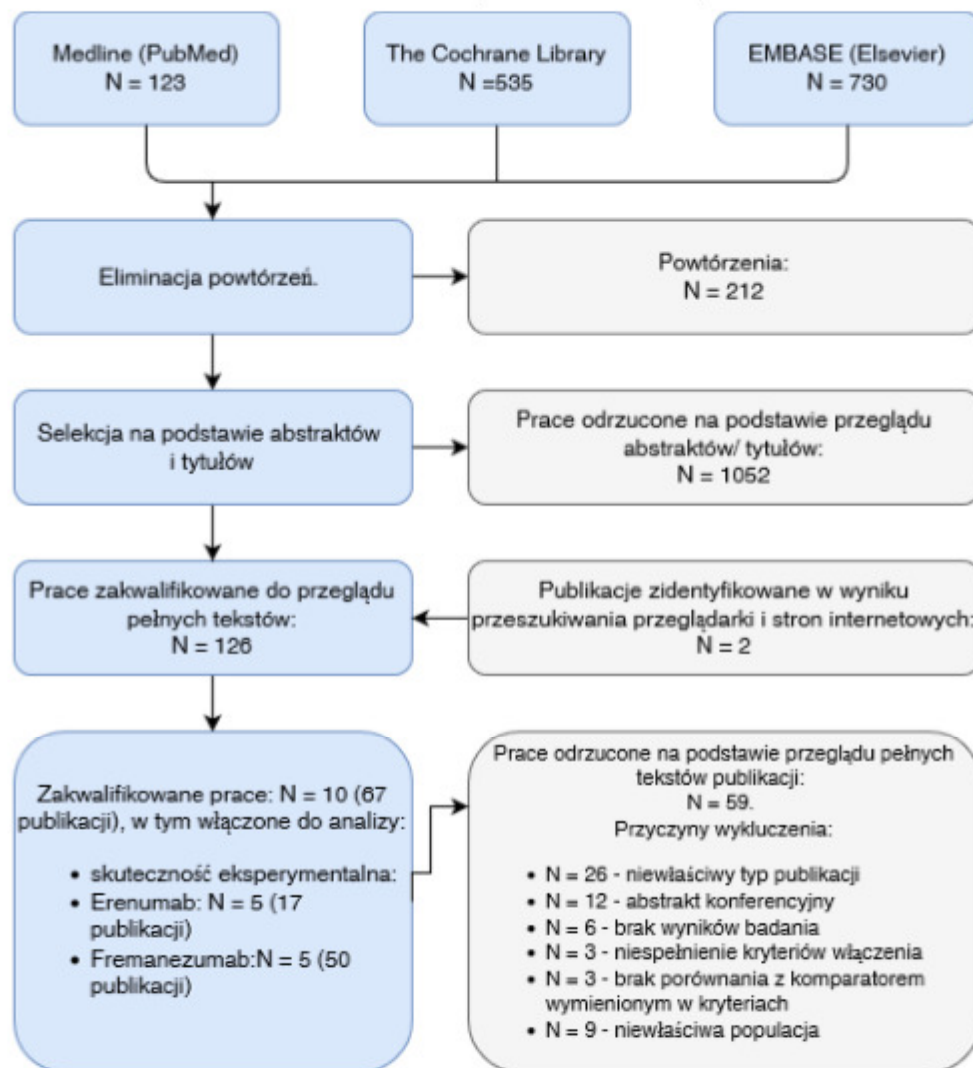
W ramach przeglądu systematycznego badań pierwotnych dla komparatorów oceniono wstępnie 1388 abstrakty. Po wykluczeniu 212 powtórzeń oraz selekcji w oparciu o abstrakty i tytuły, zidentyfikowano 126 prac (w tym dwie publikacje zidentyfikowane w wyniku przeszukiwania przeglądarki internetowej), których pełne teksty poddano szczegółowej analizie pod kątem kryteriów włączenia i wykluczenia z opracowania (por. rozdziały 4.1.3 i 4.1.4). W wyniku przeglądu pełnych tekstów publikacji, 59 zostało wykluczonych z niniejszego przeglądu.

Do przeglądu systematycznego ostatecznie włączono 10 badań (w 67 publikacjach⁹). Spośród wszystkich włączonych badań pięć dotyczyło porównania ERE z placebo, zaś pozostałe FRE z placebo. Osiągnięto w tym zakresie pełną zgodność pomiędzy analitykami. Listę publikacji włączonych oraz wykluczonych przedstawiono odpowiednio w rozdz. 16.3 i 17.3.

Diagram, przedstawiający kolejne etapy wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych przedstawiono poniżej (Rys. 4). Szczegółową charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 25.7.

⁹Publikacje Ashina 2018 oraz Pazdera 2021 odnaleziono w wyniku przeglądu wyszukiwarki internetowej w dniu 8.11.2021.

Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).



4.2.2 Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

W przeglądzie badań dla komparatorów włączono 10 badań (w 67 publikacjach), w tym pięć (w 17 publikacjach) dotyczących porównania ERE i placebo oraz pięć dotyczących FRE z placebo (w 50 publikacjach).

Poniżej przedstawiono skróconą charakterystykę badań włączonych do niniejszego przeglądu (por. Tab. 30). Pełną charakterystykę włączonych badań przedstawiono w rozdziale 25.7.

Tab. 30. Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.

Badanie (Sponsor)	Rodzaj badania*	Liczba pacjentów, horyzont	Liczba ośrodków wykonujących badanie (Kraj)	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja
Erenumab						
ARISE (Amgen)	IIA, <i>superiority</i>	577 pacjentów, 3 miesiące	69 ośrodków (Europa i Ameryka Pn.)	ERE w dawce 70 mg;	Placebo	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną, u których występował przez 4-14 dni w miesiącu, zaś średnia liczba dni z bólem głowy nie przekraczała 15 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy
LIBERTY (Novartis Pharma)	IIA, <i>superiority</i>	246 pacjentów, 3 miesiące	59 ośrodków (Europa i Australia)	ERE w dawce 140 mg	Placebo	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną, u których występował przez 4-14 dni w miesiącu, zaś średnia liczba dni z bólem głowy nie przekraczała 15 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy oraz u których wystąpiły 2-4 niepowodzenia leczenia profilaktycznego
STRIVE (Amgen, Novartis Pharma)	IIA, <i>superiority</i>	953 pacjentów, 5 miesięcy	121 ośrodków (Europa, Ameryka Pn. i Turcja)	ERE w dawkach: 70 mg; 140 mg	Placebo	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną, u których występował przez 4-14 dni w miesiącu, zaś średnia liczba dni z bólem głowy nie przekraczała 15 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy

Badanie (Sponsor)	Rodzaj badania*	Liczba pacjentów, horyzont	Liczba ośrodków wykonujących badanie (Kraj)	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja
Sun 2016 (Amgen)	IIA, <i>superiority</i>	267 pacjentów, 3 miesiące	59 ośrodków (Europa i Ameryka Pn.)	ERE w dawce 7 mg; ERE w dawce 21 mg; ERE w dawce 70 mg;	Placebo	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną, u których migrenowy ból głowy występował przez 4-14 dni w miesiącu, zaś średnia liczba dni z bólem głowy nie przekraczała 15 dni w ciągu ostatnich 3 miesięcy
Tepper 2017a (Amgen)	IIA, <i>superiority</i>	667 pacjentów, 3 miesiące	69 ośrodków (Europa i Ameryka Pn.)	ERE w dawce 70 mg; ERE w dawce 140 mg	Placebo	Dorośli pacjenci ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą, u których ból głowy występował ≥ 15 dni w miesiącu w tym ≥ 8 MHD w ciągu ostatnich 3 miesięcy
Fremanezumab						
Bigal 2015 (Teva Pharmaceuticals)	IIA, <i>superiority</i>	297 pacjentów, 3 miesiące	62 ośrodki (Stany Zjednoczone)	FRE w dawce 225 mg/miesiąc, FRE w dawce 675 mg/kwartał	Placebo	Pacjenci z migreną epizodyczną
Bigal 2015b (Teva Pharmaceuticals)	IIA, <i>superiority</i>	177 pacjentów, 3 miesiące	62 ośrodki (Stany Zjednoczone)	FRE w dawce początkowej 675, a następnie 225 mg/miesiąc, FRE w dawce 900 mg/kwartał,	Placebo	Pacjenci z migreną przewlekłą
Dodick 2018a (Teva Pharmaceuticals)	IIA, <i>superiority</i>	875 pacjentów, 3 miesiące	123 ośrodki (Kanada, Czechy, Finlandia, Izrael, Japonia, Polska, Rosja, Hiszpania,	FRE w dawce 225 mg/miesiąc, FRE w dawce 675 mg/kwartał	Placebo	Pacjenci z migreną epizodyczną

Badanie (Sponsor)	Rodzaj badania*	Liczba pacjentów, horyzont	Liczba ośrodków wykonujących badanie (Kraj)	Szczegóły interwencji	Komparator	Populacja
FOCUS (Teva Pharmaceuticals)	IIA, <i>superiority</i>	562 pacjentów, 3 miesiące	104 ośrodki (Belgia, Czechy, Dania, Finlandia, Francja, Niemcy, Włochy, Polska, Holandia, Szwecja, Szwajcaria, Wielka Brytania, Stany Zjednoczone)	FRE w dawce 225 mg/miesiąc, FRE w dawce 675 mg/kwartał,	Placebo	Dorośli pacjenci z trudną do leczenia migreną epizodyczną lub przewlekłą, z 2-4 niepowodzeniami w terapii zapobiegawczej z użyciem 2-4 klas leków
Silberstein 2017 (Teva Pharmaceuticals)	IIA, <i>superiority</i>	1133 pacjentów, 3 miesiące	132 ośrodki (Stany Zjednoczone, Japonia, Czechy, Rosja, Kanada, Finlandia, Polska, Hiszpania)	FRE w dawce początkowej 675, a następnie 225 mg/miesiąc, FRE w dawce 675 mg/kwartał,	Placebo	Pacjenci z migreną przewlekłą

* wg klasyfikacji doniesień naukowych AOTMiT [AOTMiT 2016].
 FRE – erenumab; FRE – fremanezumab;

4.2.3 Ocena jakości danych

Dokładną ocenę metodyki przeprowadzenia poszczególnych badań oraz ryzyka popełnienia błędu systematycznego przeprowadzono przy zastosowaniu odpowiednich skali zgodnie z wytycznymi AOTMiT i przedstawiono w rozdziale 4.2.4.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono pięć badań RCT porównujących ERE z placebo oraz pięć badań porównujących FRE z placebo. Oceniono, że wszystkie włączone badania charakteryzują się niskim ryzykiem błędu systematycznego. Analiza skuteczności we włączonych badaniach została przeprowadzona w populacji pacjentów, u których przeprowadzono randomizację, natomiast analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę badanego leku (tzw. populacja bezpieczeństwa).

4.2.4 Ocena wiarygodności badań

Ocenę wiarygodności badań z randomizacją przeprowadzono zgodnie z wytycznymi AOTMiT z wykorzystaniem procedury oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. (por. Tab. 31).

Tab. 31. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla ERE.

Badanie	ARISE	LIBERTY	Sun 2016	STRIVE	Tepper 2017a
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

ERE – erenumab; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Tab. 32. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla FRE.

Badanie	Bigal 2015	Bigal 2015b	FOCUS	Dodick 2018a	Silberstein 2017
Randomizacja	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Zaślepienie oceny efektów	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Niekompletne dane zaadresowane	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Selektywne raportowanie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Ogólne ryzyko błędu	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

FRE – fremanezumab; RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

5 Analiza heterogeniczności badań

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy ilościowej należy określić stopień oraz przyczyny niejednorodności wyników badań. Ocena heterogeniczności oraz dalsze postępowanie powinno zostać przeprowadzone zgodnie z wytycznymi Cochrane Collaboration. Dodatkowo należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione. W przypadku niniejszej analizy analiza heterogeniczności dotyczy jedynie badań wykorzystanych do przeprowadzenia porównania pośredniego.

Zgodnie z wytycznymi [Cochrane Collaboration] wyróżnia się trzy rodzaje heterogeniczności ze względu na źródło niejednorodności:

- heterogeniczność kliniczna – zmienność związana z uczestnikami badania, interwencją oraz badanymi punktami końcowymi;
- heterogeniczność metodyczna – zmienność związana z projektem badania i ryzykiem błędu;
- heterogeniczność statystyczna – zmienność w wynikach leczenia w różnych badaniach.

Heterogeniczność statystyczna stanowi konsekwencje zmienności klinicznej lub metodologicznej i objawia się obserwowaniem większego efektu interwencji niż wynikałoby to z wyłącznie błędu losowego [Cochrane Collaboration].

Zmienność kliniczna prowadzi do heterogeniczności statystycznej, jeśli na efekt interwencji mają wpływ czynniki różniące się pomiędzy badaniami, w szczególności konkretne interwencje lub charakterystyka pacjentów [Cochrane Collaboration].

W przypadku zmienności metodycznej należy oczekiwać różnic pomiędzy badaniami w zakresie czynników metodycznych, takich jak zaślepienie badania czy utajnienie alokacji pacjentów do poszczególnych terapii. Również różnice w definicji oraz sposobie pomiaru poszczególnych punktów końcowych mogą prowadzić do występowania różnic w obserwowanych efektach. Znaczące zróżnicowanie statystyczne wynikające ze zmienności metodycznej lub różnic w ocenianych wynikach wskazują, że badania nie szacują tej samej ilości, ale niekoniecznie sugerują, że rzeczywisty efekt interwencji jest różny. W szczególności, heterogeniczność statystyczna związana wyłącznie ze zmiennością metodyczną wskazywałaby na różnice w stopniu ryzyka błędu pomiędzy badaniami. Dowody empiryczne wskazują, że niektóre aspekty projektu badania mogą czasami wpływać na wyniki z badań klinicznych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy badań pierwotnych włączonych do przeglądu (rozd. 23 i 26) możliwe było zestawienie najważniejszych różnic między badaniami. Przedstawiono je w poniższych rozdziałach (rozd. 5.1 i 5.2).

5.1 Heterogeniczność kliniczna

Między włączonymi badaniami zidentyfikowano nieznaczące różnice kliniczne, które mogą prowadzić do wystąpienia heterogeniczności klinicznej. Szczegóły dotyczące badań opisano w rozdz. 24 i 26. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje.

Migrena przewlekła

Do analizy włączono dwa badania RCT dla GAL dotyczące leczenia zapobiegawczego migreny w populacji z migreną przewlekłą (CONQUER i REGAIN), jedno badanie dla ERE w dawce 70 i 140 mg (Tepper 2017a) oraz dwa badania dla FRE w dawce 225 mg miesięcznie (Bigal 2015b i Silberstein 2017) i jedno badanie dla FRE w dawce 675 mg kwartalnie (Silberstein 2017).

W badaniach dotyczących porównania GAL z placebo liczba pacjentów z migreną przewlekłą w poszczególnych badaniach wahała się w granicach od 193 pacjentów (CONQUER) do 1113 pacjentów (REGAIN). Porównując charakterystykę włączonych pacjentów w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie płci (około 85-87% kobiet). W badaniu CONQUER średni wiek pacjentów był nieco wyższy (około 45-46 lat) niż w badaniu REGAIN (około 40-41 lat). Średnie MHD wynosiło około 18-19 dni w miesiącu w obu włączonych badaniach. W CONQUER około 52-54% pacjentów doświadczyło niepowodzeń co najmniej dwiema, 31-33% – z trzema oraz 11-14% z czterema kategoriami leków stosowanych w profilaktycznym leczeniu migreny, zaś w badaniu REGAIN wiadomo o około 24-29% przypadków niepowodzeń.

Tylko jedno badanie (Tepper 2017a) dotyczyło porównania ERE 70 i 140 mg vs placebo w populacji z migreną przewlekłą. Populacja tego badania obejmowała 477 pacjentów (ERE 70 mg vs. placebo) i 476 pacjentów (ERE vs. 140 mg) w wieku około 41-43 lata, gdzie 79-87% stanowiły kobiety. Średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania mieściła się w granicach 18 dni. Niepowodzenia wcześniejszych terapii dotyczyły około 66-70% pacjentów.

W badaniach dotyczących porównania FRE 225 mg vs placebo populacje były zróżnicowane pod względem liczebności. Badanie Bigal 2015b obejmowało 177 pacjentów, zaś Silberstein 2017 – 754 pacjentów. Nie zaobserwowano zróżnicowania w zakresie wieku (około 40-42 lata) i płci (86-88% kobiet). Średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania wynosiła 16-17 dni w obu badaniach. W badaniach nie podano odsetka pacjentów z wcześniejszym niepowodzeniem terapii profilaktycznej.

Jedynie badanie Silberstein 2017 raportowało wyniki dla porównania FRE 675 mg vs placebo w populacji z migreną przewlekłą. Populacja tego badania obejmowała 751 pacjentów w wieku około 40-41 lat, gdzie 87-88% stanowiły kobiety. Średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania mieściła się w granicach 16 dni.

Migrena epizodyczna

Do analizy włączono cztery badania RCT dla GAL dotyczące leczenia zapobiegawczego migreny w populacji z migreną epizodyczną (CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2 i CONQUER), trzy badania dla ERE w dawce 70 mg (ARISE, STRIVE i Sun 2016), dwa w dawce 140 mg (STRIVE i LIBERTY) oraz dwa badania dla FRE (Bigal 2015 i Dodick 2018a) raportujące wyniki dla obu dawek leku: 225 mg miesięcznie oraz 675 mg kwartalnie.

W badaniach dotyczących porównania GAL w dawce 120 mg z placebo liczba pacjentów wahała się w granicach od 210 pacjentów (CGAB) do 692 pacjentów (EVOLVE-2). Porównując charakterystykę włączonych pacjentów w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie płci (około 80% kobiet). W badaniu CONQUER średni wiek pacjentów był nieco wyższy (około 46 lat) niż w pozostałych badaniach (około 40-42 lata). W badaniu CGAB średnie MHD wynosiło około 6,6 dni w miesiącu, zaś w pozostałych badaniach utrzymywała się w granicach 9-11 dni. Nie we wszystkich badaniach raportowano liczbę wcześniejszych niepowodzeń w leczeniu profilaktycznym (CGAB). W CONQUER między 59% a 65% pacjentów doświadczyło niepowodzeń co najmniej dwiema, między 27-31% – z trzema oraz 6-10% z czterema kategoriami leków. W EVOLVE-1 i EVOLVE-2 wiadomo o około 15-20% przypadków z co najmniej jednym niepowodzeniem leczenia profilaktycznego.

W badaniach dotyczących porównania ERE 70 mg vs placebo populacje były zróżnicowane pod względem liczebności. Badanie Sun 2016 obejmowało 267 pacjentów, zaś STRIVE – 636 pacjentów. Z kolei nie zaobserwowano zróżnicowania w zakresie wieku (około 41-42 lata) i płci (77-85% kobiet). We wszystkich badaniach średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania mieściła się w granicach 8 dni. W ARISE około 45% pacjentów mieli w historii wcześniejsze próby leczenia zapobiegawczego, z czego 87% zakończyło się niepowodzeniem. W Sun 2016 i STRIVE zidentyfikowano z kolei około 32-40% przypadków niepowodzeń.

W badaniach dotyczących porównania ERE 140 mg vs placebo liczebność populacji wahała się w granicach od 246 pacjentów (LIBERTY) do 636 pacjentów (STRIVE). Nie zaobserwowano zróżnicowania w zakresie wieku (około 40-44 lata) i płci (80-85% kobiet). Średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania wynosiła 8-10 dni. Niepowodzenia wcześniejszych terapii dotyczyły około 36% pacjentów w badaniu STRIVE oraz około 40% pacjentów w LIBERTY.

W badaniach dotyczących porównania FRE 225 mg vs placebo populacje były zróżnicowane pod względem liczebności. Badanie Bigal 2015 obejmowało 200 pacjentów, zaś Dodick 2018a – 584 pacjentów. Nie zaobserwowano zróżnicowania w zakresie wieku (około 40-42 lata) i płci (84-91% kobiet). Średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania wynosiła 9-11 dni w obu badaniach. Jedynie w badaniu Bigal 2015 raportowano wcześniejsze niepowodzenia terapii, które dotyczyły około 28-32 % pacjentów.

W porównaniu FRE 675 mg vs placebo populacja obejmowała 201 pacjentów w badaniu Bigal 2015 i 585 pacjentów w badaniu Dodick 2018a. Nie zaobserwowano zróżnicowania w zakresie wieku (około 41 lat) i płci (84-88% kobiet). Średnia liczba MHD w miesiącu na początku badania wynosiła 9-11 dni w obu badaniach. Jedynie w badaniu Bigal 2015 raportowano wcześniejsze niepowodzenia terapii, które dotyczyły około 28% pacjentów.

Populacja łączna

Do analizy włączono po jednym badaniu RCT dotyczącym leczenia zapobiegawczego migreny w populacji łącznej (obejmującej pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą) dla GAL (CONQUER) i FRE (FOCUS).

Badanie CONQUER obejmowało 462 pacjentów, zaś FOCUS 562 i 555 pacjentów odpowiednio – w dawkach 225 i 675 mg. Porównując charakterystyki włączonych pacjentów w poszczególnych badaniach nie zidentyfikowano znaczących różnic w zakresie wieku (45-46 lat) i płci pacjentów (84-88% kobiet). Również rozkład liczby wcześniejszych niepowodzeń terapii (51-60% po dwóch, ok. 30% po trzech i ok. 10-20% po czterech niepowodzeniach), a także MHD (13-14 dni) u pacjentów są zbliżone między badaniami.

5.2 Heterogeniczność metodyczna

Szczegóły dotyczące włączonych do analizy badań opisano w rozdz. 25 i 26. Poniżej zestawiono najważniejsze informacje dotyczące cech mogących prowadzić do wystąpienia heterogeniczności.

Wszystkie włączone badania, zarówno w zakresie interwencji jak i komparatorów były poprawnie zaprojektowanymi badaniami RCT, z podwójnym zaślepieniem. Dodatkowo każde z nich miało charakter wielośrodkowy i międzynarodowy.

We wszystkich badaniach rozpoczęcie poprzedzała faza wstępnego badania przesiewowego po którym możliwe było określenie stanu pacjenta. Następnie pacjentów przydzielano do właściwych randomizowanych i podwójnie zaślepionych grup. Faza podwójnie zaślepienia w badaniach dotyczących porównania GAL vs. placebo trwała w większości przypadków 12 tygodni (3 miesiące), za wyjątkiem badań EVOLVE-1 i EVOLVE-2, gdzie wynosiła 6 miesięcy.

W przypadku badań dotyczących porównania ERE vs. placebo faza zaślepienia również trwała 12 tygodni, za wyjątkiem badania STRIVE, gdzie obejmowała 24 tygodnie. Z kolei w przypadku badań dotyczących porównania FRE vs. placebo we wszystkich badaniach okres leczenia trwał 12 tygodni.

Kryteria zarówno włączenia, jak i wykluczenia w poszczególnych badaniach dotyczących właściwych populacji (łączna, migrena epizodyczna i migrena przewlekła) były porównywalne i nie wykazywały znaczących różnic uniemożliwiających dokonania porównania między badaniami.

Badanie CONQUER zostało zaprojektowane w podobny sposób jak wcześniejsze badania RCT, w których porównywano leczenie przeciwciałami monoklonalnym CGRP z placebo u pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści ze stosowania leków zapobiegających migrenie. Jedną z istotnych różnic zidentyfikowanych w tym badaniu był sposób definiowania niepowodzenia leczenia przez autorów badania. W badaniu za niepowodzenie uznawano brak skuteczności i tolerancji na lek. Jednocześnie założono faktyczne wcześniejsze zastosowanie określonego leku. Brak terapii produktem leczniczym w związku z przeciwwskazaniami nie wliczał się jako kryterium włączenia do badania.

Istotną różnicę między włączonymi badaniami stanowił stosunek występowania poszczególnych typów migreny wśród pacjentów zakwalifikowanych do udziału w każdym z nich. W badaniu LIBERTY (ERE vs. placebo) nie uwzględniono pacjentów z przewlekłą

migreną, zaś w badaniu FOCUS i CONQUER (FRE vs. placebo) zaprezentowano wyniki zarówno u pacjentów z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą. Aby uniknąć błędów związanych z heterogenicznością populacji we włączonych badaniach, wyniki analizy zostały zaprezentowane z podziałem na odpowiednie subpopulacje pacjentów z migreną epizodyczną, przewlekłą oraz łącznie, w zależności od danych udostępnionych przez autorów badania.

W zakresie punktów końcowych ocenianych w przytoczonych badaniach, nie zidentyfikowano znaczących różnic, poza niewielkimi odchyleniami w zakresie definiowania niektórych z punktów.

W przypadku badań dotyczących porównania ERE vs. placebo oraz FRE vs. placebo odmiennie definiowano punkt końcowy dotyczący liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe. W badaniach dotyczących ERE dni, w których stosowano leki specyficzne dla migreny traktowano jako MHD. Z kolei w badaniach dla FRE nie istniało powiązanie między stosowaniem leków, a określeniem dnia jako migrenowy.

6 Strategia analizy badań

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, wartości średnie, odchylenie standardowe) prezentowano za pierwotnymi publikacjami w tabelach lub omówiono w tekście. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości odchylenia standardowego wyznaczano na podstawie raportowanej w badaniu wartości SE, SEM lub *p-value* odpowiedniego testu. W przypadku braku ww. danych liczbowych w badaniu, przeprowadzenie analizy statystycznej nie było możliwe, w związku z czym wyniki przedstawiano w postaci, w jakiej prezentowane były w publikacji. Dane odczytywano z wykresów, jeśli nie zamieszczono ich w postaci liczbowej. W przypadku, gdy w badaniu liczba pacjentów, u których wystąpił oceniany punkt końcowy, raportowana była wyłącznie w postaci procentowej, na potrzeby niniejszego przeglądu wyznaczano liczbę pacjentów w zaokrągleniu do najbliższej liczby naturalnej (poprzez pomnożenie ułamka i liczby pacjentów w danej grupie).

Wnioskowanie prowadzono przyjmując poziom istotności 0,05. Wyniki analiz dla zmiennych binarnych przedstawiono w postaci miary względnej – ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym testu *p*, jak również w postaci miary bezwzględnej – różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*) wraz z 95% przedziałem ufności (95% CI) oraz poziomem krytycznym *p*. Dodatkowo na podstawie RD wyznaczano wartość NNT (ang. *number needed to treat*) lub NNH (ang. *numer needed to harm*). Oznaczenie NNT oznacza, że analizowana interwencja daje korzyści z uwagi na dany punkt końcowy, NNH – przeciwnie. Jeśli przedział ufności dla RD zawiera zero, dla jednego punktu końcowego przy szacowaniu przedziału ufności występuje zarówno wartość NNT, jak i NNH [Altman 1998].

Dane ciągle przedstawiano w formie średniej i odchylenia standardowego, różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości *p*.

W przypadku niektórych punktów końcowych w analizie skuteczności oraz bezpieczeństwa możliwe było przeprowadzenie metaanalizy badań – o ile definicje punktu końcowego i charakterystyka poszczególnych badań były zbliżone. Metaanalizy zmiennych binarnych przeprowadzono metodą Mantela-Haenszela. Syntezę ilościową wykonywano przy użyciu modelu efektów stałych (ang. *fixed effect*). W przypadku dużej heterogeniczności badań ($I^2 > 50\%$), metaanalizę wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych (ang. *random effect*). W przypadku badań, w których w jednym z ramion nie obserwowano zdarzenia, przy wyznaczaniu wartości OR i RD, dodawana jest stała wartość 0,5 do wszystkich komórek z wynikami z badania dla danego punktu końcowego (w programie RevMan wartość ta dodawana jest automatycznie).

Ze względu na różnorodny sposób raportowania danych między włączonymi badaniami, w celu zachowania spójności wyników, w przypadku dostępności danych liczbowych właściwych dla każdego z ramion badania dane te stosowano w pierwszej kolejności i na ich podstawie wyliczano różnice skuteczności. W przypadku braku wyników dla poszczególnych ramion brano pod uwagę różnice skuteczności zaprezentowane w badaniu. Jeżeli w badaniach nie raportowano SD, dokonywano samodzielnych obliczeń w programie Excel 2019, przy założeniu, że wartości te są równe między ramionami badania, co nie wpłynęło

na wyniki końcowych analizy, ponieważ wartości te zostały wykorzystane wyłącznie w celu wygenerowania wykresów w programie Review Manager.

W przypadku nieodnalezienia badań umożliwiających porównanie interwencji z komparatorami w zakresie skuteczności lub bezpieczeństwa zdecydowano się nie przeprowadzać porównania pośredniego w niniejszej analizie. Wynika to z dużej niepewności wnioskowania opartego na porównaniu pośrednim.

Do wykonania analiz użyto oprogramowania Review Manager ver. 5.4 oraz arkusza MS Excel 2019.

7 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim GAL 120 mg vs. placebo, a dodatkowo na porównaniu pośrednim GAL 120 mg z komparatorami dodatkowymi: ERE w dawkach 70 i 140 mg i FRE w dawkach 225 mg i 675 mg.

W jednym z odnalezionych badań pierwotnych (CONQUER), a także we włączonych analizach post-hoc wyniki raportowano z uwzględnieniem liczby wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego migreny. [REDACTED]

W badaniu CONQUER populację stanowili wyłącznie pacjenci z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia profilaktycznego, zaś w pozostałych badaniach (REGAIN – populacja pacjentów z migreną przewlekłą), CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2,) część pacjentów doświadczyła nieudanych prób leczenia profilaktycznego.

W kolejnych podrozdziałach (oznaczonych jako populacja pacjentów bez względu na liczbę wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego) zaprezentowano wyniki metaanalizy powyższych badań, z uwagi na fakt, iż dotyczą populacji zbliżonej do zaprezentowanej w PICOS (por. 7.2).

Dodatkowo wyniki zaprezentowano osobno z podziałem na populacje: pacjentów z migreną przewlekłą, epizodyczną oraz łącznie (migrena epizodyczna i przewlekła).

Ocena skuteczności GAL w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną została wykonana na podstawie pięciu badań RCT. Wyniki zaprezentowano według następującego schematu:

- Populacja pacjentów z **niepowodzeniem leczenia profilaktycznego**:
 - badanie CONQUER (publikacje Okonkwo 2021, Mulleners 2020);
 - badania post-hoc:
 - Ailani 2018;
 - **Ruff 2019d**;
 - Ruff 2019e.
- Populacja pacjentów z częściowym niepowodzeniem leczenia profilaktycznego:
 - W populacji z **migreną przewlekłą**:
 - badanie REGAIN (publikacja Detke 2018a);
 - badanie CONQUER (publikacja Mulleners 2020);
 - w populacji z migreną epizodyczną:
 - badanie CGAB (publikacja Oakes 2018a);
 - badanie CONQUER (publikacja Mulleners 2020);
 - badanie EVOLVE-1 (publikacja Stauffer 2018);

- badanie EVOLVE-2 (publikacja Skljarevski 2018a);
 - w populacji łącznej:
 - badanie CONQUER (publikacja Mulleners 2019).

W ramach analizy skuteczności uwzględniono wszystkie punkty końcowe oceniane w badaniach dla GAL. W przypadku badań oceniających ERE i FRE analizowano jedynie kategorie punktów końcowych zbieżne z punktami końcowymi pochodzącymi z badań oceniających GAL w **tej samej populacji**.

Szczegółowe zestawienie punktów końcowych wraz z okresami obserwacji przedstawiono w podrozdziałach 25.5 i 26.5. Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

7.1 Populacja z określoną liczbą niepowodzeń wcześniejszego leczenia profilaktycznego

W badaniu CONQUER oraz we włączonych analizach post-hoc wyniki raportowano z uwzględnieniem liczby wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego migreny. Z uwagi na znaczenie tej populacji dla analizowanego wskazania wyniki te zaprezentowano w poniższych rozdziałach z uwzględnieniem liczby niepowodzeń w historii.

W badaniu CONQUER dostępne były wyniki dla subpopulacji z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszego leczenia, a także 2, 3 oraz 4 niepowodzeniami wcześniejszego leczenia zapobiegawczego w populacji łącznej. Z kolei w badaniach post-hoc prezentowano wyniki z podziałem na subpopulację:

- z jednym niepowodzeniem w populacji łącznej (Ailani 2018),
- ≥ 1 , ≥ 2 i ≥ 3 niepowodzeniami w populacjach z migreną przewlekłą (Ruff 2019d) oraz z migreną epizodyczną (Ruff 2019e).

Z uwagi na fakt, iż w zaprezentowanych badaniach wzrost skuteczności GAL w porównaniu z placebo w mniejszych podgrupach z niepowodzeniem 1 lub kilku wcześniejszych terapii zapobiegawczych był porównywalny, autorzy zdecydowali o zebraniu wyników kilku subpopulacji w jedną podgrupę w celu uzyskania lepszej mocy statystycznej. Subpopulacja z ≥ 2 wcześniejszymi niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego była porównywalna pod względem skuteczności do subpopulacji z 1 wcześniejszym niepowodzeniem, co doprowadziło do połączenia ich w podgrupę z ≥ 1 wcześniejszym niepowodzeniem.

W związku z różnicami w sposobie raportowania wyników w poszczególnych badaniach w zakresie liczby niepowodzeń, jak również statusu migreny (łączna, epizodyczna i przewlekła) nie dokonano metaanalizy badań, a wyniki zaprezentowano za autorami badań.

7.1.1 Zmiana w MHD

Populacja z migreną przewlekłą z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii

W badaniu CONQUER (Okonkwo 2021) oceniono zmianę liczby MHD u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszych terapii profilaktycznych. Spośród 462 pacjentów poddanych randomizacji w badaniu CONQUER, 186 (40,3%) miało w wywiadzie 3-4 niepowodzenia wcześniejszych terapii profilaktycznych, niezależnie od typu migreny.

Wśród tych pacjentów prawie połowa, tj. 86 (46%) pacjentów miało migrenę przewlekłą (N=43 pacjentów w grupie GAL oraz N=43 w grupie placebo).

Wyniki przedstawione w publikacji Okonkwo 2021 wskazują, iż nastąpił istotny statystycznie spadek liczby MHD w grupie przyjmującej GAL w porównaniu z placebo, w grupie stosującej GAL liczba MHD zmniejszyła się średnio o 6,7 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1,56 dnia, różnicę średnich oszacowano na LSM=-5,14, SE=1,30, $p \leq 0,001$.

Tab. 33. Zmiana liczby MHD w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych – CONQUER.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (SE), p
Populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii				
CONQUER (Okonkwo 2021)	3 miesiące	-6,70	-1,56	-5,14 (1,30), $p \leq 0,001$

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

W badaniu REGAIN (Ruff 2019d) w populacji pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami terapii lekami zapobiegającymi migrenie nastąpił istotny statystycznie spadek liczby MHD w grupie przyjmującej GAL (N=36) w porównaniu z placebo (N=103); w grupie stosującej GAL zmniejszyło się średnio o 5,64 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 0,39 dnia, różnicę średnich oszacowano na LSM=-5,25, 95% CI=(-7,67; -2,83).

Tab. 34. Zmiana liczby MHD w subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii w populacji z migreną przewlekłą.

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
GAL vs. placebo				
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą				
≥ 3	3 miesiące	-5,64	-0,39	-5,25 (-7,67; -2,83)
ERE 70 mg vs. placebo				
Ashina 2018 – populacja z migreną przewlekłą				
≥ 3	3 miesiące	brak danych	brak danych	-2,5 (-4,3; -0,8)
ERE 140 mg vs. placebo				
Ashina 2018 – populacja z migreną przewlekłą				
≥ 3	3 miesiące	brak danych	brak danych	-4,1 (-5,8; -2,3)
FRE 225 mg* vs. placebo				
Pazdera 2021 – populacja z migreną przewlekłą				
3	3 miesiące	-4,0	-1,0	-3,1 (-4,74; -1,45)
4	3 miesiące	-3,8	-0,7	-3,2 (-5,24; -1,10)

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
FRE 675 mg vs. placebo				
Pazdera 2021 – populacja z migreną przewlekłą				
3	3 miesiące	-4,3	-1,0	-3,3 (-5,02; -1,62)
4	3 miesiące	-3,4	-0,7	-2,8 (-4,78; -0,76)

*675 mg w pierwszym miesiącu, 225 mg w kolejnych miesiącach.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

W Tab. 35. przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 i 675 mg) w populacji pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych. Oszacowana miara efektu – różnica średnich punktowo jest większa dla GAL niż ERE i FRE, niemniej różnice nie wykazały istotności statystycznej w zmianie MHD u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Tab. 35. Zmiana MHD – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena przewlekła	
GAL (≥ 3) vs. ERE 70 mg (≥ 3)	-2,75 (-5,74; 0,24), 0,0711
GAL (≥ 3) vs. ERE 140 mg (≥ 3)	-1,15 (-4,14; 1,84), 0,4504
GAL (≥ 3) vs. FRE 225 mg (3)	-2,15 (-5,08; 0,78), 0,1498
GAL (≥ 3) vs. FRE 225 mg (4)	-2,05 (-5,23; 1,13), 0,2070
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (3)	-1,95 (-4,91; 1,01), 0,1962
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (4)	-2,45 (-5,60; 0,70); 0,1269

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Populacja z migreną przewlekłą lub epizodyczną z wcześniejszym niepowodzeniem 1, ≥ 1 i ≥ 2 terapii

W badaniach post-hoc (Ruff 2019d, Ruff 2019e, oraz Ailani 2018) również oceniono zmianę MHD u pacjentów z uwzględnieniem liczby niepowodzeń leczenia.

Wyniki wskazują, iż w populacjach pacjentów z 1, ≥ 1 i ≥ 2 niepowodzeniami terapii lekami zapobiegającymi migrenie nastąpił istotny statystycznie spadek MHD w grupie przyjmującej GAL w porównaniu z placebo (por. Tab. 36).

Wyniki we wszystkich podgrupach wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL nad placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

Tab. 36. Liczba dni MHD w subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem terapii – post-hoc.

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
GAL vs. placebo				
Ailani 2018 (EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN) – populacja łączna				
1	3 miesiące	-3,9	-0,9	-3,04 (-5,33; -0,74)
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą				
≥1	3 miesiące	-5,5	-2,0	-3,50 (-4,64; -2,36)
≥2	3 miesiące	-5,4	-1,0	-4,35 (-5,72; -2,98)
Ruff 2019e (EVOLVE-1, EVOLVE-2) – populacja z migreną epizodyczną				
≥1	6 miesięcy	-4,0	-1,3	-2,74 (-3,52; -1,96)
≥2	3 miesiące	-3,1	-0,5	-2,60 (-1,25; -3,95)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Populacja łączna z wcześniejszym niepowodzeniem terapii

Dane dotyczące zmian w MHD w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej (migrena przewlekła oraz epizodyczna łącznie) z uwzględnieniem liczby wcześniejszych niepowodzeń w jednym z analizowanych badań (CONQUER) umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo.

W populacji pacjentów z **trzema niepowodzeniami** MHD w grupie stosującej GAL zmniejszyło się średnio o 5,4 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1,3 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-4,10, 95% CI=(-5,80; -2,40).

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż u pacjentów z dwoma niepowodzeniami MHD w grupie stosującej GAL zmniejszyło się średnio o 3,1 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1,2 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-1,90, 95% CI=(-2,90; -1,00).

W populacji z czterema niepowodzeniami MHD w grupie stosującej GAL zmniejszyło się średnio o 5,2 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1 dzień. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-6,20, 95% CI=(-9,50; -2,80).

Wyniki we wszystkich podgrupach wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL nad placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

Tab. 37. Liczba dni MHD w subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem terapii – CONQUER.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Populacja z wcześniejszymi niepowodzeniami				
GAL vs. placebo – populacja łączna				
2 niepowodzenia				
CONQUER	3 miesiące	-3,1	-1,2	-1,90 (-2,90; -1,00)

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
3 niepowodzenia				
CONQUER	3 miesiące	-5,4	-1,3	-4,10 (-5,80; -2,40)
4 niepowodzenia				
CONQUER	3 miesiące	-5,2	1,0	-6,20 (-9,50; -2,80)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.1.2 Zmiana w MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy

Pacjenci z migreną stosują doraźne leki na ból głowy w celu szybkiego zmniejszenia tych dolegliwości. Jednak u niektórych osób leki te z czasem wykazują coraz mniejszą skuteczność, co oznacza, że pacjenci mogą być zmuszeni do zwiększania dawek lub częstotliwości przyjmowania leków w celu osiągnięcia tego samego efektu. Choć stosowanie leków doraźnych jest właściwe w kontekście terapeutycznym, ich nadużywanie naraża pacjentów na zwiększone ryzyko występowania bólu głowy związanego z nadużywaniem leków lub progresji i pogłębienia choroby. Dane z badań EVOLVE-1, EVOLVE-2 oraz CONQUER wykazały, że pacjenci z migreną otrzymujący leczenie GAL rzadziej stosowali doraźne leki w celu opanowania migrenowych bólów głowy niż przyjmujący placebo. Zatem GAL może zapobiegać nadużywaniu doraźnych leków przeciwbólowych u pacjentów, co jednocześnie może prowadzić do poprawy wyników klinicznych. Zostało to podkreślone w publikacji Okonkwo 2021, gdzie wskazano, że redukcja użycia doraźnych leków przeciwbólowych świadczy o istotności klinicznej stosowania GAL.

Populacja z migreną przewlekłą z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii

Wyniki badania CONQUER (Okonkwo 2021) wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszego leczenia zapobiegawczego zmniejszenie liczby MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe występowało istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo, różnice średnich oszacowano na: LSM=-6,2, 95% CI=(-9,11; -3,29).

Wyniki badania Ruff 2019d wykazały, że w populacji z migreną przewlekłą u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszego leczenia zapobiegawczego zmniejszenie liczby MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe występowało istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo, różnice średnich oszacowano na: LSM=-5,32, 95% CI=(-7,71; -2,93).

Tab. 38. Liczba dni MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
GAL vs. placebo				

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
CONQUER (Okonkwo 2021) – populacja z migreną przewlekłą				
≥3	3 miesiące	-7,0	-0,8	-6,2 (-9,11; -3,29)
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą				
≥3	3 miesiące	-6,01	-0,78	-5,23 (-7,62; -2,84)
FRE 225 mg* vs. placebo				
Pazdera 2021 – populacja z migreną przewlekłą				
3	3 miesiące	-3,5	-0,4	-3,0 (-4,18; -1,89)
4	3 miesiące	-4,0	1,2	-5,2 (-7,05; -3,33)
FRE 675 mg vs. placebo				
Pazdera 2021 – populacja z migreną przewlekłą				
3	3 miesiące	-3,7	-0,4	-3,2 (-4,44; -2,06)
4	3 miesiące	-3,6	1,2	-4,8 (-6,80; -2,81)

*675 mg w pierwszym miesiącu, 225 mg w kolejnych miesiącach.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

W Tab. 39. przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg) w populacji pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych. Dla porównania z GAL (na podstawie Okonkwo 2021) oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę GAL w zmianie liczby MHD z zastosowaniem leków przeciwbólowych u pacjentów z migreną przewlekłą po niepowodzeniu 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych w porównaniu z FRE 225 mg. Dla porównania z GAL (na podstawie Ruff 2019d, REGAIN) oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie MHD u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Tab. 39. Liczba dni MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Porównanie	LSM (95% CI), p
CONQUER (Okonkwo 2021), Pazdera 2021	
GAL (≥3) vs. FRE 225 mg (3)	-3,20 (-6,33; -0,07), 0,0449
GAL (≥3) vs. FRE 225 mg (4)	-1,00 (-4,45; 2,45), 0,5704
GAL (≥3) vs. FRE 675 mg (3)	-3,00 (-6,14; 0,14), 0,0614
GAL (≥3) vs. FRE 675 mg (4)	-1,40 (-4,93; 2,13), 0,4367
Ruff 2019d (REGAIN), Pazdera 2021	
GAL (≥3) vs. FRE 225 mg (3)	-2,23 (-4,88; 0,42), 0,0991
GAL (≥3) vs. FRE 225 mg (4)	-0,03 (-3,06; 3,00), 0,9845
GAL (≥3) vs. FRE 675 mg (3)	-2,03 (-4,70; 0,64), 0,1362

Porównanie	LSM (95% CI), p
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (4)	-0,43 (-3,54; 2,68), 0,7866

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Populacja z migreną przewlekłą z ≥ 1 i ≥ 2 wcześniejszymi niepowodzeniami terapii

Wyniki badania Ruff 2019d wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo. Różnice średnich oszacowano na: LSM=-3,66, 95% CI=(-4,74; -2,58) oraz LSM=-4,46, 95% CI=(-5,81; -3,11), odpowiednio u pacjentów z ≥ 1 i ≥ 2 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego (por. Tab. 38).

Tab. 40. Liczba dni MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji z migreną przewlekłą z ≥ 1 i ≥ 2 wcześniejszymi niepowodzeniami terapii.

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
GAL vs. placebo				
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą				
≥ 1	3 miesiące	-5,6	-1,9	-3,66 (-4,74; -2,58)
≥ 2	3 miesiące	-5,8	-1,4	-4,46 (-5,81; -3,11)

7.1.3 Odsetek pacjentów z redukcją MHD

Dane dotyczące redukcji MHD o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ w stosunku do wartości początkowej w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszych punktów końcowych.

Populacja z migreną przewlekłą z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii

Wyniki badania CONQUER (Okonkwo 2021) wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 30\%$ u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszych terapii profilaktycznych występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo: OR=5,5, 95% CI=(2,4; 12,7), RD=37,70, 95% CI=(18,50; 56,90).

Zgodnie z wynikami badania CONQUER (Okonkwo 2021) w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 50\%$ u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszych terapii profilaktycznych występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo: OR=7,8, 95% CI=(2,4; 24,8), RD=33,10, 95% CI=(16,00; 50,20).

Wyniki badania REGAIN (Ruff 2019d) wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 50\%$ u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo: OR=6,32 95% CI=(2,14; 18,62), RD=23,00, 95% CI=(7,46; 38,54).

Zgodnie z wynikami badania CONQUER (Okonkwo 2021) w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 75\%$ u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszych terapii

profilaktycznych występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo: OR=5,8, 95% CI=(1,1; 29,6). Miara RD nie uzyskała istotności statystycznej.

Tab. 41. Redukcja MHD o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Liczba niepowodzeń terapii	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
GAL vs. placebo						
Redukcja MHD o $\geq 30\%$						
CONQUER (Okonkwo 2021) – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych						
≥ 3	3 miesiące	N=42, 57,5%	N=42, 19,8%	5,5, (2,4; 12,7), $\leq 0,0001$	37,70 (18,50; 56,90), 0,0001	2,65 NNT (1,76; 5,41) NNT
Redukcja MHD o $\geq 50\%$						
CONQUER (Okonkwo 2021) – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych						
≥ 3	3 miesiące	N=42, 41,5%	N=42, 8,4%	7,8, (2,4; 24,8), p<0,001	33,10 (16,00; 50,20), 0,0001	3,02 NNT (1,99; 6,25) NNT
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych						
≥ 3	3 miesiące	N=36, 29,1%	N=103, 6,1%	6,32 (2,14; 18,62), 0,0008	23,00 (7,46; 38,54), 0,0037	4,35 NNT (2,59; 13,41) NNT
ERE 70 mg vs. placebo						
Ashina 2018 – populacja z migreną przewlekłą						
≥ 3	3 miesiące	23/66 (34,8%)	15/98 (15,3%)	2,96 (1,40; 6,25), 0,0044	19,54 (6,02; 33,07), 0,0046	5,12 NNT (3,02; 16,62) NNT
ERE 140 mg vs. placebo						
Ashina 2018 – populacja z migreną przewlekłą						
≥ 3	3 miesiące	25/65 (38,5%)	15/98 (15,3%)	3,46 (1,65; 7,27), 0,0011	23,16 (9,35; 36,96), 0,0010	4,32 NNT (2,71; 10,70) NNT
FRE 225 mg* vs. placebo						
Pazdera 2021 – populacja z migreną przewlekłą						

Liczba niepowodzeń terapii	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
3	3 miesiące	25/98 (25,5%)	5/82 (6,1%)	5,27 (1,92; 14,51), 0,0013	19,41 (9,35; 29,48), 0,0002	5,15 NNT (3,39; 10,70) NNT
4	3 miesiące	10/50 (20,0%)	3/54 (5,6%)	4,25 (1,10; 16,48), 0,0364	14,44 (1,79; 27,10), 0,0253	6,92 NNT (3,69; 56,02) NNT
FRE 675 mg vs. placebo						
Pazdera 2021 – populacja z migreną przewlekłą						
3	3 miesiące	19/85 (22,4%)	5/82 (6,1%)	4,43 (1,57; 12,52), 0,0049	16,26 (6,00; 26,52), 0,0019	6,15 NNT (3,77; 16,68) NNT
4	3 miesiące	10/48 (20,8%)	3/54 (5,6%)	4,47 (1,15; 17,38), 0,0305	15,28 (2,27; 28,29), 0,0214	6,55 NNT (3,53; 44,15) NNT
Redukcja MHD o $\geq 75\%$						
CONQUER (Okonkwo 2021) – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych						
≥ 3	3 miesiące	N=42, 13,3%	N=42, 2,6%	5,8 (1,1; 29,6), $\leq 0,050$	10,70 (-0,64; 22,04), 0,0644	9,35 NNT (155,84 NNH; 4,54 NNT)
ERE 70 mg vs. placebo						
Ashina 2018 – populacja z migreną przewlekłą						
≥ 3	3 miesiące	8/66 (12,1%)	4/97 (4,1%)	3,21 (0,92; 11,13), 0,0664	8,00 (-0,81; 16,81), 0,0753	12,50 NNT (122,71 NNH; 5,95 NNT)
ERE 140 mg vs. placebo						
Ashina 2018 – populacja z migreną przewlekłą						
≥ 3	3 miesiące	15/65 (23,1%)	4/97 (4,1%)	6,98 (2,20; 22,14), 0,0010	18,95 (7,97; 29,93), 0,0007	5,28 NNT (3,34; 12,54) NNT

*675 mg w pierwszym miesiącu, 225 mg w kolejnych miesiącach.

CI – przedział ufności; GAL – galkaneczumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

W Tab. 42. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w redukcji MHD o $\geq 50\%$ u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE i FRE.

Tab. 42. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
CONQUER (Okonkwo 2021)		
GAL (≥ 3) vs. ERE 70 mg (≥ 3)	2,64 (0,66; 10,55), 0,1709	13,56 (-8,24; 35,36), 0,2228
GAL (≥ 3) vs. ERE 140 mg (≥ 3)	2,25 (0,57; 8,99), 0,2494	9,94 (-12,04; 31,92), 0,3754
GAL (≥ 3) vs. FRE 225 mg (3)	1,48 (0,32; 6,94), 0,6188	13,69 (-6,15; 33,53), 0,1763
GAL (≥ 3) vs. FRE 225 mg (4)	1,84 (0,31; 10,97), 0,5055	18,66 (-2,61; 39,93), 0,0856
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (3)	1,76 (0,37; 8,40), 0,4779	16,84 (-3,10; 36,78), 0,0979
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (4)	1,74 (0,29; 10,46), 0,5423	17,82 (-3,67; 39,31), 0,1040
REGAIN (Ruff 2019d)		
GAL (≥ 3) vs. ERE 70 mg (≥ 3)	2,14 (0,57; 7,95), 0,2583	3,46 (-17,14; 24,06), 0,7420
GAL (≥ 3) vs. ERE 140 mg (≥ 3)	1,83 (0,49; 6,78), 0,3679	-0,16 (-20,95; 20,63), 0,9880
GAL (≥ 3) vs. FRE 225 mg (3)	1,20 (0,27; 5,27), 0,8100	3,59 (-14,92; 22,10), 0,7039
GAL (≥ 3) vs. FRE 225 mg (4)	1,49 (0,26; 8,41), 0,6535	8,56 (-11,48; 28,60), 0,4025
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (3)	1,43 (0,32; 6,39), 0,6423	6,74 (-11,88; 25,36), 0,4781
GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (4)	1,41 (0,25; 8,02), 0,6958	7,72 (-12,55; 27,99), 0,4553

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

W Tab. 43. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w redukcji MHD o $\geq 75\%$ u pacjentów po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE.

Tab. 43. Redukcja MHD o $\geq 75\%$ – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena przewlekła		
GAL vs. ERE 70 mg	1,81 (0,23; 14,25), 0,5744	2,70 (-11,66; 17,06), 0,7125
GAL vs. ERE 140 mg	0,83 (0,11; 6,21), 0,8567	-8,25 (-24,03; 7,53), 0,3056

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Populacja z migreną przewlekłą lub epizodyczną z wcześniejszym niepowodzeniem 1, ≥ 1 i ≥ 2 terapii

Wyniki badania Ruff 2019d wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo, zarówno u pacjentów z ≥ 1 , jak i ≥ 2 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego [≥ 1 niepowodzenie: OR=3,61, 95%CI=(2,14; 6,09), RD=20,30, 95%CI=(11,43; 29,03); ≥ 2 niepowodzeń: OR=4,07, 95%CI=(1,97; 8,38), RD=19,97, 95%CI=(8,63; 31,31)].

W przypadku redukcji MHD o $\geq 75\%$ GAL nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w subpopulacji z ≥ 1 , jak i ≥ 2 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego.

Wyniki badania Ruff 2019e wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną redukcja MHD o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo, zarówno u pacjentów z ≥ 1 , jak i ≥ 2 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego [≥ 1 niepowodzenie: OR=3,56, 95%CI=(2,24; 5,66), RD=29,74, 95%CI=(19,28; 40,20); ≥ 2 niepowodzeń: OR=3,94, 95%CI=(1,88; 8,26), RD=30,72, 95%CI=(14,55; 46,89)].

W przypadku redukcji MHD o $\geq 75\%$ GAL wykazał istotną statystycznie wyższość nad placebo w subpopulacji z ≥ 1 , jak i ≥ 2 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego [≥ 1 niepowodzenie: OR=3,86, 95%CI=(2,21; 6,74), RD=21,87, 95%CI=(12,61; 31,12); ≥ 2 niepowodzeń: OR=5,13, 95%CI=(2,02; 13,00), RD=24,44, 95%CI=(10,23; 38,66)] (por. Tab. 44).

Tab. 44. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ i o $\geq 75\%$ – post-hoc.

Liczba niepowodzeń terapii	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
GAL vs. placebo						
Redukcja MHD o $\geq 50\%$						
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą						
≥ 1	3 miesiące	41/130 (31,5%)	32/283 (11,3%)	3,61 (2,14; 6,09), <0,0001	20,23 (11,43; 29,03), <0,0001	4,94 NNT (3,44; 8,75) NNT
≥ 2	3 miesiące	21/72 (29,2%)	16/174 (9,2%)	4,07 (1,97; 8,38), 0,0001	19,97 (8,63; 31,31), 0,0006	5,01 NNT (3,19; 11,59) NNT
Ruff 2019e (EVOLVE-1, EVOLVE-2) – populacja z migreną epizodyczną						
≥ 1	6 miesięcy	71/126 (56,3%)	58/218 (26,6%)	3,56 (2,24; 5,66), <0,0001	29,74 (19,28; 40,20), <0,0001	3,36 NNT (2,49; 5,19) NNT
≥ 2	6 miesięcy	27/51 (52,9%)	20/90 (22,2%)	3,94 (1,88; 8,26), 0,0003	30,72 (14,55; 46,89), 0,0002	3,26 NNT (2,13; 6,87) NNT
Redukcja MHD o $\geq 75\%$						
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą						
≥ 1	3 miesiące	9/130 (6,9%)	8/283 (2,8%)	2,56 (0,96; 6,79), 0,0594	4,10 (-0,68; 8,87), 0,0925	24,41 NNT (148,01 NNH; 11,28 NNT)
≥ 2	3 miesiące	5/72 (6,9%)	4/174 (2,3%)	3,17 (0,83; 12,17), 0,0925	4,65 (-1,63; 10,93), 0,1471	21,53 NNT (61,19 NNH; 9,15 NNT)
Ruff 2019e (EVOLVE-1, EVOLVE-2) – populacja z migreną epizodyczną						
≥ 1	6 miesięcy	42/126 (33,3%)	25/218 (11,5%)	3,86 (2,21; 6,74), <0,0001	21,87 (12,61; 31,12), <0,0001	4,57 NNT (3,21; 7,93) NNT
≥ 2	6 miesięcy	17/51 (33,3%)	8/90 (8,9%)	5,13 (2,02; 13,00), 0,0006	24,44 (10,23; 38,66), 0,0007	4,09 NNT (2,59; 9,77) NNT

Liczba niepowodzeń terapii	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
----------------------------	--------------------	----------------------	---------------------	----------------	----------------	------------------

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.1.4 MSQ

MSQ (ang. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*) to kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny. Kwestionariusz obejmuje 3 główne domeny: RF-R dotyczące codziennej aktywności społecznej i związanej z pracą; RF-P dotyczące uniemożliwienia pełnienia funkcji społecznych; EF dotyczące codziennego funkcjonowania. **Wyższy wynik w kwestionariuszu oznacza lepszą jakość życia pacjenta.** Zatem kwestionariusz ocenia stopień, w jakim migrena ogranicza wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta. Zarówno badania ilościowe, jak i jakościowe potwierdzają, że domena ta jest niezwykle znacząca i istotna w przypadku pacjentów cierpiących na migrenę, zarówno epizodyczną jak i przewlekłą.

Zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019, o korzystnym wpływie leczenia na pacjenta świadczy zmiana wyniku wyjściowego w skali MSQ RF-R w stosunku do średniej wartości z 4-6 miesięcy leczenia o ≥ 25 punktów u pacjentów z migreną epizodyczną oraz zmiana od wartości początkowej do 3. miesiąca o $\geq 17,14$ punktów w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą.

Populacja z migreną przewlekłą z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii

Dane dotyczące zmian MSQ w stosunku do wartości początkowej w populacji z migreną przewlekłą umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER (Okonkwo 2021) wskazują, że w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych, w grupie stosującej GAL, MSQ całkowite zwiększyło się średnio o 24,4 punkty, zaś w grupie stosującej placebo o 5,7 punktów. Różnice średnich oszacowano na: LSM=18,7, 95% CI=(9,68; 27,72).

Wyniki badania CONQUER (Okonkwo 2021) wskazują, że w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych, w grupie stosującej GAL, MSQ RF-R całkowite zwiększyło się średnio o 25,2 punktów, zaś w grupie stosującej placebo o 4,7 punktów. Różnice średnich oszacowano na: LSM=20,5, 95% CI=(11,61; 29,39). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019 wykazano istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo.

Wyniki badania Ruff 2019d wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL MSQ RF-R zwiększyło się średnio o 20,34 punkty, zaś w grupie stosującej placebo o 10,34 punkty u pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego. Różnice średnich oszacowano na: LSM=10,00, 95% CI=(0,79; 19,21). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019 wykazano istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo.

Populacja z migreną przewlekłą z ≥ 1 i ≥ 2 wcześniejszymi niepowodzeniami terapii

Wyniki badania Ruff 2019d wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL MSQ RF-R zwiększyło się średnio o 21,63 i o 19,13 punktu, zaś w grupie stosującej placebo o 13,64 i 10,67 punktu, odpowiednio u pacjentów z ≥ 1 i ≥ 2 niepowodzeniami leczenia zapobiegawczego. Różnice średnich oszacowano na: LSM=7,99, 95% CI=(2,68; 12,30) oraz LSM=-8,45, 95% CI=(2,59; 14,31). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019 wykazano

istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo.

Wyniki w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 45).

Tab. 45. Wynik MSQ.

Liczba niepowodzeń	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
GAL vs. placebo				
CONQUER (Okonkwo 2021) – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych				
MSQ całkowity				
≥ 3	3 miesiące	24,4	5,7	18,7 (9,68; 27,72)
MSQ RF-R				
≥ 3	3 miesiące	25,2	4,7	20,5 (11,61; 29,39)
Ruff 2019d (REGAIN) – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu wcześniejszych terapii profilaktycznych				
MSQ RF-R				
≥ 1	3 miesiące	21,63	13,64	7,99 (3,68; 12,30)
≥ 2	3 miesiące	19,13	10,67	8,45 (2,59; 14,31)
≥ 3	3 miesiące	20,34	10,34	10,00 (0,79; 19,21)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów; MSQ – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny (ang. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire*); MSQ RF-R – kwestionariusz oceny jakości życia swoisty dla domeny dotyczącej codziennej aktywności społecznej i aktywności związanej z pracą (ang. *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Role Function-Restrictive*).

7.2 Populacja pacjentów bez względu na liczbę wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego

7.2.1 Populacja z migreną przewlekłą

7.2.1.1 Zmiana w MHD

Dane dotyczące zmian w MHD w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania CONQUER, REGAIN) wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba MHD zmniejszyła się średnio o 5,1 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 2,6 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-2,83, 95% CI=(-4,48; -1,18).

Wyniki w populacji z migreną przewlekłą wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 46).

W Tab. 47 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie MHD u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE w populacji z migreną przewlekłą.

Tab. 46. Zmiana MHD.

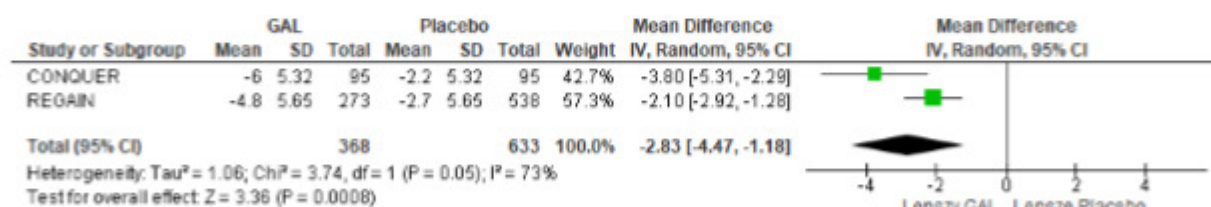
Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-6,0	-2,2	-3,80 (-5,20; -2,20)
REGAIN	3 miesiące	-4,8	-2,7	-2,10 (-2,90; -1,30)
Metaanaliza (fixed [§])		-5,1	-2,6	-2,83 (-4,48; -1,18)
ERE 70 mg vs. placebo				
Tepper 2017a	12 tygodni	-6,6	-4,2	-2,40 (-3,45; -1,35)
ERE 140 mg vs. placebo				
Tepper 2017a	12 tygodni	-6,6	-4,2	-2,40 (-3,45; -1,35)
FRE 225 mg vs. placebo				
Bigal 2015b	12 tygodni	b.d.	b.d.	-1,72 (-3,70; 0,20)
Silberstein 2017	12 tygodni	-5,0	-3,2	-1,80 (-2,58; -1,02)
Metaanaliza#		-4,1	-2,6	-1,79 (-2,51; -1,06)
FRE 675mg vs. placebo				
Silberstein 2017	12 tygodni	-4,9	-3,2	-1,70 (-2,48; -0,92)

[§] model efektów stałych.

Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 5. Zmiana w MHD dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.



Tab. 47. Zmiana MHD – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena przewlekła	
GAL vs. ERE 70 mg	-0,43 (-2,39; 1,53), 0,6665
GAL vs. ERE 140 mg	-0,43 (-2,39; 1,53), 0,6665
GAL vs. FRE 225 mg	-1,04 (-2,84; 0,76), 0,2580
GAL vs. FRE 675 mg	-1,13 (-2,96; 0,70), 0,2249

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.2 Zmiana w MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy

Dane dotyczące zmian w MHD, w których stosowano leki na ból głowy w stosunku do wartości początkowej w populacji z migreną przewlekłą w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania CONQUER, REGAIN) wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL liczba MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy zmniejszyła się średnio o 4,9 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 2,1 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,13, 95% CI=(-4,58; -1,68). Wyniki w populacji z migreną przewlekłą wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 48).

W Tab. 49 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnej statystycznie różnicy między GAL i ERE w zmianie liczby MHD, w których stosowano leki przeciwbólowe u pacjentów z migreną przewlekłą.

Tab. 48. Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe.

Badanie [®]	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-5,4	-1,4	-4,00 (-5,40; -2,60)
REGAIN	3 miesiące	-4,7	-2,2	-2,50 (-3,24; -1,76)
Metaanaliza (fixed [§])		-4,9	-2,1	-3,13 (-4,58; -1,68)
ERE 70 mg vs. placebo				
Tepper 2017a	12 tygodni	-3,5	-1,6	-1,90 (-2,60; -1,10)
ERE 140 mg vs. placebo				
Tepper 2017a	12 tygodni	-4,1	-1,6	-2,50 (-3,30; -1,80)

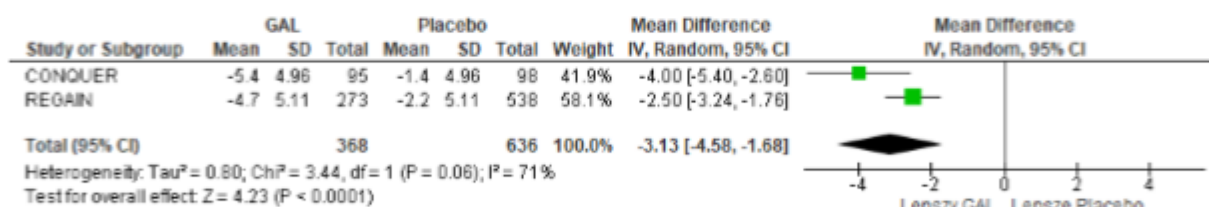
[®] Uwzględniono badania, w których dzień, w którym stosowano doraźne leki przeciwbólowe definiowano jako dzień z migrenowym bólem głowy.

[§] model efektów stałych.

Badanie ^e	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
----------------------	--------------------	-------------------------------	------------------------------	----------------------

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 6. Zmiana w MHD, w których stosowano leki przeciwbólowe dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.



Tab. 49. Zmiana MHD, w których stosowano leki przeciwbólowe – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena przewlekła	
GAL vs. ERE 70 mg	-1,23 (-2,86; 0,40), 0,1397
GAL vs. ERE 140 mg	-0,63 (-2,26; 1,00), 0,4494

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.3 Liczba dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy w miesiącu

Dane dotyczące zmian w liczbie dni, w których stosowano leki na ból głowy w stosunku do wartości początkowej w populacji z migreną przewlekłą w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL liczba dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy zmniejszyła się średnio o 5,4 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1,6 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,80 (-5,30; -2,40). Wyniki w populacji z migreną przewlekłą wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 50).

W Tab. 51 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – różnica średnich wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w zmianie liczby MHD z zastosowaniem leków przeciwbólowych u pacjentów z migreną przewlekłą w porównaniu z FRE.

Tab. 50. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-5,4	-1,6	-3,80 (-5,30; -2,40)
FRE 225 mg vs. placebo				
Bigal 2015b	12 tygodni	b.d.	b.d.	-2,15 (-4,00; 0,30)
Silberstein 2017	12 tygodni	-4,2	-1,9	-1,90 (-2,49; -1,31)
	Metaanaliza#	-3,4	-1,5	-1,90 (-2,48; -1,37)
FRE 675 mg vs. placebo				
Silberstein 2017	12 tygodni	-3,7	-1,9	-1,90 (-2,49; -1,31)

Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 51. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena przewlekła	
GAL vs. FRE 225 mg	-1,90 (-3,45; -0,35), 0,0165
GAL vs. FRE 675 mg	-1,90 (-3,47; -0,33), 0,0174

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.4 Liczba dni z bólem głowy w miesiącu

Dane dotyczące zmian w liczbie dni z bólem głowy w miesiącu w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL liczba dni z bólem głowy w miesiącu zmniejszyła się średnio o 4,8 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 3 dni. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-1,80, 95% CI=(-2,70; -1,00). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 52).

W Tab. 53 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL w dawce 120 mg z FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie liczby dni z bólem głowy u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

Tab. 52. Liczba dni z bólem głowy.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
REGAIN	3 miesiące	-4,8	-3,0	-1,80 (-2,70; -1,00)
FRE 225 mg vs. placebo				
Bigal 2015b	12 tygodni	b.d.	b.d.	-1,74 (-3,60; 0,10)
Silberstein 2017	12 tygodni	-4,6	-2,5	-2,10 (-2,69; -1,51)
Metaanaliza#		-3,7	-2,0	-2,07 (-2,63; -1,51)
FRE 675mg vs. placebo				
Silberstein 2017	12 tygodni	-4,3	-2,5	-1,80 (-2,39; -1,21)

Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 53. Zmiana w liczbie dni z bólem głowy – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena przewlekła	
GAL vs. FRE 225 mg	0,27 (-0,75; 1,29), 0,6031
GAL vs. FRE 675 mg	0,00 (-1,03; 1,03), 1,0000

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.5 Liczba godzin z migrenowym bólem głowy w miesiącu

Dane dotyczące zmian w liczbie godzin z migrenowym bólem głowy w miesiącu w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL liczba godzin z migrenowym bólem głowy w miesiącu zmniejszyła się średnio o 36,2 godziny, zaś w grupie stosującej placebo o 14,1 godziny. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-22,10, 95% CI=(-30,90; -13,30). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 54).

W Tab. 55 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL w dawce 120 mg z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie liczby godzin z migrenowym bólem głowy u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE i FRE.

Tab. 54. Liczba godzin z migrenowym bólem głowy.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
REGAIN	3 miesiące	-36,2	-14,1	-22,10 (-30,90; -13,30)
ERE 70 mg vs. placebo				
Tepper 2017a	12 tygodni	-64,8	-55,2	-9,60 (-27,00; 7,90)
ERE 140 mg vs. placebo				
Tepper 2017a	12 tygodni	-74,5	-55,2	-19,30 (-36,70; -1,90)
FRE 225				
Bigal 2015b	12 tygodni	b.d.	b.d.	-22,74 (-44,28; -1,21)

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 55. Zmiana w liczbie godzin z migrenowym bólem głowy – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena przewlekła	
GAL vs. ERE 70 mg	-12,50 (-32,04; 7,04), 0,2100
GAL vs. ERE 140 mg	-2,80 (-22,30; 16,70), 0,7784
GAL vs. FRE 225 mg	0,64 (-22,62; 23,90), 0,9570

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.6 Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu

Dane dotyczące zmian w liczbie godzin z bólem głowy w miesiącu w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo.

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL liczba godzin z bólem głowy zmniejszyła się średnio o 36,2 godziny, zaś w grupie stosującej placebo o 13,4 godziny. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-22,80, 95% CI=(-31,82; -13,78). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 56).

Tab. 56. Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
REGAIN	3 miesiące	-36,2	-13,4	-22,80 (-31,82; -13,78)

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.7 Odsetek pacjentów z redukcją MHD

Dane dotyczące redukcji MHD o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% (zdefiniowane jako całkowite zniesienie migrenowego bólu głowy) w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

7.2.1.7.1 Redukcja MHD o $\geq 50\%$

Wyniki metaanalizy (badania REGAIN, CONQUER)g wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=3,02, 95%CI=(1,25; 7,33), RD=16,83, 95%CI=(5,79; 27,86)] (por. Tab. 57).

W Tab. 58 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w redukcji liczby dni z migrenowym bólem głowy o $\geq 50\%$ u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE w populacji z migreną przewlekłą.

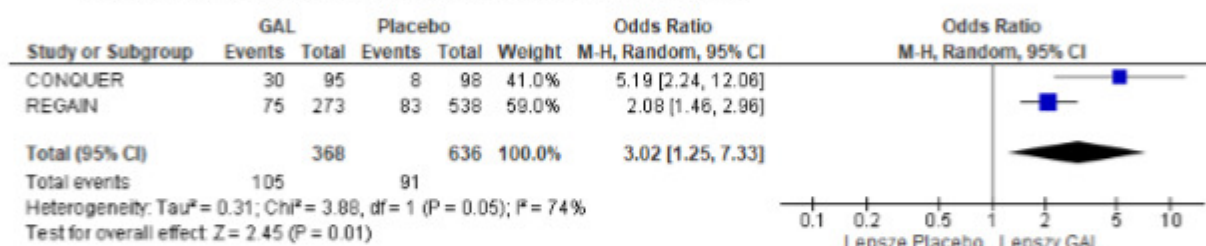
Tab. 57. Redukcja MHD o $\geq 50\%$.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	30/95 (31,6%)	8/98 (8,2%)	5,19 (2,24; 12,06), 0,0001	23,42 (12,61; 34,22), <0,0001	4,27 NNT (2,92; 7,93) NNT
REGAIN	3 miesiące	75/273 (27,5%)	83/538 (15,4%)	2,08 (1,46; 2,96), 0,0001	12,05 (5,93; 18,16), 0,0001	8,30 NNT (5,51; 16,85) NNT
Metaanaliza (random*)		105/368	91/636	3,02 (1,25; 7,33), 0,0144	16,83 (5,79; 27,86), 0,0028	5,94 NNT (3,59; 17,26) NNT
ERE 70 mg vs. placebo						
Tepper 2017a	12 tygodni	75/188 (39,9%)	66/281 (23,5%)	2,16 (1,45; 3,23), 0,0002	16,41 (7,83; 24,98), 0,0002	6,10 NNT (4,00; 12,77) NNT
ERE 140 mg vs. placebo						
Tepper 2017a	12 tygodni	77/187 (41,2%)	66/281 (23,5%)	2,28 (1,53; 3,41), 0,0001	17,69 (9,07; 26,31), 0,0001	5,65 NNT (3,80; 11,03) NNT
FRE 225 mg vs. placebo						
Silberstein 2017	12 tygodni	153/375 (40,8%)	67/371 (18,1%)	3,13 (2,24; 4,37), <0,0001	22,74 (16,41; 29,07), <0,0001	4,40 NNT (3,44; 6,09) NNT
FRE 675mg^a vs. placebo						
Silberstein 2017	12 tygodni	141/375 (37,6%)	67/371 (18,1%)	2,73 (1,95; 3,83), <0,0001	19,54 (13,27; 25,81), <0,0001	5,12 NNT (3,87; 7,54) NNT

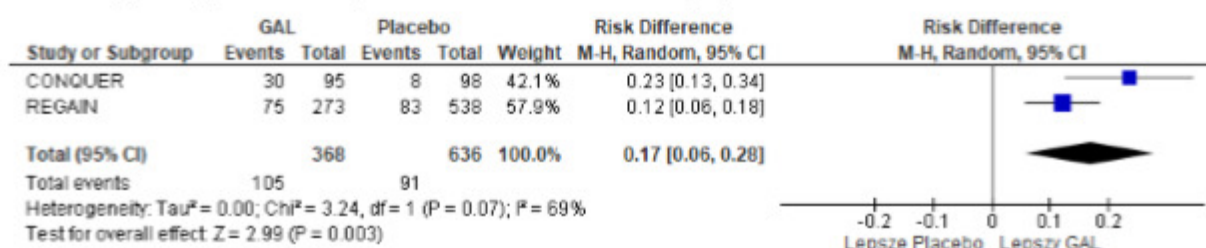
* model efektów losowych.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 7. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 8. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 58. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena przewlekła		
GAL vs. ERE 70 mg	1,40 (0,53; 3,69), 0,4987	0,42 (-13,56; 14,40), 0,9530
GAL vs. ERE 140 mg	1,32 (0,50; 3,50), 0,5704	-0,86 (-14,86; 13,14), 0,9042
GAL vs. FRE 225 mg	0,96 (0,37; 2,48), 0,9409	-5,91 (-18,63; 6,81), 0,3625
GAL vs. FRE 675 mg	1,11 (0,43; 2,85), 0,8344	-2,71 (-15,40; 9,98), 0,6756

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.1.7.2 Redukcja MHD o $\geq 75\%$

Wyniki metaanalizy (badania REGAIN, CONQUER) wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą redukcja MHD o $\geq 75\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=1,90, 95% CI=(1,08; 3,35), RD=3,32, 95% CI=(0,26; 6,37)] (por. Tab. 59).

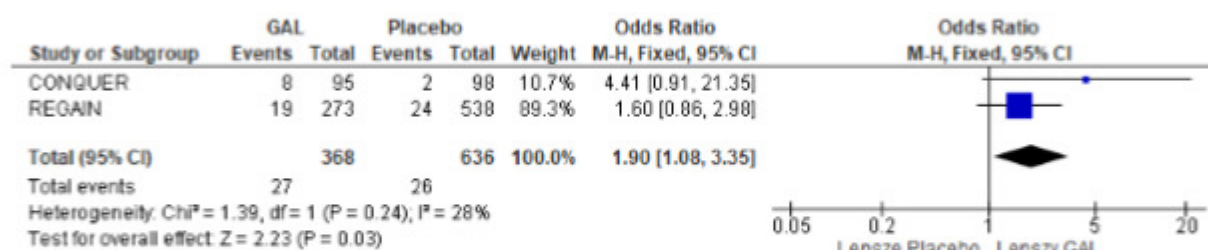
Tab. 59. Redukcja MHD o $\geq 75\%$.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	8/95 (8,4%)	2/98 (2,0%)	4,41 (0,91; 21,35), 0,0649	6,38 (0,13; 12,63), 0,0453	15,67 NNT (7,92; 749,23) NNT
REGAIN	3 miesiące	19/273 (7,0%)	24/538 (4,5%)	1,60 (0,86; 2,98), 0,1365	2,50 (-0,99; 5,99), 0,1601	40,02 NNT (101,25 NNH; 16,71 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		27/368	26/636	1,90 (1,08; 3,35), 0,0254	3,32 (0,26; 6,37), 0,0332	30,16 NNT (15,71; 377,96) NNT

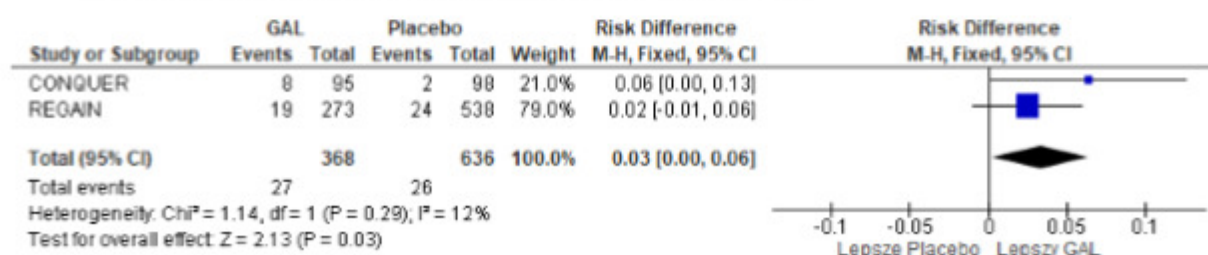
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 9. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 10. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.2.1.7.3 Redukcja MHD o 100%

Wyniki metaanalizy (badania REGAIN, CONQUER) wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w populacji z migreną przewlekłą w zakresie redukcji MHD o 100% (por. Tab. 60).

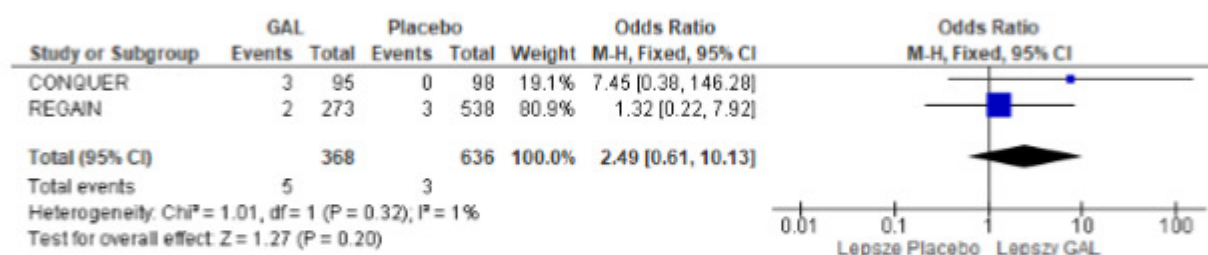
Tab. 60. Redukcja MHD o 100%.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	3/95 (3,2%)	0/98 (0,0%)	7,45 (0,38; 146,29), 0,1860	3,16 (-0,84; 7,16), 0,1219	31,67 NNT (118,62 NNH; 13,97 NNT)
REGAIN	3 miesiące	2/273 (0,7%)	3/538 (0,6%)	1,32 (0,22; 7,92), 0,7643	0,17 (-1,02; 1,37), 0,7734	571,49 NNT (98,39 NNH; 73,19 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		5/368	3/636	2,49 (0,61; 10,13), 0,2025	0,81 (-0,46; 2,07), 0,2110	123,84 NNT (218,44 NNH; 48,24 NNT)

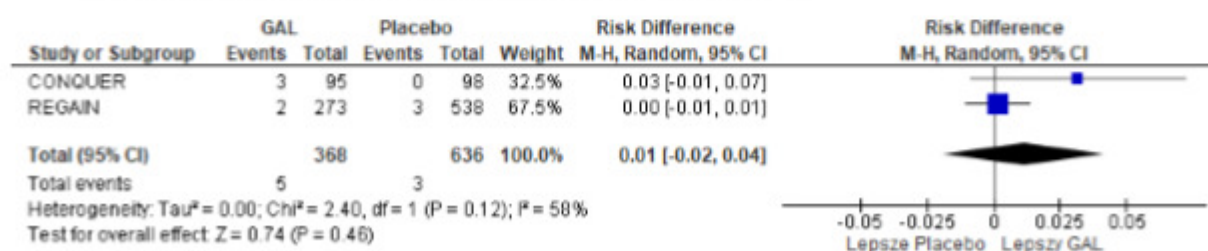
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 11. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 12. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.



7.2.1.8 MSQ

Dane dotyczące zmian MSQ, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego. Interpretacja wskaźnika została omówiona w rozdziale 7.1.4.

7.2.1.8.1 MSQ RF-R

Wyniki metaanalizy (badania CONQUER, REGAIN) wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL MSQ RF-R, zwiększyło się średnio o 21,5 punktu, zaś w grupie stosującej placebo o 15,2 punktu¹⁰. Różnicę średnich oszacowano na LSM=9,21, 95% CI=(0,50; 17,92). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019 wykazano istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo (por. rozdz. 7.1.4).

Wyniki w populacji z migreną przewlekłą wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 61).

¹⁰ Zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019, o korzystnym wpływie leczenia na pacjenta świadczy zmiana wyniku wyjściowego w skali MSQ RF-R w stosunku do średniej wartości z 4-6 miesięcy leczenia o ≥ 25 punktów u pacjentów z migreną epizodyczną oraz zmiana od wartości początkowej do 3. miesiąca o $\geq 17,14$ punktów w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą.

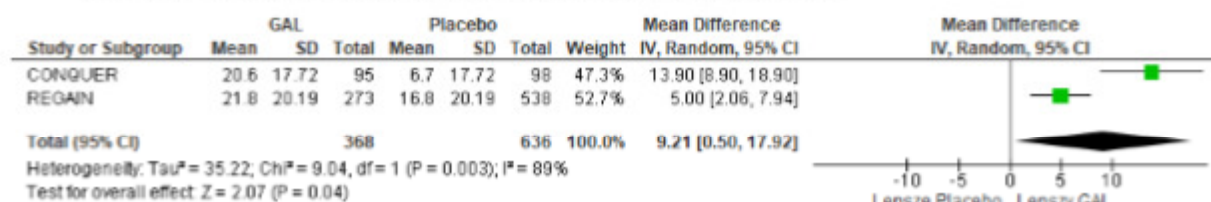
Tab. 61. MSQ RF-R.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Komparator, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	20,6	6,7	13,90 (8,90; 18,90)
REGAIN	3 miesiące	21,8	16,8	5,00 (2,06; 8,00)
Metaanaliza (random*)		21,5	15,2	9,21 (0,50; 17,92)

* model efektów losowych.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MSQ RF-R – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 13. Zmiana w MSQ RF-R dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.



7.2.1.8.2 MSQ RF-P

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL MSQ RF-P zwiększyło się średnio o 18 punktów, zaś w grupie stosującej placebo o 11 punktów. Różnicę średnich oszacowano na LSM=7,00, 95% CI=(4,20; 9,80). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 62).

Tab. 62. MSQ RF-P.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Komparator, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
REGAIN	3 miesiące	18,0	11,0	7,00 (4,20; 9,80)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MSQ RF-P – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.8.3 MSQ-EF

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL MSQ-EF zwiększyło się średnio o 21 punktów, zaś w grupie stosującej placebo o 14,1 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=6,90, 95% CI=(3,20; 10,80). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 63).

Tab. 63. MSQ-EF.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Komparator, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
REGAIN	3 miesiące	21,0	14,1	6,90 (3,20; 10,80)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MSQ EF – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.9 PGI-S

Dane dotyczące zmian wyniku w skali PGI-S, gdzie wyższy wynik oznacza cięższą chorobę, w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z przewlekłą w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL zmniejszyło się średnio o 0,8 punktu, zaś w grupie stosującej placebo o 0,6 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM= -0,20, 95% CI=(-0,40; 0,00). Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 64).

Tab. 64. PGI-S.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
REGAIN	3 miesiące	-0,8	-0,6	-0,20 (-0,40; 0,00)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.1.10 Całkowity wynik MIDAS

Dane dotyczące zmian wyniku w kwestionariuszu MIDAS, gdzie wyższy wynik oznacza większą niesprawność pacjenta w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w analizowanych

badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania CONQUER, REGAIN) wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną przewlekłą w grupie stosującej GAL wynik w skali MIDAS zmniejszył się średnio o 20,3 punktu (przy średniej wartości wyjściowej równej 64,7 punktu), zaś w grupie stosującej placebo o 10 punktów (przy średniej wartości wyjściowej równej 69,6 punktu). Różnicę średnich oszacowano na LSM=-10,86, 95% CI=(-17,66; -4,07).

Wyniki w populacji z migreną przewlekłą wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 65). Wyniki pacjentów przyjmujących GAL w zakresie MIDAS osiągają istotność kliniczną również zgodnie ze stanowiskiem *American Headache Society*, wg którego w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów o 30% od wartości wyjściowej u osób z wynikiem początkowym powyżej 20 punktów [AHS 2018].

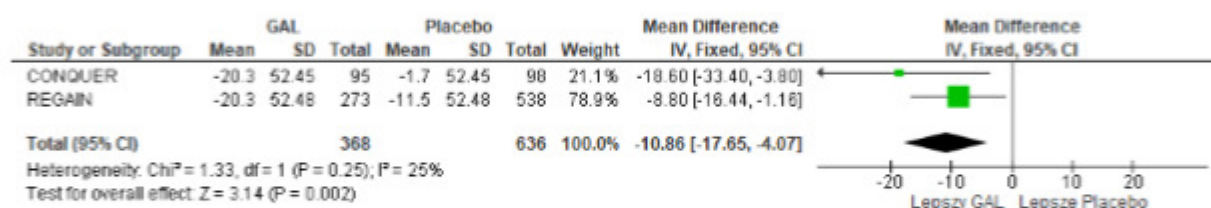
Tab. 65. MIDAS.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-20,3	-1,7	-18,60 (-33,40; -3,80)
REGAIN	3 miesiące	-20,3	-11,5	-8,80 (-16,44; -1,16)
Metaanaliza (fixed ⁵)		-20,3	-10,0	-10,86 (-17,66; -4,07)

⁵ model efektów stałych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 14. Zmiana wyniku w skali MIDAS dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.



7.2.2 Populacja łączna

7.2.2.1 Zmiana w MHD

Dane dotyczące zmian w MHD w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej w grupie stosującej GAL liczba MHD zmniejszyła się średnio o 4,1 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1 dzień. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,10, 95% CI=(-3,90; -2,30).

Wyniki w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 66).

W Tab. 67. przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie MHD u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE w populacji łącznej.

Tab. 66. Zmiana MHD.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Populacja łączna				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-4,1	-1,0	-3,10 (-3,90; -2,30)
FRE 225mg vs. placebo				
Ferrari 2019	12 tygodni	-4,1	-0,6	-3,50 (-4,20; -2,80)
FRE 675mg vs. placebo				
Ferrari 2019	12 tygodni	-3,7	-0,6	-3,10 (-3,80; -2,40)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 67. Zmiana MHD – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Populacja łączna	
GAL vs. FRE 225 mg	0,40 (-0,66; 1,46), 0,4608
GAL vs. FRE 675 mg	0,00 (-1,06; 1,06), 1,0000

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.2.2 Zmiana MHD, w których stosowano leki na ból głowy

Dane dotyczące zmian w MHD, w których stosowano leki na ból głowy (por. rozdz. 0) w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej w grupie stosującej GAL liczba MHD ze stosowaniem leków przeciwbólowych zmniejszyła się średnio o 4 dni, zaś w grupie stosującej placebo o 0,7 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,30, 95% CI=(-4,05; -2,55).

Wyniki w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 68).

Tab. 68. Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe.

Badanie [®]	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Populacja łączna				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-4,0	-0,7	-3,30 (-4,05; -2,55)

[®] Uwzględniono badania, w których dzień, w którym stosowano doraźne leki przeciwbólowe definiowano jako dzień z migrenowym bólem głowy.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.2.3 Liczba dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy w miesiącu

Dane dotyczące zmian w liczbie dni z bólem głowy, w których pacjenci stosowali doraźne leki przeciwbólowe w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej w jednym analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej w grupie stosującej GAL liczba dni z bólem głowy z zastosowaniem leków przeciwbólowych zmniejszyła się średnio o 4,2 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 0,8 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,40, 95% CI=(-4,14; -2,66).

Wyniki w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 69).

W Tab. 70 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w liczbie dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE w populacji łącznej.

Tab. 69. Zmiana w liczbie dni, w których stosowano leki przeciwbólowe.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Populacja łączna				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-4,2	-0,8	-3,40 (-4,14; -2,66)
FRE 225mg vs. placebo				
Ferrari 2019	12 tygodni	-3,9	-0,6	-3,30 (-4,00; -2,70)
FRE 675mg vs. placebo				

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Ferrari 2019	12 tygodni	-3,7	-0,6	-3,10 (-3,80; -2,40)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 70. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Populacja łączna	
GAL vs. FRE 225 mg	-0,10 (-1,08; 0,88), 0,8423
GAL vs. FRE 675 mg	-0,30 (-1,32; 0,72), 0,5638

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.2.4 Odsetek pacjentów z redukcją MHD

Dane dotyczące redukcji MHD o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% (zdefiniowane jako całkowite zniesienie migrenowego bólu głowy) w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

7.2.2.4.1 Redukcja MHD o $\geq 50\%$

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej redukcja MHD o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=3,85, 95%CI=(2,43; 6,12), RD=24,02, 95%CI=(16,39; 31,66)] (por. Tab. 71).

W Tab. 72. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w redukcji MHD o $\geq 50\%$ u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE w populacji łącznej.

Tab. 71. Redukcja MHD o $\geq 50\%$.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	87/232 (37,5%)	31/230 (13,5%)	3,85 (2,43; 6,12), <0,0001	24,02 (16,39; 31,66), <0,0001	4,16 NNT (3,16; 6,10) NNT
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	97/283 (34,3%)	24/278 (8,6%)	5,52 (3,40; 8,97), <0,0001	25,64 (19,20; 32,08), <0,0001	3,90 NNT (3,12; 5,21) NNT
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	95/276 (34,4%)	24/278 (8,6%)	5,55 (3,41; 9,04), <0,0001	25,79 (19,28; 32,29), <0,0001	3,88 NNT (3,10; 5,19) NNT

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 72. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	0,70 (0,36; 1,36), 0,2917	-1,62 (-11,61; 8,37), 0,7506
GAL vs. FRE 675 mg	0,69 (0,35; 1,36), 0,2858	-1,77 (-11,80; 8,26), 0,7294

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.2.4.2 Redukcja MHD o $\geq 75\%$

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej redukcja MHD o $\geq 75\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=4,77, 95% CI=(2,15; 10,54), RD=11,18, 95% CI=(6,05; 16,31)] (por. Tab. 73).

W Tab. 74. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w redukcji MHD o $\geq 75\%$ u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE w populacji łącznej.

Tab. 73. Redukcja MHD o $\geq 75\%$.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	34/232 (14,7%)	8/230 (3,5%)	4,77 (2,15; 10,54), 0,0001	11,18 (6,05; 16,31), <0,0001	8,95 NNT (6,13; 16,54) NNT
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	35/283 (12,4%)	6/278 (2,2%)	6,40 (2,65; 15,47), <0,0001	10,21 (6,01; 14,41), <0,0001	9,80 NNT (6,94; 16,64) NNT
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	23/276 (8,3%)	6/278 (2,2%)	4,12 (1,65; 10,29), 0,0024	6,18 (2,49; 9,86), 0,0010	16,19 NNT (10,15; 40,10) NNT

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 74. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	0,75 (0,23; 2,44), 0,6275	0,97 (-5,66; 7,60), 0,7743
GAL vs. FRE 675 mg	1,16 (0,34; 3,89), 0,8128	5,00 (-1,32; 11,32), 0,1208

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.2.4.3 Redukcja MHD o 100%

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej redukcja MHD o 100% występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=23,93, 95% CI=(1,40; 408,62), RD=4,74, 95% CI=(1,90; 7,59)] w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 75).

W Tab. 76. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w redukcji MHD o 100% w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL nad FRE 225 i 675 mg.

Tab. 75. Redukcja MHD o 100%.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	11/232 (4,7%)	0/230 (0,0%)	23,93 (1,40; 408,62), 0,0283	4,74 (1,90; 7,59), 0,0011	21,09 NNT (13, 18; 52,74) NNT
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	4/283 (1,4%)	0/278 (0,0%)	8,97 (0,48; 167,36), 0,1418	1,41 (-0,12; 2,95), 0,0711	70,75 NNT (823,76 NNH; 33,92 NNT)
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	0/276 (0,0%)	0/278 (0,0%)	b.d.	0,00 (-0,70; 0,70), 1,0000	N.A. NNH (141,96 NNH; 141,96 NNT)

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 76. Redukcja MHD o 100%. – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	2,67 (0,05; 157,33), 0,6371	3,33 (0,10; 6,56), 0,0435
GAL vs. FRE 675 mg	b.d.	4,74 (1,81; 7,67), 0,0015

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.2.5 MSQ RF-R

Dane dotyczące zmian MSQ RF-R, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej w grupie stosującej GAL MSQ RF-R zwiększyło się średnio o 23,2 punktu, zaś w grupie stosującej placebo o 10,7 punktu¹¹. Różnicę średnich oszacowano na LSM= 12,50, 95% CI=(9,17; 15,83). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019 wykazano istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo (por. rozdz. 7.1.4).

Wyniki w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 77).

Tab. 77. MSQ RF-R.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Komparator, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Różnica LSM (95% CI)
Populacja łączna				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	23,2	10,7	12,50 (9,17; 15,83)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; MSQ RF-R – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.2.6 Całkowity wynik MIDAS

Dane dotyczące zmian wyniku w kwestionariuszu oceny niesprawności związanej z migreną (MIDAS, ang. *Migraine Disability Assessment*), gdzie wyższy wynik oznacza większą niesprawność pacjenta, w stosunku do wartości początkowej w populacji łącznej w jednym

¹¹ Zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019, o korzystnym wpływie leczenia na pacjenta świadczy zmiana wyniku wyjściowego w skali MSQ RF-R w stosunku do średniej wartości z 4-6 miesięcy leczenia o ≥ 25 punktów u pacjentów z migreną epizodyczną oraz zmiana od wartości początkowej do 3. miesiąca o $\geq 17,14$ punktów w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą.

z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Zgodnie z danymi z publikacji Blumenfeld 2011, w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako 50% poprawę całkowitego wyniku względem wartości wyjściowej.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej w grupie stosującej GAL wynik w skali MIDAS zmniejszył się średnio o 21,3 punktu (przy średniej wartości wyjściowej równej 50,9 punktu), zaś w grupie stosującej placebo o 3,3 punktu (przy średniej wartości wyjściowej równej 51 punktów). Różnicę średnich oszacowano na LSM=-17,80, 95% CI=(-25,60; -10,00). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Blumenfeld 2011 wykazano istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo.

Wyniki w populacji łącznej wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego. (por. Tab. 78)

Wyniki pacjentów przyjmujących GAL w zakresie MIDAS osiągają istotność kliniczną również zgodnie ze stanowiskiem *American Headache Society*, wg którego w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów o 30% od wartości wyjściowej u osób z wynikiem początkowym powyżej 20 punktów [AHS 2018].

W Tab. 79. przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL w dawce 120 mg z FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnej statystycznie przewagi GAL w zmianie wyniku w skali MIDAS w porównaniu z FRE.

Tab. 78. MIDAS.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Populacja łączna				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	-21,1	-3,3	-17,80 (-25,60; -10,00)
FRE 225mg vs. placebo				
Ferrari 2019	12 tygodni	-24,7	-7,0	-17,70 (-24,50; -11,00)
FRE 675mg vs. placebo				
Ferrari 2019	12 tygodni	-19,7	-7,0	-12,70 (-19,50; -6,00)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 79. Zmiana wyniku w skali MIDAS – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Populacja łączna	

Porównanie	LSM (95% CI), p
GAL vs. FRE 225 mg	-0,10 (-10,42; 10,22), 0,9848
GAL vs. FRE 675 mg	-5,10 (-15,42; 5,22), 0,3325

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3 Populacja z migreną epizodyczną

7.2.3.1 Zmiana w MHD

Dane dotyczące zmian w MHD w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER) wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba MHD zmniejszyła się średnio o 4,1 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 2,4 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-1,84, 95% CI=(-2,43; -1,26). Wyniki w populacji z migreną epizodyczną wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 80).

W Tab. 81. przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w MHD u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE w populacji z migreną epizodyczną.

Tab. 80. Zmiana MHD.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
CGAB	3 miesiące	-4,3	-3,4	-0,90 (-1,65; -0,15)
EVOLVE-1	6 miesięcy	-4,7	-2,8	-1,90 (-2,45; -1,35)
EVOLVE-2	6 miesięcy	-4,3	-2,3	-2,00 (-2,64; -1,36)
CONQUER	3 miesiące	-2,9	-0,3	-2,60 (-3,44; -1,76)
Metaanaliza (random*)		-4,1	-2,4	-1,84 (-2,43; -1,26)
ERE 70 mg vs. placebo				
ARISE	12 tygodni	-2,9	-1,8	-1,10 (-1,60; -0,50)
STRIVE	24 miesiące	-3,2	-1,8	-1,40 (-1,90; -0,90)
Sun 2016	12 tygodni	-3,4	-2,3	-1,10 (-2,10; -0,20)
Metaanaliza (fixed ⁵)		-3,1	-1,4	-1,24 (-1,59; -0,90)
ERE 140 mg vs. placebo				
STRIVE	24 miesiące	-3,7	-1,8	-1,90 (-2,30; -1,40)
LIBERTY	12 tygodni	-1,8	-0,2	-1,60 (-2,70; -0,50)

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Metaanaliza (fixed [§])		-3,2	-1,4	-1,86 (-2,27; -1,44)
FRE 225 mg vs. placebo				
Bigal 2015	12 tygodni	b.d.	b.d.	-2,81 (-4,07; -1,55)
Dodick 2018a	12 tygodni	-3,7	-2,2	-1,50 (-2,19; -0,81)
Metaanaliza [#]		-2,8	-1,6	-2,04 (-3,31; -0,78)
FRE 675 mg vs. placebo				
Bigal 2015	12 tydzień	b.d.	b.d.	-2,64 (-3,90; -1,38)
Dodick 2018a	12 tygodni	-3,4	-2,2	-1,50 (-2,19; -0,81)
Metaanaliza [#]		-3,1	-1,6	-2,11 (-3,22; -0,99)

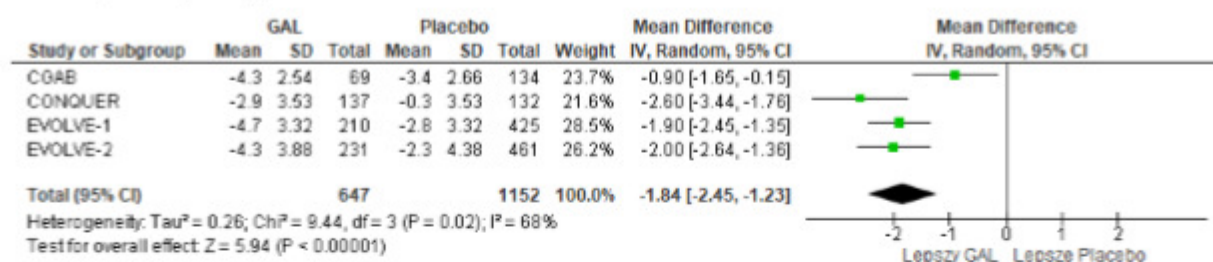
* model efektów losowych.

§ model efektów stałych.

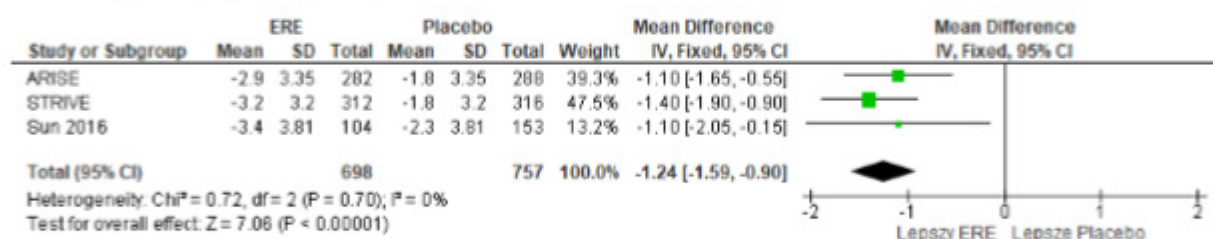
Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

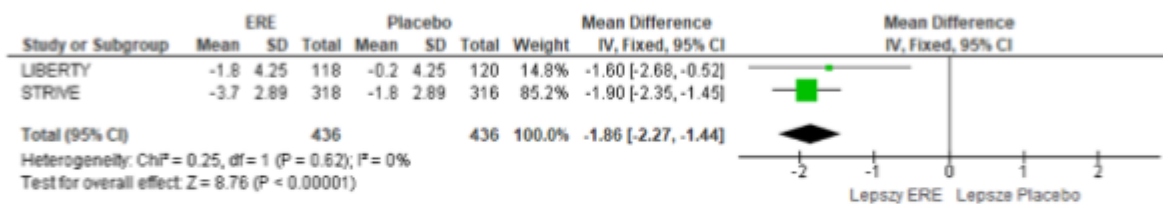
Rys. 15. Zmiana w MHD dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Rys. 16. Zmiana w MHD dla porównania ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Rys. 17. Zmiana w MHD dla porównania ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Tab. 81. Zmiana MHD – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	
GAL vs. ERE 70 mg	-0,60 (-1,28; 0,08), 0,0834
GAL vs. ERE 140 mg	0,02 (-0,70; 0,74), 0,9564
GAL vs. FRE 225 mg	0,20 (-1,19; 1,59), 0,7785
GAL vs. FRE 675 mg	0,27 (-0,99; 1,53), 0,6743

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.2 Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy

Dane dotyczące zmian w MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER) wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy zmniejszyła się średnio o 3,6 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 1,8 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-2,05, 95% CI=(-2,60; -1,51).

Wyniki w populacji z migreną epizodyczną wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 82).

W Tab. 83 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę GAL w zmianie liczby MHD z zastosowaniem leków przeciwbólowych u pacjentów z migreną epizodyczną w porównaniu z ERE 70 mg.

Tab. 82. Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólne.

Badanie [®]	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				

Badanie [@]	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
GAL vs. placebo				
EVOLVE-1	6 miesięcy	-4,0	-2,2	-1,80 (-2,27; -1,33)
EVOLVE-2	6 miesięcy	-3,7	-1,9	-1,80 (-2,37; -1,23)
CONQUER	3 miesiące	-3,0	-0,2	-2,80 (-3,50; -1,90)
Metaanaliza (random*)		-3,6	-1,8	-2,05 (-2,60; -1,51)
ERE 70 mg vs. placebo				
ARISE	12 tygodni	-1,2	-0,6	-0,60 (-1,00; -0,20)
STRIVE	24 tygodnie	-1,1	-0,2	-0,90 (-1,20; -0,60)
Sun 2016	12 tygodni	-1,6	-0,7	-0,90 (-1,60; -0,30)
Metaanaliza (random*)		-1,2	-0,5	-0,80 (-1,02; -0,58)
ERE 140 mg vs. placebo				
STRIVE	24 miesiące	-1,6	-0,2	-1,40 (-1,70; -1,10)
LIBERTY	12 tygodni	-1,3	0,5	-1,80 (-2,40; -1,00)
Metaanaliza (fixed [§])		-1,5	0,01	-1,47 (-1,77; -1,17)

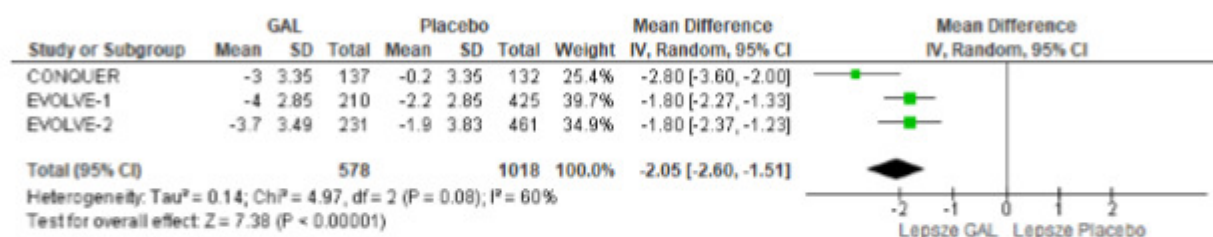
[@] Uwzględniono badania, w których dzień, w którym stosowano doraźne leki przeciwbólowe definiowano jako dzień z migrenowym bólem głowy.

* model efektów losowych.

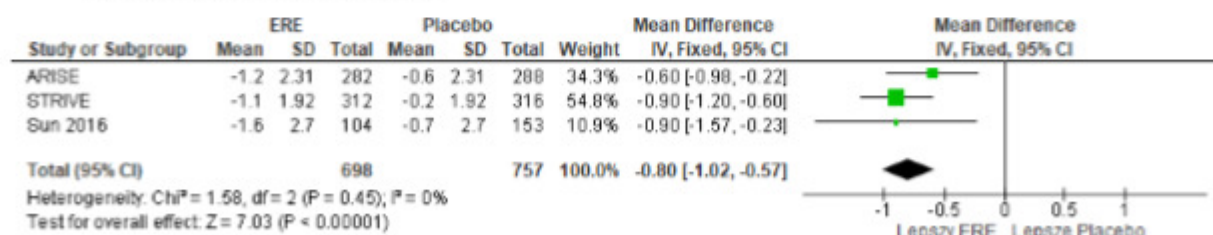
[§] model efektów stałych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

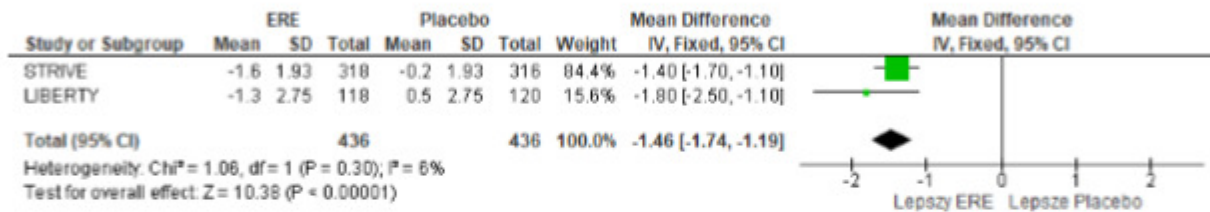
Rys. 18. Zmiana w MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Rys. 19. Zmiana w MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe dla porównania ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Rys. 20. Zmiana w MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe dla porównania ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Tab. 83. Zmiana MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	
GAL vs. ERE 70 mg	-1,25 (-1,84; -0,66), <0,0001
GAL vs. ERE 140 mg	-0,58 (-1,20; 0,04), 0,0677

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.3 Liczba dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy w miesiącu

Dane dotyczące zmiany w liczbie dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba dni, w których stosowano doraźne leki na ból głowy zmniejszyła się średnio o 3,3 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 0,3 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-3,00, 95% CI=(-3,80; -2,20).

Wyniki w populacji z migreną epizodyczną wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 84).

W Tab. 85 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL (120 mg) z ERE (70 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – różnica średnich wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w zmianie liczby MHD z zastosowaniem leków przeciwbólowych u pacjentów z migreną epizodyczną w porównaniu z ERE i FRE.

Tab. 84. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
CONQUER	3 miesiące	-3,3	-0,3	-3,00 (-3,80; -2,20)
ERE 70 mg vs. placebo				
Sun 2016	12 tygodni	-2,5	-1,4	-1,10 (-2,00; -0,30)
FRE 225 mg vs. placebo				
Bigal 2015	12 tygodni	b.d.	b.d.	-1,76 (-2,86; -0,66)
Dodick 2018a	12 tygodni	-3,0	-1,6	-1,40 (-1,84; -0,89)
Metaanaliza [#]		-2,3	-1,2	-1,48 (-2,01; -0,96)
FRE 675 mg vs. placebo				
Bigal 2015	12 tygodni	b.d.	b.d.	-1,70 (-2,80; -0,60)
Dodick 2018a	12 tygodni	-2,9	-1,6	-1,30 (-1,76; -0,82)
Metaanaliza [#]		-2,2	-1,2	-1,39 (-1,92; -0,87)

Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 85. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	
GAL vs. ERE 70 mg	-1,90 (-3,07; -0,73), 0,0014
GAL vs. FRE 225 mg	-1,52 (-2,48; -0,56), 0,0018
GAL vs. FRE 675 mg	-1,61 (-2,57; -0,65), 0,0010

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.4 Liczba ataków migreny

Dane dotyczące zmiany w liczbie ataków migreny w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CGAB wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba ataków migreny zmniejszyła się średnio o 3,5, zaś w grupie stosującej placebo o 2,7 ataków w miesiącu. Różnicę średnich oszacowano na LSM= -0,80, 95% CI=(-1,37; -0,23). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 86).

W Tab. 87 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnej

statystycznie różnicy w zmianie liczby ataków migreny u pacjentów z migreną epizodyczną w porównaniu z ERE.

Tab. 86. Liczba ataków migreny w miesiącu.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
CGAB	3 miesiące	-3,5	-2,7	-0,80 (-1,37; -0,23)
ERE vs. placebo				
Sun 2016	12 tygodni	-1,8	-1,4	-0,40 (-0,90; 0,10)

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 87. Liczba ataków migreny w miesiącu – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	
GAL vs. ERE 70 mg	-0,40 (-1,16; 0,36), 0,3011

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.5 Liczba dni z migreną i prawdopodobną migreną

Dane dotyczące zmiany w liczbie dni z migreną i prawdopodobną migreną (definiowanej jako bóle głowy, które trwały 30 minut lub dłużej w danym dniu kalendarzowym, z aurą lub bez niej, ale brakowało jednej z cech potrzebnych do spełnienia wszystkich kryteriów migreny) w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CGAB wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba dni z migreną i prawdopodobną migreną zmniejszyła się średnio o 5,9 dni, zaś w grupie stosującej placebo o 4 dni. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-1,90, 95% CI=(-2,90; -0,90). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 88).

Tab. 88. Liczba dni z migreną i z prawdopodobną migreną.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
CGAB	3 miesiące	-5,9	-4,0	-1,90 (-2,90; -0,90)

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
---------	--------------------	-------------------------------	------------------------------	----------------------

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.6 Liczba dni z migreną prawdopodobną

Dane dotyczące zmiany w liczbie dni z migreną prawdopodobną (definiowaną jako bóle głowy, które trwały 30 minut lub dłużej w danym dniu kalendarzowym, z aurą lub bez niej, ale brakowało jednej z cech potrzebnych do spełnienia wszystkich kryteriów migreny) w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CGAB wskazują, iż w grupie stosującej GAL liczba dni z prawdopodobną migreną zmniejszyła się średnio o 0,9 dnia, zaś w grupie stosującej placebo o 0,5 dnia. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-0,40, 95% CI=(-0,83; 0,03). Wyniki wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 89).

Tab. 89. Liczba dni z prawdopodobną migreną.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena przewlekła				
GAL vs. placebo				
CGAB	3 miesiące	-0,9	-0,5	-0,40 (-0,83; 0,03)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.7 Odsetek pacjentów z redukcją MHD

Dane dotyczące redukcji MHD o $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% (zdefiniowane jako całkowite zniesienie migrenowego bólu głowy) w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

7.2.3.7.1 Redukcja MHD o $\geq 50\%$

Wyniki metaanalizy (badania CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną redukcja MHD o $\geq 50\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=2,62, 95%CI=(2,13; 3,22), RD=22,57, 95%CI=(17,93; 27,20)] (por. Tab. 90).

W Tab. 91. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica

ryzyka wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w zakresie wskazanego punktu końcowego w populacji z migreną epizodyczną w porównaniu z ERE 70 mg.

Tab. 90. Redukcja MHD o $\geq 50\%$.

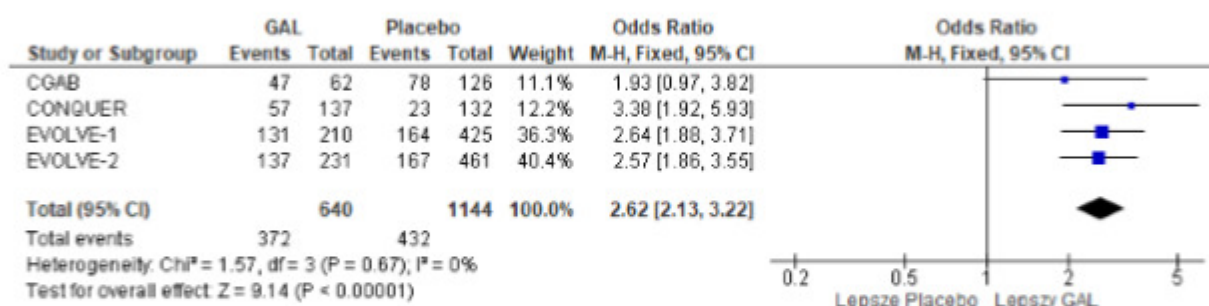
Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
CGAB	3 miesiące	47/62 (75,8%)	78/126 (61,9%)	1,93 (0,97; 3,82), 0,0597	13,90 (0,28; 27,52), 0,0455	7,19 NNT (3,63; 356,65) NNT
EVOLVE-1	6 miesięcy	131/210 (62,4%)	164/425 (38,6%)	2,64 (1,88; 3,71), <0,0001	23,79 (15,77; 31,81), <0,0001	4,20 NNT (3,14; 6,34) NNT
EVOLVE-2	6 miesięcy	137/231 (59,3%)	167/461 (36,2%)	2,57 (1,86; 3,55), <0,0001	23,08 (15,38; 30,79), <0,0001	4,33 NNT (3,25; 6,50) NNT
CONQUER	3 miesiące	57/137 (41,6%)	23/132 (17,4%)	3,38 (1,92; 5,93), <0,0001	24,18 (13,69; 34,67), <0,0001	4,14 NNT (2,88; 7,30) NNT
Metaanaliza (fixed ⁵)		372/640	432/1144	2,62 (2,13; 3,22), <0,0001	22,57 (17,93; 27,20), <0,0001	4,43 NNT (3,68; 5,58) NNT
ERE 70 mg vs. placebo						
ARISE	12 tygodni	112/282 (39,7%)	85/288 (29,5%)	1,57 (1,11; 2,23), 0,0107	10,20 (2,43; 17,97), 0,0101	9,80 NNT (5,56; 41,10) NNT
STRIVE	3 miesiące (4-6 miesiące)	135/312 (43,3%)	84/316 (26,6%)	2,11 (1,51; 2,95), <0,0001	16,69 (9,34; 24,03), <0,0001	5,99 NNT (4,16; 10,70) NNT
Sun 2016	12 tygodni	46/99 (46,5%)	43/144 (29,9%)	2,04 (1,20; 3,47), 0,0087	16,60 (4,26; 28,95), 0,0084	6,02 NNT (3,45; 23,48) NNT
Metaanaliza (fixed ⁵)		293/693	212/748	1,86 (1,50; 2,32), <0,0001	14,09 (9,19; 18,99), <0,0001	7,10 NNT (5,26; 10,88) NNT
ERE 140 mg vs. placebo						
STRIVE	3 miesiące (4-6 miesiące)	159/318 (50,0%)	84/316 (26,6%)	2,76 (1,98; 3,85), <0,0001	23,42 (16,07; 30,76), <0,0001	4,27 NNT (3,25; 6,22) NNT

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
LIBERTY	12 tygodni	36/119 (30,3%)	17/124 (13,7%)	2,73 (1,43; 5,20), 0,0022	16,54 (6,31; 26,78), 0,0015	6,05 NNT (3,73; 15,86) NNT
Metaanaliza (fixed ⁵)		195/437	101/440	2,76 (2,05; 3,70), <0,0001	21,51 (15,49; 27,53), <0,0001	4,65 NNT (3,63; 6,45) NNT
FRE 225 mg vs. placebo						
Dodick 2018a	12 tygodni	137/287 (47,7%)	81/290 (27,9%)	2,36 (1,67; 3,33), <0,0001	19,80 (12,05; 27,55), <0,0001	5,05 NNT (3,63; 8,30) NNT
FRE 675 mg vs. placebo						
Dodick 2018a	12 tygodni	128/288 (44,4%)	81/290 (27,9%)	2,06 (1,46; 2,92), <0,0001	16,51 (8,79; 24,23), <0,0001	6,06 NNT (4,13; 11,37) NNT

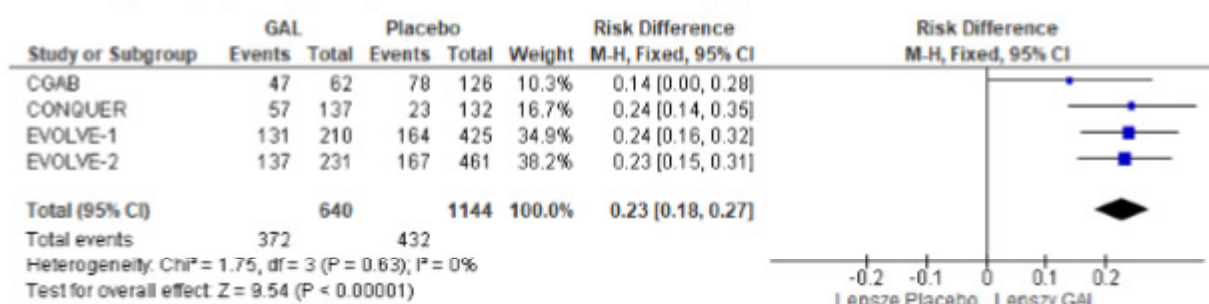
⁵ model efektów statycznych.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

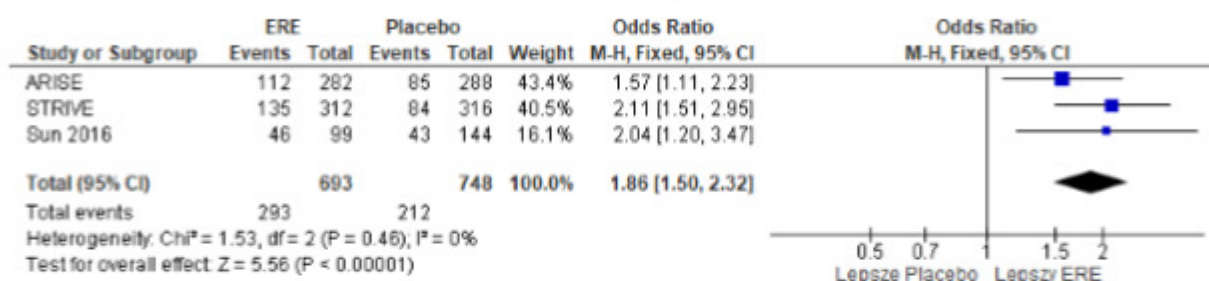
Rys. 21. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



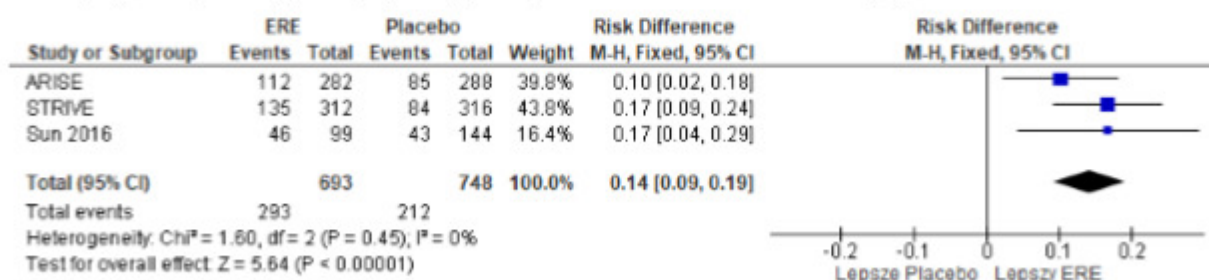
Rys. 22. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



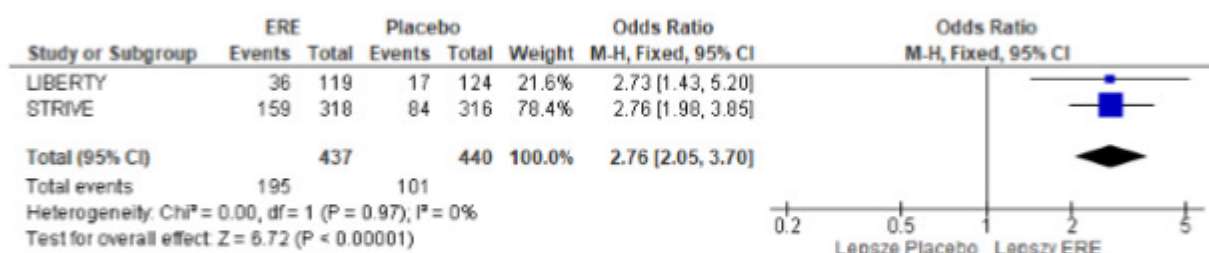
Rys. 23. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



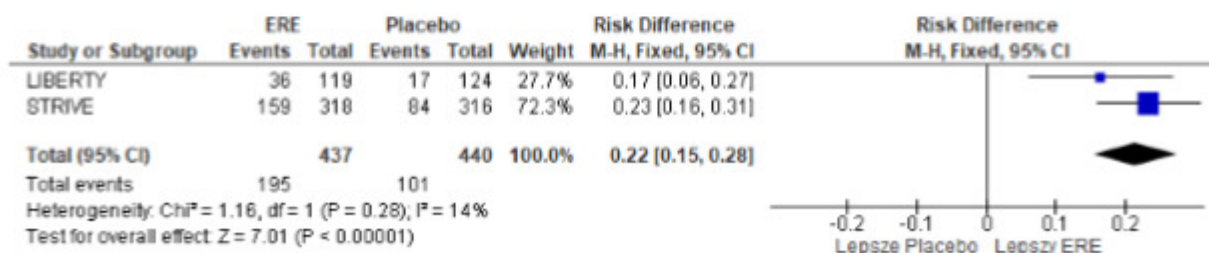
Rys. 24. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 25. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 26. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 91. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. ERE 70 mg	1,41 (1,04; 1,90), 0,0254	8,48 (1,74; 15,22), 0,0137
GAL vs. ERE 140 mg	0,95 (0,66; 1,36), 0,7771	1,06 (-6,54; 8,66), 0,7845
GAL vs. FRE 225 mg	1,11 (0,74; 1,66), 0,6105	2,77 (-6,26; 11,80), 0,5477
GAL vs. FRE 675 mg	1,27 (0,85; 1,90), 0,2428	6,06 (-2,94; 15,06), 0,1871

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.3.7.1.1 Redukcja MHD o $\geq 75\%$

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną redukcja MHD o $\geq 75\%$ występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=2,64, 95% CI=(2,06; 3,39), RD=16,79, 95% CI=(12,39; 21,20)] (por. Tab. 92).

W Tab. 93. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (140 mg). W zakresie oszacowanych miar efektu – różnica ryzyka wskazuje na istotną statystycznie przewagę GAL dla wskazanego punktu końcowego w populacji z migreną epizodyczną w porównaniu z ERE 140 mg. Z kolei wynik dla ilorazu szans w tym porównaniu nie uzyskał istotności statystycznej.

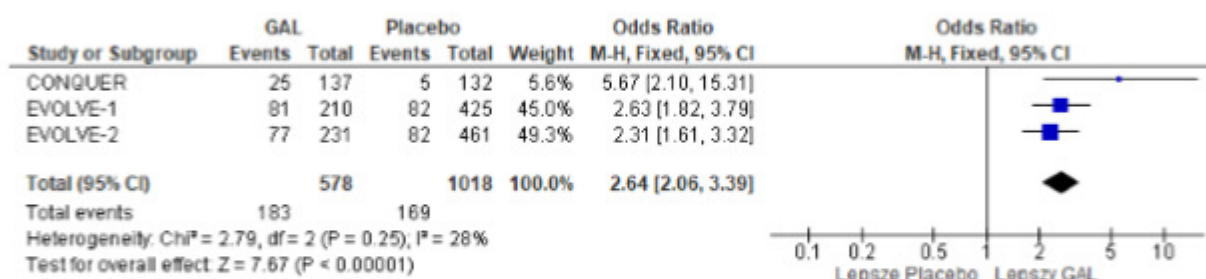
Tab. 92. Redukcja MHD o $\geq 75\%$.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
EVOLVE-1	6 miesięcy	81/210 (38,6%)	82/425 (19,3%)	2,63 (1,82; 3,79), <0,0001	19,28 (11,70; 26,85), <0,0001	5,19 NNT (3,72; 8,55) NNT
EVOLVE-2	6 miesięcy	77/231 (33,3%)	82/461 (17,8%)	2,31 (1,61; 3,32), <0,0001	15,55 (8,54; 22,56), <0,0001	6,43 NNT (4,43; 11,72) NNT
CONQUER	3 miesiące	25/137 (18,2%)	5/132 (3,8%)	5,67 (2,10; 15,31), 0,0006	14,46 (7,22; 21,70), 0,0001	6,92 NNT (4,61; 13,85) NNT
Metaanaliza (fixed) ⁵		183/578	169/1018	2,64 (2,06; 3,39), <0,0001	16,79 (12,39; 21,20), <0,0001	5,95 NNT (4,72; 8,07) NNT
ERE 140 mg vs. placebo						
LIBERTY	12 tygodni	14/119 (11,8%)	5/124 (4,0%)	3,17 (1,11; 9,11), 0,0318	7,73 (0,99; 14,48), 0,0247	12,93 NNT (6,91; 101,31) NNT

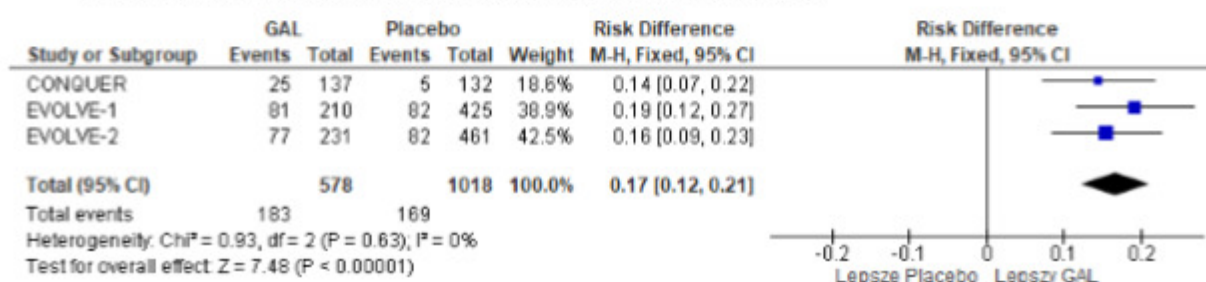
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 27. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 28. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 93. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. ERE 140 mg	0,83 (0,28; 2,46), 0,7402	9,06 (1,00; 17,12), 0,0275

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.3.7.1.2 Redukcja MHD o 100%

Wyniki metaanalizy (badania CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną redukcja MHD o 100% występowała istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=2,53, 95% CI=(1,82; 3,52), RD=8,11, 95% CI=(5,06; 11,17)] (por. Tab. 94).

W Tab. 95. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (140 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w populacji z migreną epizodyczną wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu końcowego u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE.

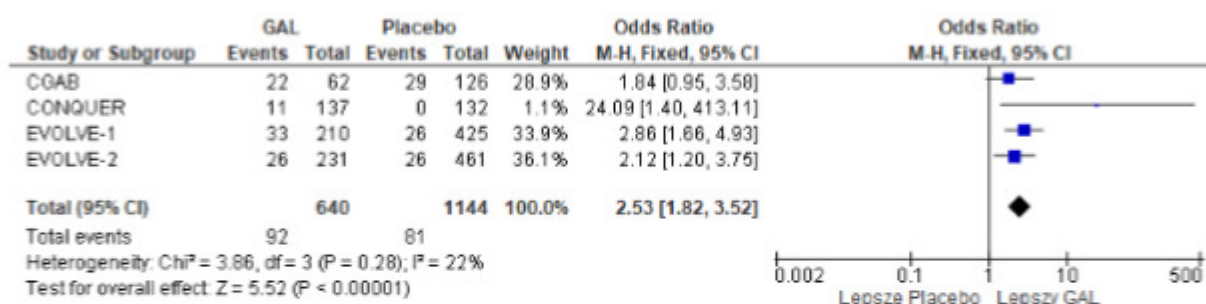
Tab. 94. Redukcja MHD o 100%.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
CGAB	3 miesiące	22/62 (35,5%)	29/126 (23,0%)	1,84 (0,95; 3,58), 0,0726	12,47 (-1,53; 26,46), 0,0808	8,02 NNT (65,47 NNH; 3,78 NNT)
EVOLVE-1	6 miesięcy	33/210 (15,7%)	26/425 (6,1%)	2,86 (1,66; 4,93), 0,0002	9,60 (4,17; 15,02), 0,0005	10,42 NNT (6,66; 23,97) NNT
EVOLVE-2	6 miesięcy	26/231 (11,3%)	26/461 (5,6%)	2,12 (1,20; 3,75), 0,0095	5,62 (1,03; 10,20), 0,0164	17,81 NNT (9,80; 97,29) NNT
CONQUER	3 miesiące	11/137 (8,0%)	0/132 (0,0%)	24,09 (1,40; 413,13), 0,0282	8,03 (3,30; 12,76), 0,0009	12,45 NNT (7,84; 30,28) NNT
Metaanaliza (fixed ⁵)		92/640	81/1144	2,53 (1,82; 3,52), <0,0001	8,11 (5,06; 11,17), <0,0001	12,33 NNT (8,96; 19,77) NNT
ERE 140 mg vs. placebo						
LIBERTY	12 tygodni	7/119 (5,9%)	0/124 (0,0%)	16,60 (0,94; 293,98), 0,0554	5,88 (1,41; 10,35), 0,0099	17,00 NNT (9,66; 70,81) NNT

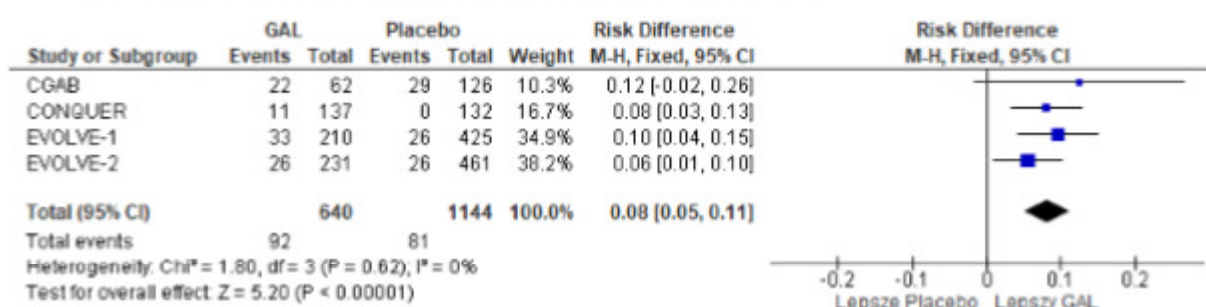
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 29. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 30. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 95. Redukcja MHD o 100%. – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. ERE 140 mg	0,15 (0,01; 2,75), 0,2023	2,23 (-3,18; 7,64), 0,4195

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

7.2.3.8 MSQ RF-R

Dane dotyczące zmian MSQ RF-R, gdzie wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia pacjenta w stosunku do wartości początkowej w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w analizowanych badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER) wskazują, iż w grupie stosującej GAL MSQ RF-R zwiększyło się średnio o 28,6 punktów, zaś w grupie stosującej placebo o 20,6 punktów¹². Różnicę średnich oszacowano na LSM= 8,75, 95% CI=(6,91; 10,60). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019 wykazano istotną klinicznie poprawę

¹² Zgodnie z danymi z publikacji Speck 2019, o korzystnym wpływie leczenia na pacjenta świadczy zmiana wyniku wyjściowego w skali MSQ RF-R w stosunku do średniej wartości z 4-6 miesięcy leczenia o ≥ 25 punktów u pacjentów z migreną epizodyczną oraz zmiana od wartości początkowej do 3. miesiąca o $\geq 17,14$ punktów w przypadku pacjentów z migreną przewlekłą.

u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo (por. rozdz. 7.1.4).

Wyniki w populacji z migreną epizodyczną wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 96).

W Tab. 97. przedstawiono wynik przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę GAL w zmianie MSQ RF-R u pacjentów z migreną epizodyczną w porównaniu z ERE.

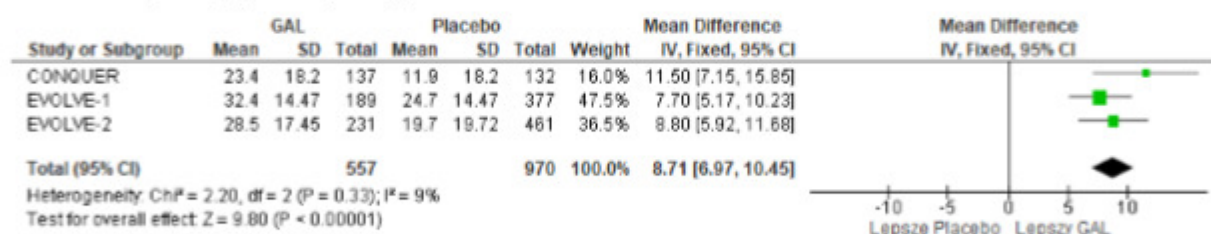
Tab. 96. MSQ RF-R.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Komparator, średnia zmiana wyniku MSQ RF-R (pkt)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
CONQUER	3 miesiące	23,4	11,9	11,50 (7,15; 15,85)
EVOLVE-1	6 miesięcy	32,4	24,7	7,70 (5,17; 10,23)
EVOLVE-2	4-6 miesięcy	28,5	19,7	8,80 (5,92; 11,68)
Metaanaliza (fixed [§])		28,6	20,6	8,75 (6,91; 10,60)
ERE 70 mg vs. placebo				
ARISE	12 tygodni	15,2	9,7	5,50 (2,80; 8,20)
Sun 2016	12 tygodni	b.d.	b.d.	1,80 (-2,50; 6,10)
Metaanaliza [#]		11,1	6,4	4,04 (0,49; 7,58)

[§] model efektów stałych.

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; GAL – galkanezumab; MSQ RF-R – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 31. Zmiana MSQ RF-R dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Tab. 97. MSQ RF-R – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	

Porównanie	LSM (95% CI), p
GAL vs. ERE 70 mg	4,71 (0,71; 8,71), 0,0209

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; GAL – galkanezumab; MSQ RF-R – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.9 HIT-6

Dane dotyczące zmiany w ocenie wpływu bólu głowy na życie chorego w narzędziu HIT-6 (HIT-6, ang. *Headache Impact Test*) w stosunku do oceny początkowej, gdzie wyższy wynik oznacza większy wpływ bólu na życie pacjenta w populacji pacjentów z migreną epizodyczną raportowane w jednym z analizowanych badań umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z jednym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki badania CGAB wskazują, iż w grupie stosującej GAL wynik testu HIT-6 zmniejszył się średnio o 10 punktów, zaś w grupie stosującej placebo o 7,3 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM=-2,70, 95% CI=(-5,43; 0,03). Wyniki wskazują na brak istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 98).

W Tab. 99 przedstawiono wynik przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic w zmianie wyniku testu HIT-6 u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE.

Tab. 98. HIT-6.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
CGAB	3 miesiące	-10,0	-7,3	-2,70 (-5,43; 0,03)
ERE 70 mg vs. placebo				
ARISE	12 tygodni	-2,6	-4,9	2,30 (-3,30; -1,30)
Sun 2016	12 tygodni	b.d.	b.d.	-1,00 (-2,50; 0,60)
Metaanaliza [#]		-1,9	-3,2	0,71 (-2,52; 3,94)

Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; GAL – galkanezumab; HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Tab. 99. HIT-6 – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	
GAL vs. ERE 70 mg	-3,41 (-7,64; 0,82), 0,1140

Porównanie	LSM (95% CI), p
------------	-----------------

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; GAL – galkanezumab; HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

7.2.3.10 PGI-S

Dane dotyczące zmian wyniku w skali ciężkości choroby subiektywnie ocenianej przez pacjenta, w domenie dotyczącej ciężkości choroby PGI-S (ang. *Patient Global Impression – Severity*), gdzie wyższy wynik oznacza cięższą chorobę w stosunku do wartości początkowej, w populacji pacjentów z migreną epizodyczną umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w grupie stosującej GAL wynik PGI-S zmniejszył się średnio o 1,6 punktu, zaś w grupie stosującej placebo o 1,3 punktu. Różnicę średnich oszacowano na LSM = -0,30, 95% CI = (-0,44; -0,16). Wyniki wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego.

Wyniki w populacji z migreną epizodyczną wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 100).

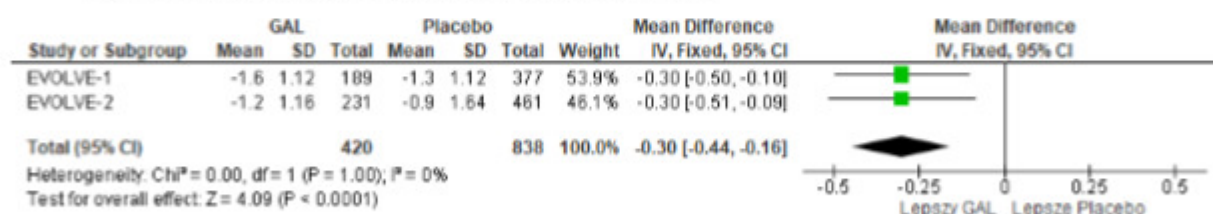
Tab. 100. PGI-S.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
EVOLVE-1	6 miesięcy	-1,6	-1,3	-0,30 (-0,50; -0,10)
EVOLVE-2	6 miesięcy	-1,2	-0,9	-0,30 (-0,51; -0,09)
Metaanaliza (fixed [§])		-1,4	-1,1	-0,30 (-0,44; -0,16)

[§] model efektów stałych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; PGI-S – skala ciężkości choroby subiektywnie ocenianej przez pacjenta; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 32. Zmiana w PGI-S dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



7.2.3.11 Całkowity wynik MIDAS

Dane dotyczące zmian wyniku w kwestionariuszu MIDAS, gdzie wyższy wynik oznacza większą niesprawność pacjenta w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w analizowanych

badaniach umożliwiły wykonanie porównania bezpośredniego GAL vs. placebo oraz porównania pośredniego GAL z każdym z komparatorów dodatkowych w zakresie niniejszego punktu końcowego.

Wyniki metaanalizy (badania CONQUER, ELOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji pacjentów z migreną epizodyczną w grupie stosującej GAL wynik w skali MIDAS zmniejszył się średnio o 20,7 punktu (przy średniej wartości wyjściowej równej 41,3 punktu), zaś w grupie stosującej placebo o 11,8 punktu (przy średniej wartości wyjściowej równej 37,1 punktu). Różnicę średnich oszacowano na LSM=-9,21, 95% CI=(-13,54; -4,88). Zatem zgodnie z danymi z publikacji Blumenfeld 2011 wykazano istotną klinicznie poprawę u pacjentów stosujących GAL, której nie zaobserwowano w przypadku stosowania placebo¹³.

Wyniki w populacji z migreną epizodyczną wskazują na istotną statystycznie przewagę GAL w porównaniu z placebo w zakresie wskazanego punktu końcowego (por. Tab. 101). Wyniki pacjentów przyjmujących GAL w zakresie MIDAS osiągają istotność kliniczną również zgodnie ze stanowiskiem American Headache Society, wg którego w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów o 30% od wartości wyjściowej u osób z wynikiem początkowym powyżej 20 punktów [AHS 2018].

W Tab. 102 przedstawiono wyniki przeprowadzonych porównań pośrednich GAL w dawce 120 mg z FRE (225 i 675 mg). Oszacowana miara efektu – różnica średnich wskazuje na istotną statystycznie przewagę GAL w zmianie wyniku w skali MIDAS u pacjentów z migreną epizodyczną w porównaniu z FRE w dawce 225 mg.

Tab. 101. MIDAS.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
Migrena epizodyczna				
GAL vs. placebo				
EVOLVE-1	6 miesięcy	-21,2	-14,9	-6,30 (-9,45; -3,13)
EVOLVE-2	6 miesięcy	-21,2	-12,0	-9,20 (-13,18; -5,22)
CONQUER	3 miesiące	-19,0	-2,6	-16,40 (-24,90; -7,90)
Metaanaliza (random*)		-20,7	-11,8	-9,21 (-13,54; -4,88)
ERE 70 mg vs. placebo				
Sun 2016	12 tygodni	b.d.	b.d.	-5,30 (-10,90; 0,30)
FRE 225 mg vs. placebo				
Bigal 2015	12 tygodni	b.d.	b.d.	-14,50 (-26,79; -2,20)
Dodick 2018a	12 tygodni	-24,6	-17,5	-7,10 (-11,48; -2,72)
Metaanaliza#		-17,3	-12,1	-8,51 (-14,21; -2,81)
FRE 675 mg vs. placebo				
Dodick 2018a	12 tygodni	-23,0	-17,5	-5,50 (-9,89; -1,11)

¹³ Zgodnie z danymi z publikacji Blumenfeld 2011, w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako 50% poprawę całkowitego wyniku względem wartości wyjściowej.

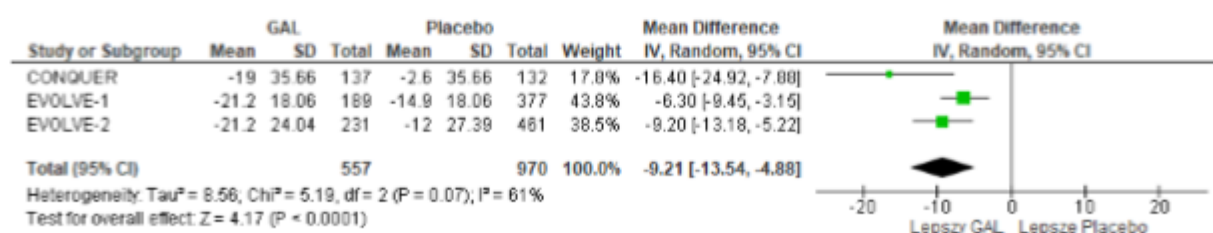
Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, zmiana LSM (dni)	Komparator, zmiana LSM (dni)	Różnica LSM (95% CI)
---------	--------------------	-------------------------------	------------------------------	----------------------

* model efektów losowych.

Ze względu na brak danych dotyczących zmian LSM w poszczególnych grupach niemożliwe było wykonanie wykresu właściwego dla danej metaanalizy.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

Rys. 33. Zmiana wyniku w skali MIDAS dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.



Tab. 102. Zmiana wyniku w skali MIDAS – porównanie pośrednie.

Porównanie	LSM (95% CI), p
Migrena epizodyczna	
GAL vs. ERE 70 mg	-3,91 (-10,99; 3,17), 0,2790
GAL vs. FRE 225 mg	-0,70 (-7,86; 6,46), 0,8480
GAL vs. FRE 675 mg	-3,71 (-9,88; 2,46), 0,2383

CI – przedział ufności; ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; LSM – średnia oszacowana metodą najmniejszych kwadratów.

8 Analiza skuteczności praktycznej

Do analizy skuteczności praktycznej włączono jedno badanie retrospektywne – Alex 2020 i jedno badanie prospektywne – GARLIT. Prace oraz wyniki opisano poniżej.

8.1 Alex 2020

Głównym celem retrospektywnego badania Alex 2020 była ocena bezpieczeństwa i tolerancji trzech przeciwciał CGRP u pacjentów z przewlekłą migreną, po kilku niepowodzeniach w leczeniu profilaktycznym migreny. Do badania włączono 77 pacjentów spełniających kryteria włączenia. W badaniu zaprezentowano wyniki dla GAL w dawce nasycającej 240 mg w pierwszym miesiącu oraz 120 mg w kolejnych, ERE w dawkach 70 mg i 140 mg i FRE. Wykazano, iż stosowanie wskazanych substancji powoduje obniżenie średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości początkowej. W ciągu 6-miesięcznego okresu leczenia średnia liczba dni z bólem głowy w miesiącu zmniejszyła się o 4,5 dnia po 3 miesiącach ($p < 0,0001$, $n=66$) i 3,5 dnia po 6 miesiącach ($p=0,004$, $n=50$) w porównaniu z wartością początkową. Podobnie, średnia liczba miesięcznych dni z silnym bólem głowy zmniejszyła się o 4,5 dnia po 3 miesiącach ($P < 0,0001$, $n=65$) i 2,2 dnia po 6 miesiącach ($P=0,002$, $n=46$). Nie przeprowadzono porównań statystycznych między przeciwciałami monoklonalnymi CGRP ze względu na mały rozmiar próby.

Tab. 103. Analiza skuteczności praktycznej.

Okres obserwacji (miesiąc)	GAL, 240/120 mg (SD)	ERE, 70 mg (SD)	ERE, 140 mg (SD)	FRE (SD)	Średnia różnica, łącznie dla wszystkich przeciwciał CGRP, liczba dni*	Przedział ufności (95% CI), p-value*
Średnia liczba dni z bólem głowy w miesiącu						
0	27,4 (4,2)	27,0 (4,2)	27,4 (4,6)	26,6 (5,5)	n.d.	n.d.
3	24,1 (8,9)	20,0 (11,3)	21,1 (9,6)	21,1 (9,6)	4,5	(2,7; 6,3), <0,0001
6	27,0 (6,5)	23,0 (b.d.)	20,0 (9,9)	23,5 (9,4)	3,5	(1,2; 5,90), 0,004
Średnia liczba dni z ostrym bólem głowy w miesiącu						
0	9,82 (8,88)	10,50 (7,78)	11,23 (8,45)	12,44 (7,67)	n.d.	n.d.
3	7,86 (7,85)	6,00 (2,83)	5,85 (7,51)	4,44 (4,03)	4,5	(2,6; 6,3), <0,0001
6	8,27 (6,62)	4,00 (b.d.)	4,81 (4,84)	7,00 (4,96)	2,2	(0,8; 3,6), 0,002

*Nie przeprowadzono porównań statystycznych między przeciwciałami monoklonalnymi CGRP ze względu na mały rozmiar próby.

Okres obserwacji (miesiąc)	GAL, 240/120 mg (SD)	ERE, 70 mg (SD)	ERE, 140 mg (SD)	FRE (SD)	Średnia różnica, łącznie dla wszystkich przeciwciał CGRP, liczba dni*	Przedział ufności (95% CI), p-value*
----------------------------	----------------------	-----------------	------------------	----------	---	--------------------------------------

CM – migrena przewlekła; EM – migrena epizodyczna; HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MMD – średnia liczba dni z migreną; MPI – miesięczna podaż leków przeciwbólowych; n.d. – nie dotyczy; SD – odchylenie standardowe VAS – Skala wzrokowo-analogowa;

W analizie bezpieczeństwa zdarzenia niepożądane zgłaszało w przypadku przyjmowania ERE 70 mg około 40% pacjentów, ERE 140 mg – 69,6%, FRE – 50%, zaś w grupie przyjmującej GAL – 65,2% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie stosującej GAL były reakcje w miejscu podania (17%), zaparcia (17%) oraz ból głowy (13%). Pacjenci przyjmujący ERE 70 mg najczęściej doświadczali zaparc (20%) i bólu głowy (20%). Również w przypadku ERE 140 mg najczęściej zgłaszano zaparcia (33%) oraz dodatkowo reakcje w miejscu podania (9%). W grupie stosującej FRE najczęściej występowały zaparcia (25%).

Pomimo faktu, iż zdarzenia niepożądane zgłosiło 57 z 90 (63,3%) pacjentów, większość z nich miała łagodne nasilenie i nie prowadziła do przerwania leczenia. Ostatecznie leczenie przeciwciałami CGRP przerwano w związku z występowaniem zdarzeń niepożądanych jedynie u 13 z 90 (14,4%) pacjentów. Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak poprawy, zaobserwowany u 17/90 (18,9%), co przekroczyło odsetek osób, które przerwały leczenie z powodu działania niepożądanego.

Zatem przeciwciała monoklonalne CGRP były dobrze tolerowane w badanej populacji nawet przy równoczesnym podawaniu innych terapii zapobiegawczych, w tym toksyny botulinowej. Wyniki wykazały, że przeciwciała CGRP były dobrze tolerowane i bezpieczne w rzeczywistej populacji pacjentów z przewlekłą migreną z licznymi schorzeniami towarzyszącymi.

8.2 Obach 2021

W prospektywnym badaniu Obach 2021 zaprezentowano rzeczywiste dane (ang. *real-world data*) z jednego ośrodka dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GAL u pacjentów z migreną w porównaniu do wartości na początku badania.

U pacjentów kandydujących do otrzymania GAL przeprowadzono prospektywny wywiad dotyczący danych demograficznych, liczby dni z bólem głowy w miesiącu i wcześniejszego stosowania toksyny botulinowej. W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa GAL co 3 miesiące przeprowadzano badania kontrolne. Ostatecznie, do analizy trafiły dane z 3-miesięcznej obserwacji. Średnią redukcję miesięcznej liczby dni z bólem głowy w porównaniu z wartością wyjściową sklasyfikowano jako <25%, 25% do 49%, 50% do 74% i 75% do 100%.

W badaniu udział wzięło 41 pacjentów, którzy otrzymali GAL. Kobiety stanowiły 89,2% grupy, zaś średni wiek wynosił 48 lat (SD=14,3). Mediana dni z bólem głowy w miesiącu wynosiła 19 (12-25) dni na początku badania. Wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego otrzymali toksynę botulinową (97,6%). Rozkład średniej redukcji liczby dni z bólem głowy w miesiącu w ciągu

3 miesięcy wynosił < 25% u 14,6% (n = 6), 25% do 49% u 21,9% (n = 9), 50 do 74% u 39,0% (n = 16) i 75 do 100% u 24,4% (n = 10).

GAL przyczynił się do redukcji ponad 50% dni z bólem głowy w miesiącu u 2/3 pacjentów z migreną oporną na leczenie.

8.3 Schiano 2021

W prospektywnym badaniu Schiano 2021 zaprezentowano rzeczywiste dane z jednego ośrodka (ang. real-world data) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GAL w dawce 120 mg miesięcznie (pierwsza dawka wysycająca 240mg) w migrenie przewlekłej i epizodycznej w porównaniu do wartości na początku badania.

Do badania włączano pacjentów z migreną w wywiadzie w ciągu co najmniej 12 ostatnich miesięcy, którzy doświadczyli ośmiu dni migrenowych w miesiącu (MMD) w ciągu co najmniej miesięcy, po trzech wcześniejszych niepowodzeniach leczenia profilaktycznego. Oceniano dane dotyczące skuteczności leczenia, występowania zdarzeń niepożądanych, zużycia leków przeciwbólowych oraz wyników uzyskanych w skalach MIDAS oraz HIT-6.

Ostatecznie, do badania włączono 14 pacjentów (3 – z migreną epizodyczną oraz 11 z migreną przewlekłą). W badanej grupie znajdowały się wyłącznie kobiety w średnim wieku równym 46,2 lata. Stwierdzono istotną redukcję liczby MMD, zużycia leków przeciwbólowych oraz miesięcznej punktacji w skali MIDAS po 4, 12, 24 i 48 tygodniach w stosunku do wartości początkowej. Poniżej zaprezentowano wyniki po 48 tygodniach.

Tab. 104. Analiza skuteczności praktycznej – Schiano 2021.

Punkt końcowy	Wartość początkowa	Wynik po 4 tygodniach	Wynik po 12 tygodniach	Wynik po 24 tygodniach	Wynik po 48 tygodniach	Wartość p
Średnia liczba dni z migreną na miesiąc, średnia (SD)	19,7 (7)	9,9 (8,5)	7,8 (7,9)	5,5 (3,5)	5,3 (2,6)	<0,001
Średnia liczba dni z łagodną migreną na miesiąc, średnia (SD)	9 (6,2)	6,3 (8,4)	5,4 (7,7)	3,3 (2,2)	2,8 (2,7)	0,01
Średnia liczba dni z ciężką migreną na miesiąc, średnia (SD)	10,7 (6,8)	3,5 (3,3)	2,4 (1,6)	2,2 (2,9)	2,5 (1,7)	0,02
Całkowite zużycie leków przeciwbólowych na miesiąc, średnia (SD)	20,6 (8,6)	10,3 (1,4)	6,8 (5,1)	6,8 (5)	6,6 (5)	<0,001
MIDAS, średnia (SD)	78,9 (75,3)	-	15,9 (12,7)	31,2 (25,4)	27,2 (34,2)	0,01

HIT-6, średnia (SD)	64,7 (4,6)	-	53,3 (10)	59 (16,1)	56,4 (7,3)	-
---------------------	------------	---	-----------	-----------	------------	---

HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MMD – średnia liczba dni z migreną; SD – odchylenie standardowe.

Działania niepożądane odnotowano u pięciu pacjentów (zaparcia i reakcja w miejscu podania). Dane te potwierdzają bezpieczeństwo i skuteczność GAL w profilaktyce migreny. U ponad 60% pacjentów udokumentowano znaczącą poprawę już po 1. cyklu leczenia. Wszyscy pacjenci wykazywali częściową lub całkowitą odpowiedź od 24. tygodnia.

8.4 GRLIT (Vernieri 2020)

W badaniu prospektywnym GRLIT zaprezentowano rzeczywiste dane (ang. *real-world data*) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GAL w migrenie przewlekłej i epizodycznej o wysokiej częstotliwości w porównaniu do wartości na początku badania.

Do badania zakwalifikowano 81 pacjentów z migreną. Większość (70,4%) pacjentów miała w historii ≥ 4 niepowodzenia wcześniejszego leczenia profilaktycznego. Pierwszorzędownym punktem końcowym była obserwacja zmian w liczbie MHD pod koniec 3. miesiąca w porównaniu z wartością wyjściową. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały zmiany w miesięcznym przyjmowaniu leków przeciwbólowych, nasileniu bólu w skali VAS, wynikach raportowanych w kwestionariuszach HIT-6 i MIDAS na koniec 3 miesiąca w porównaniu ze stanem wyjściowym. Ponadto oceniano redukcję MHD w miesiącu o 50%, 75% i 100% w grupach z migreną epizodyczną i przewlekłą w 1., 2. i 3. miesiącu.

Po 3 miesiącach terapii wykazano, że stosowanie GAL u pacjentów z migreną przewlekłą istotnie statystycznie zmniejszyło MHD w miesiącu. Jak wynika z przeprowadzonej analizy u pacjentów nastąpiła redukcja liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, a także zmniejszyło się nasilenie bólu oceniane w skali VAS (por. Tab. 105).

Tab. 105. Analiza skuteczności praktycznej – GRLIT.

Punkt końcowy	Rodzaj migreny	Horyzont	Wartość wyjściowa (IQR)	Wartość końcowa (IQR)	Różnica (p-value)
MMD [dni]	CM	3 miesiące	20,0 (7)	8,5 (10)	-11,5 (<0,0001)
	EM		11,5 (4)	3,0 (2)	- 8,5 (<0,0001)
MPI [liczba podań]	CM		20,0 (17)	7,5 (6)	-12,5 (<0,0001)
	EM		12,0 (5)	5,0 (6)	-7 (<0,0001)
VAS [pkt]	CM		8,0 (1)	6,5 (9)	-1,5 (<0,0001)
	EM		8,0 (1)	6,0 (3)	-2 (0,001)
HIT-6 [pkt]	CM	67,5 (7)	59 (13)	-8,5 (<0,0001)	

	EM		64,5 (3)	55,0 (9)	-9,5 ($<0,0001$)
MIDAS [pkt]	CM		71,0 (35)	67,5 (99)	-3,5 ($>0,05$)
	EM		46,5 (53)	7,0 (59)	-39,5 (0,038)

CM – migrena przewlekła; EM – migrena epizodyczna; HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; IQR – rozstęp międzykwartyłowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MMD – średnia liczba dni z migreną; MPI – miesięczna podaż leków przeciwbólowych; VAS – Skala wzrokowo-analogowa;

Wśród pacjentów, zarówno z migreną przewlekłą jak i epizodyczną o wysokiej częstotliwości leczenie prowadziło do redukcji MHD w miesiącu o 50% i 75% w ciągu trzech miesięcy badań. Wskaźniki odpowiedzi nie różniły się klinicznie i statystycznie w zależności od rodzaju migreny (por. Tab. 106)

Tab. 106. Analiza ilościowa skuteczności praktycznej – odpowiedź 50% i 75%.

Punkt końcowy	Typ migreny	1 miesiąc	2 miesiąc	3 miesiąc
Odsetek osób z redukcją MHD o $\geq 50\%$	CM	71,4	71,4	75,5
	EM	61,1	72,2	77,7
Odsetek osób z redukcją MHD o $\geq 75\%$	CM	38,9	61,1	33,3
	EM	28,6	32,7	32,6

MHD – dni z migrenowymi bólami głowy.

Pacjenci nie doświadczali poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazujących na konieczność przerwania terapii. U 9,8% pacjentów wystąpiły działania niepożądane (tj. swędzenie, zawroty głowy) po co najmniej 1 miesiącu terapii, u 7,3% po co najmniej 2 miesiącach terapii, a 2,4% po 3 miesiącach terapii.

Podsumowując, wyniki analizy danych rzeczywistych wskazują iż GAL jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w profilaktyce pacjentów z migreną przewlekłą i migreną epizodyczną o wysokiej częstotliwości podczas pierwszych 3 miesięcy leczenia.

9 Analiza bezpieczeństwa

Analiza bezpieczeństwa w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim GAL vs. placebo oraz na porównaniu pośrednim GAL z ERE i FRE w populacji łącznej oraz w populacjach pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą.

Ocena bezpieczeństwa GAL w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną została wykonana na podstawie pięciu badań RCT. Do badań oceniających bezpieczeństwo GAL należą:

- W populacji łącznej:
 - badanie CONQUER (publikacja Mulleners 2019);
- W populacji z migreną epizodyczną:
 - badanie CGAB (publikacja Oakes 2018a);
 - badanie EVOLVE-1 (publikacja Stauffer 2018);
 - badanie EVOLVE-2 (publikacja Skljarevski 2018a);
- w populacji z migreną przewlekłą:
 - badanie REGAIN (publikacja Detke 2018a).

W ramach analizy bezpieczeństwa uwzględniono najczęściej wymieniane zdarzenia niepożądane wyselekcjonowane na podstawie ChPL dla GAL. W przypadku badań oceniających ERE i FRE analizowano jedynie kategorie punktów końcowych zbieżne z punktami końcowymi wybranymi do oceny GAL w tej samej populacji. Wyniki przedstawiono w poniższych podrozdziałach.

9.1 Populacja z migreną przewlekłą

9.1.1 Rumień w miejscu podania

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu bezpieczeństwa (por. Tab. 107).

W Tab. 108 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rumienia w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE we wszystkich analizowanych dawkach.

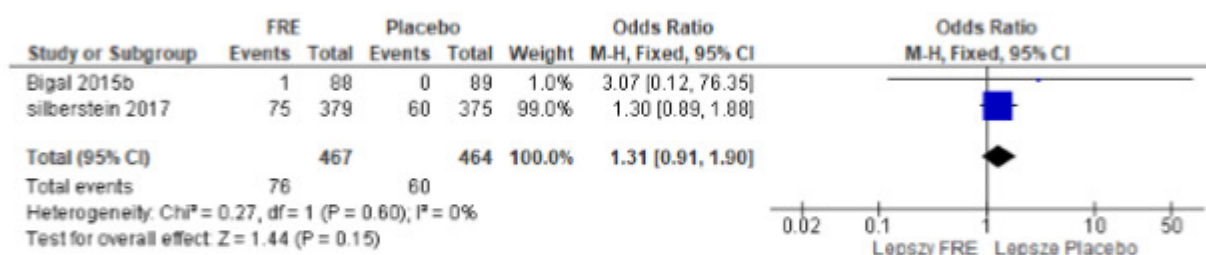
Tab. 107. Rumień w miejscu podania.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
REGAIN	3 miesiące	4/273 (1,5%)	5/558 (0,9%)	1,64 (0,44; 6,17), 0,4610	0,57 (-1,06; 2,19), 0,4926	175,70 NNH (45,56 NNH; 94,65 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015b	12 tygodni	1/88 (1,1%)	0/89 (0,0%)	3,07 (0,12; 76,36), 0,4942	1,14 (-1,95; 4,22), 0,4702	88,00 NNH (23,70 NNH; 51,35 NNT)
Silberstein 2017	12 tygodni	75/379 (19,8%)	60/375 (16,0%)	1,30 (0,89; 1,88), 0,1755	3,79 (-1,68; 9,25), 0,1741	26,39 NNH (10,81 NNH; 59,69 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		76/467	60/464	1,31 (0,91; 1,90), 0,1506	3,28 (-1,18; 7,74), 0,1490	30,49 NNH (12,93 NNH; 85,08 NNT)
FRE 675mg vs. placebo						
Silberstein 2017	12 tygodni	80/376 (21,3%)	60/375 (16,0%)	1,42 (0,98; 2,06), 0,0641	5,28 (-0,28; 10,83), 0,0627	18,95 NNH (9,23 NNH; 356,49 NNT)

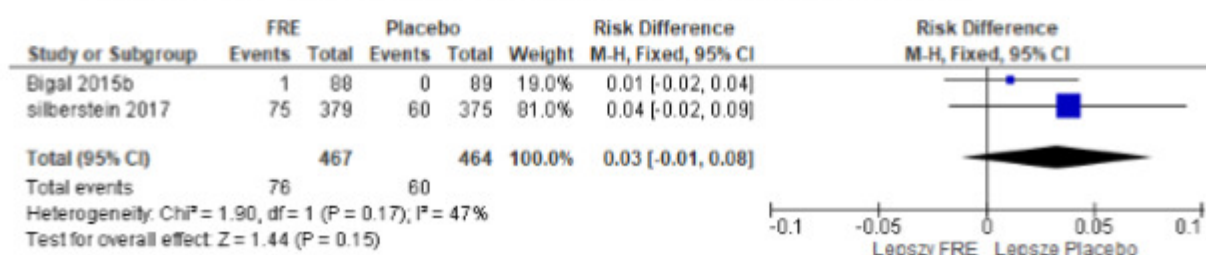
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 34. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: ilorzaz szans.



Rys. 35. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 108. Rumień w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena przewlekła		
GAL vs. FRE 225 mg	1,25 (0,32; 4,93), 0,7480	-2,71 (-7,46; 2,04), 0,2631
GAL vs. FRE 675 mg	1,15 (0,29; 4,55), 0,8369	-4,71 (-10,50; 1,08), 0,1107

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – ilorzaz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.2 Świąd w miejscu podania

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu bezpieczeństwa (por. Tab. 109).

W Tab. 110 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – ilorzaz szans oraz różnica ryzyka w populacji z migreną przewlekłą wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu końcowego u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

Tab. 109. Świąd w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
REGAIN	3 miesiące	0/273 (0,0%)	1/558 (0,2%)	0,68 (0,03; 16,73), 0,8131	-0,18 (-0,84; 0,48), 0,5961	558,00 NNT (206,79 NNH; 118,76 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015b	12 tygodni	4/88 (4,5%)	0/89 (0,0%)	9,53 (0,51; 179,75), 0,1324	4,55 (-0,26; 9,35), 0,0637	22,00 NNH (10,70 NNH; 386,65 NNT)

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 110. Świąd w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena przewlekła		
GAL vs. FRE 225 mg	0,07 (0,00; 5,32), 0,2302	-4,73 (-9,58; 0,12), 0,0559

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.3 Odczyn w miejscu podania

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu bezpieczeństwa (por. Tab. 111).

W Tab. 112 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w populacji łącznej oraz z migreną przewlekłą wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu końcowego u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

Tab. 111. Odczyn w miejscu podania*.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
REGAIN	3 miesiące	8/273 (2,9%)	10/558 (1,8%)	1,65 (0,65; 4,24), 0,2945	1,14 (-1,15; 3,42), 0,3286	87,85 NNH (29,22 NNH; 87,32 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015b	12 tygodni	1/88 (1,1%)	0/89 (0,0%)	3,07 (0,12; 76,36), 0,4942	1,14 (-1,95; 4,22), 0,4702	88,00 NNH (23,70 NNH; 51,35 NNT)

* Większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a z powodu wystąpienia odczynu w miejscu

wstrzyknięcia zrezygnowano z leczenia mniej niż 0,5% pacjentów otrzymujących GAL w badaniach III fazy. Większość przypadków odczynu w miejscu

wstrzyknięcia zgłaszano w pierwszym dniu po iniekcji, a dolegliwości ustępowały średnio w ciągu 5 dni. U 86% pacjentów zgłaszających ból w miejscu

wstrzyknięcia zdarzenie to wystąpiło w ciągu jednej godziny po iniekcji i ustąpiło średnio w ciągu jednego dnia [Galkanezumab ChPL].

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba

badanych; NNT – liczba osób, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH –

liczba osób, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p –

wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 112. Odczyn w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena przewlekła		
GAL vs. FRE 225 mg	0,54 (0,02; 15,49), 0,7173	0,00 (-3,84; 3,84), 1,0000

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.1.4 Ból w miejscu podania

Wyniki badania REGAIN wskazują, iż w populacji z migreną przewlekłą nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstości występowania bólu w miejscu podania (por. Tab. 113).

W Tab. 114 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 mg i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi z ERE i FRE.

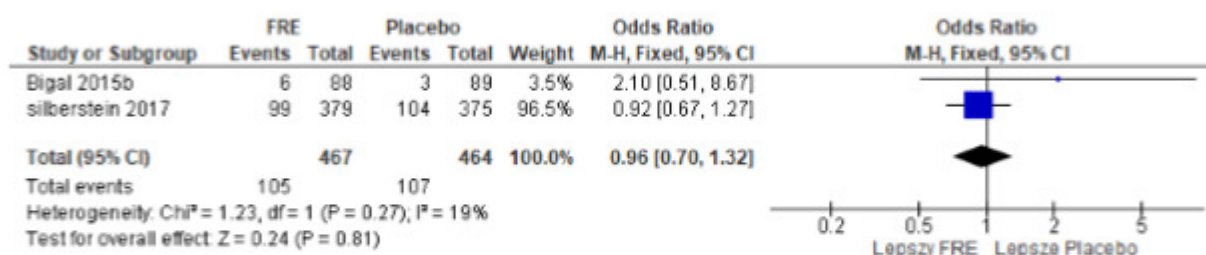
Tab. 113. Ból w miejscu podania.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena przewlekła						
GAL vs. placebo						
REGAIN	3 miesiące	17/273 (6,2%)	24/558 (4,3%)	1,48 (0,78; 2,80), 0,2311	1,93 (-1,40; 5,25), 0,2561	51,92 NNH (19,05 NNH; 71,52 NNT)
ERE 70 mg vs. placebo						
Tepper 2017a	12 tygodni	7/190 (3,7%)	3/282 (1,1%)	3,56 (0,91; 13,93), 0,0685	2,62 (-0,31; 5,55), 0,0800	38,16 NNH (18,00 NNH; 318,84 NNT)
ERE 140 mg vs. placebo						
Tepper 2017a	12 tygodni	7/188 (3,7%)	3/282 (1,1%)	3,60 (0,92; 14,09), 0,0661	2,66 (-0,30; 5,62), 0,0782	37,60 NNH (17,80 NNH; 333,36 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015b	12 tygodni	6/88 (6,8%)	3/89 (3,4%)	2,10 (0,51; 8,67), 0,3061	3,45 (-3,02; 9,91), 0,2959	29,01 NNH (10,09 NNH; 33,14 NNT)
Silberstein 2017	12 tygodni	99/379 (26,1%)	104/375 (27,7%)	0,92 (0,67; 1,27), 0,6179	-1,61 (-7,94; 4,72), 0,6178	62,04 NNT (21,19 NNH; 12,59 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		105/467	107/464	0,96 (0,70; 1,32), 0,8092	-0,65 (-5,92; 4,62), 0,8091	153,83 NNT (21,63 NNH; 16,88 NNT)
FRE 675mg⁵ vs. placebo						
Silberstein 2017	12 tygodni	114/376 (30,3%)	104/375 (27,7%)	1,13 (0,83; 1,55), 0,4351	2,59 (-3,90; 9,08), 0,4348	38,67 NNH (11,02 NNH; 25,62 NNT)

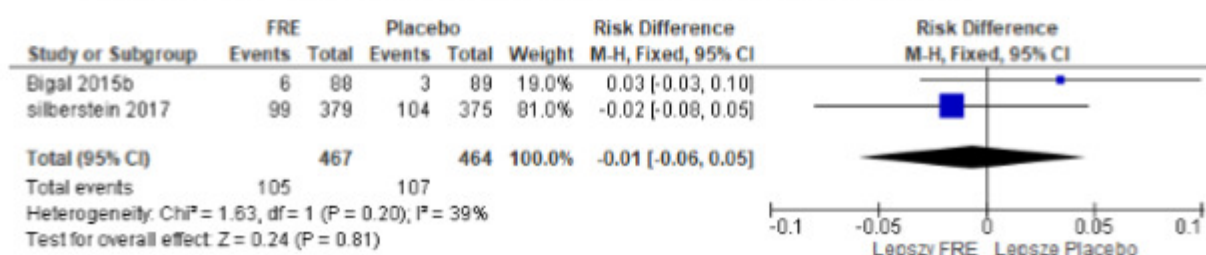
⁵ model efektów stałych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 36. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. FRE 225 mg w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 37. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 114. Ból w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena przewlekła		
GAL vs. ERE 70 mg	0,42 (0,09; 1,88), 0,2535	-0,69 (-5,12; 3,74), 0,7602
GAL vs. ERE 140 mg	0,41 (0,09; 1,85), 0,2475	-0,73 (-5,18; 3,72), 0,7479
GAL vs. FRE 225 mg	1,54 (0,76; 3,15), 0,2343	2,58 (-3,65; 8,81), 0,4171
GAL vs. FRE 675 mg	1,31 (0,64; 2,67), 0,4572	-0,66 (-7,95; 6,63), 0,8592

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2 Populacja z migreną epizodyczną

9.2.1 Rumień w miejscu podania

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują iż w populacji z migreną epizodyczną rumień w miejscu podania występował istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=2,27, 95% CI=(1,11; 4,65), RD=2,04, 95% CI=(0,07; 4,00)] (por. Tab. 115).

W Tab. 116 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rumienia w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE we wszystkich analizowanych dawkach.

Tab. 115. Rumień w miejscu podania.

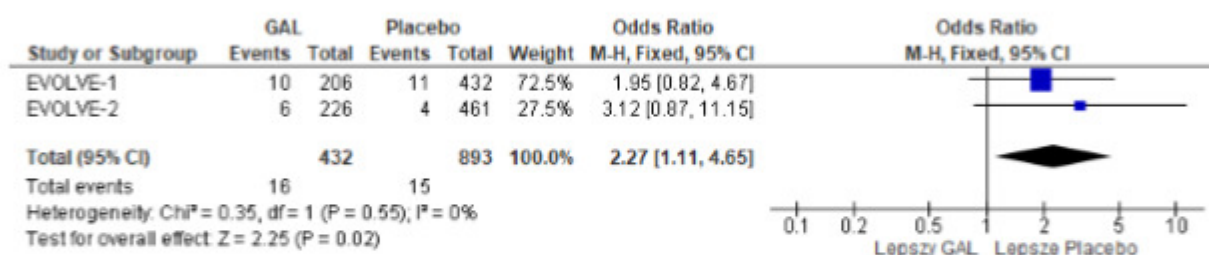
Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
EVOLVE-1	6 miesięcy	10/206 (4,9%)	11/432 (2,5%)	1,95 (0,82; 4,67), 0,1330	2,31 (-0,98; 5,60), 0,1690	43,33 NNH (17,87 NNH; 101,91 NNT)
EVOLVE-2	6 miesięcy	6/226 (2,7%)	4/461 (0,9%)	3,12 (0,87; 11,15), 0,0807	1,79 (-0,47; 4,05), 0,1212	55,95 NNH (24,71 NNH; 211,29 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		16/432	15/893	2,27 (1,11; 4,65), 0,0247	2,04 (0,07; 4,00), 0,0424	49,10 NNH (24,98; 1438,83) NNH
ERE 140 mg vs. placebo						
LIBERTY	12 tygodni	3/119 (2,5%)	4/124 (3,2%)	0,78 (0,17; 3,54), 0,7433	-0,70 (-4,90; 3,49), 0,7420	141,88 NNT (28,65 NNH; 20,41 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	3/96 (3,1%)	3/104 (2,9%)	1,09 (0,21; 5,51), 0,9207	0,24 (-4,50; 4,98), 0,9208	416,00 NNH (20,08 NNH; 22,23 NNT)
Dodick 2018a	12 tygodni	52/290 (17,9%)	41/293 (14,0%)	1,34 (0,86; 2,10), 0,1951	3,94 (-2,00; 9,88), 0,1938	25,39 NNH (10,12 NNH; 49,97 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		55/386	44/397	1,32 (0,86; 2,03), 0,2018	2,99 (-1,59; 7,58), 0,2006	33,39 NNH (13,19 NNH; 62,83 NNT)
FRE 675 mg[^] vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	4/96 (4,2%)	3/104 (2,9%)	1,46 (0,32; 6,72), 0,6240	1,28 (-3,85; 6,41), 0,6243	78,00 NNH (15,59 NNH; 25,98 NNT)
Dodick 2018a	12 tygodni	55/291 (18,9%)	41/293 (14,0%)	1,43 (0,92; 2,23), 0,1108	4,91 (-1,09; 10,91), 0,1090	20,38 NNH (9,17 NNH; 91,40 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		59/387	44/397	1,43 (0,94; 2,19), 0,0953	3,98 (-0,68; 8,64), 0,0938	25,10 NNH (11,57 NNH; 147,97 NNT)

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
---------	--------------------	----------------------	---------------------	----------------	----------------	------------------

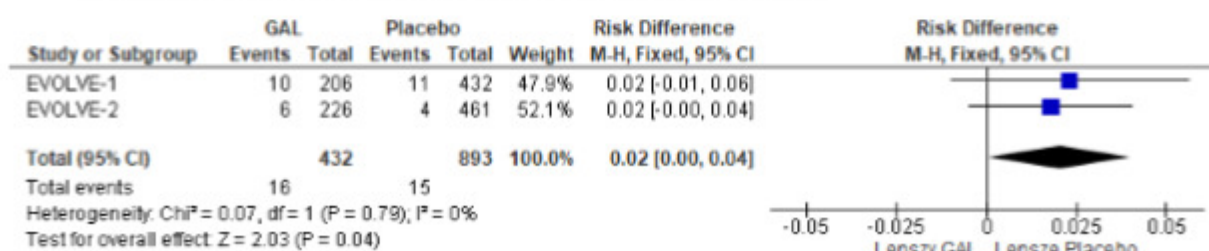
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

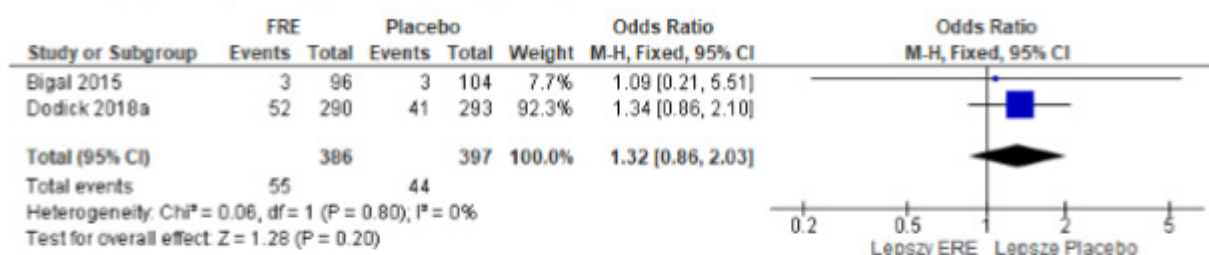
Rys. 38. Rumień w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



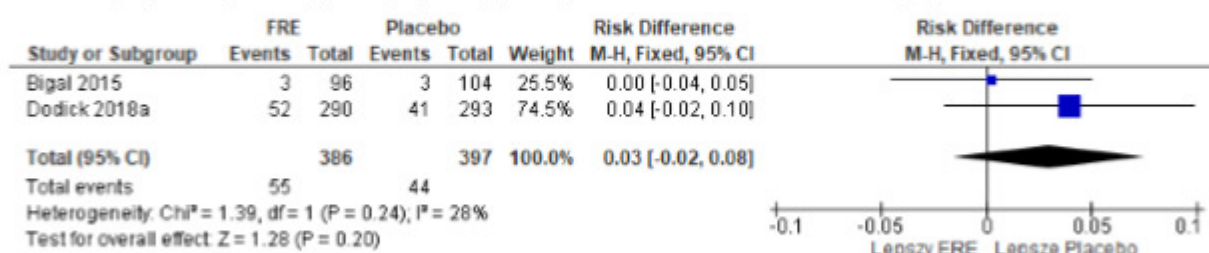
Rys. 39. Rumień w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



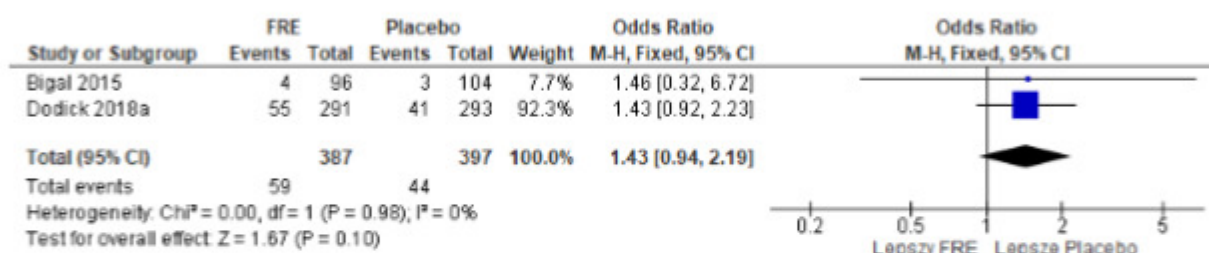
Rys. 40. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 41. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 42. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 43. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 116. Rumień w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. ERE 140 mg	2,91 (0,54; 15,59), 0,2123	2,74 (-1,89; 7,37), 0,2463
GAL vs. FRE 225 mg	1,72 (0,75; 3,96), 0,2032	-0,95 (-5,94; 4,04), 0,7089
GAL vs. FRE 675 mg	1,59 (0,69; 3,65), 0,2762	-1,94 (-7,00; 3,12), 0,4521

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.2 Świąd w miejscu podania

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną świąd w miejscu podania występował istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=22,26, 95% CI=(4,14; 119,62), RD=3,36, 95% CI=(1,59; 5,13)]. (por. Tab. 117).

W Tab. 118 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). W populacji z migreną epizodyczną uzyskany wynik dla różnicy ryzyka wskazuje na istotną statystycznie przewagę FRE 225 mg nad GAL.

Jak wskazano w ChPL większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie [Galkanezumab ChPL].

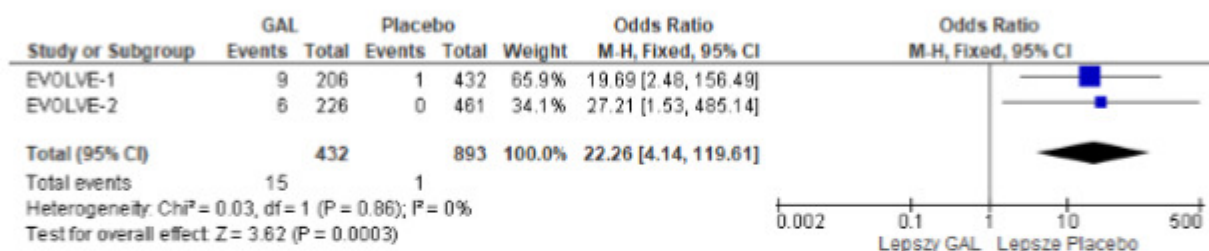
Tab. 117. Świąd w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
EVOLVE-1	6 miesięcy	9/206 (4,4%)	1/432 (0,2%)	19,69 (2,48; 156,49), 0,0048	4,14 (1,31; 6,97), 0,0041	24,17 NNH (14,36; 76,36) NNH
EVOLVE-2	6 miesięcy	6/226 (2,7%)	0/461 (0,0%)	27,21 (1,53; 485,17), 0,0246	2,65 (0,46; 4,85), 0,0175	37,67 NNH (20,64; 215,21) NNH
Metaanaliza (fixed ⁵)		15/432	1/893	22,26 (4,14; 119,62), 0,0003	3,36 (1,59; 5,13), 0,0002	29,73 NNH (19,48; 62,76) NNH
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	0/96 (0,0%)	0/104 (0,0%)	b.d.	0,00 (-1,94; 1,94), 1,0000	N.A. NNH (51,54 NNH; 51,54 NNT)
FRE 675 mg[^] vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	2/96 (2,1%)	0/104 (0,0%)	5,53 (0,26; 116,65), 0,2717	2,08 (-1,33; 5,50), 0,2321	48,00 NNH (18,18 NNH; 74,96 NNT)

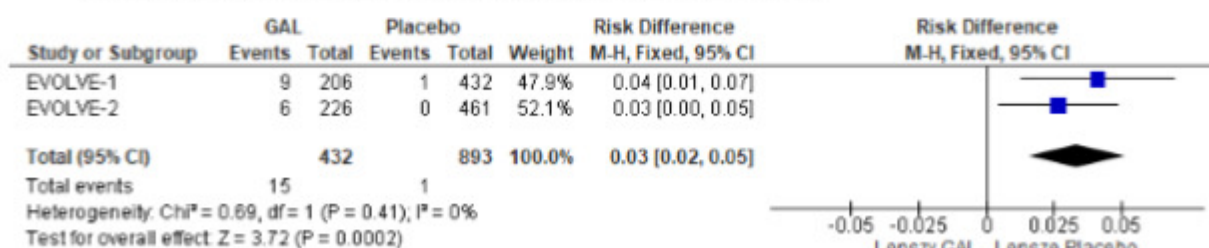
⁵ model efektów statycznych.

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których podanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 44. Świąd w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 45. Świąd w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 118. Świąd w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. FRE 225 mg	b.d.	3,36 (0,73; 5,99), 0,0122
GAL vs. FRE 675 mg	4,03 (0,12; 131,41), 0,4336	1,28 (-2,57; 5,13), 0,5142

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.3 Odczyn w miejscu podania

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną odczyn w miejscu podania występował istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=6,91, 95% CI=(2,38; 20,09); RD=2,80, 95% CI=(1,04; 4,55)] (por. Tab. 119).

Większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a z powodu wystąpienia odczynu w miejscu wstrzyknięcia zrezygnowało z leczenia mniej niż 0,5% pacjentów otrzymujących GAL w badaniach III fazy. Większość przypadków odczynu w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano w pierwszym dniu po iniekcji, a dolegliwości ustępowały średnio w ciągu 5 dni. U 86% pacjentów zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia zdarzenie to wystąpiło w ciągu jednej godziny po iniekcji i ustąpiło średnio w ciągu jednego dnia [Galkanezumab ChPL].

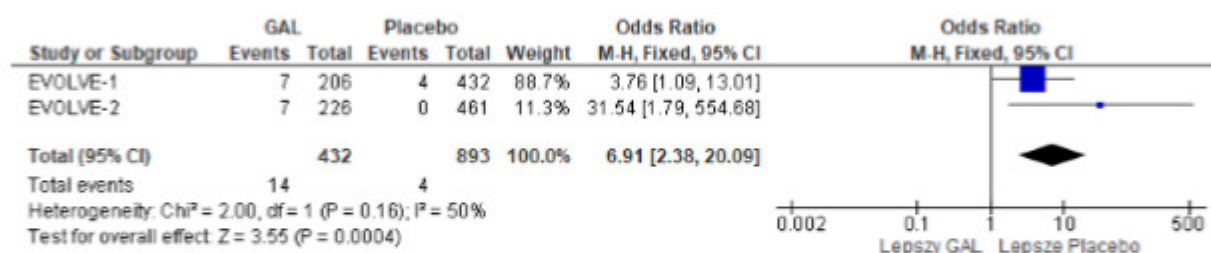
Tab. 119. Odczyn w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
EVOLVE-1	6 miesięcy	7/206 (3,4%)	4/432 (0,9%)	3,76 (1,09; 13,01), 0,0362	2,47 (-0,16; 5,11), 0,0658	40,45 NNH (19,58 NNH; 618,25 NNT)
EVOLVE-2	6 miesięcy	7/226 (3,1%)	0/461 (0,0%)	31,54 (1,79; 554,71), 0,0183	3,10 (0,75; 5,44), 0,0096	32,29 NNH (18,38; 132,83) NNH
Metaanaliza (fixed ⁵)		14/432	4/893	6,91 (2,38; 20,09), 0,0004	2,80 (1,04; 4,55), 0,0018	35,74 NNH (21,96; 95,92) NNH

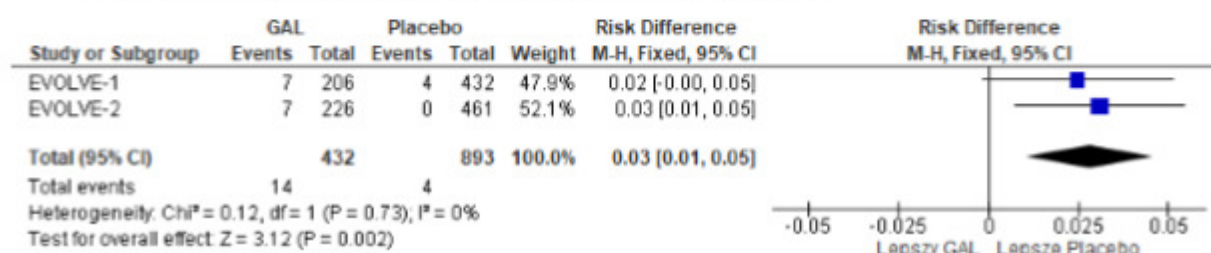
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 46. Odczyn w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 47. Odczyn w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



9.2.4 Zawroty głowy

Wyniki metaanalizy (badania EVOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstości występowania zawrotów głowy (por. Tab. 120).

W Tab. 121 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w populacji z migreną epizodyczną wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

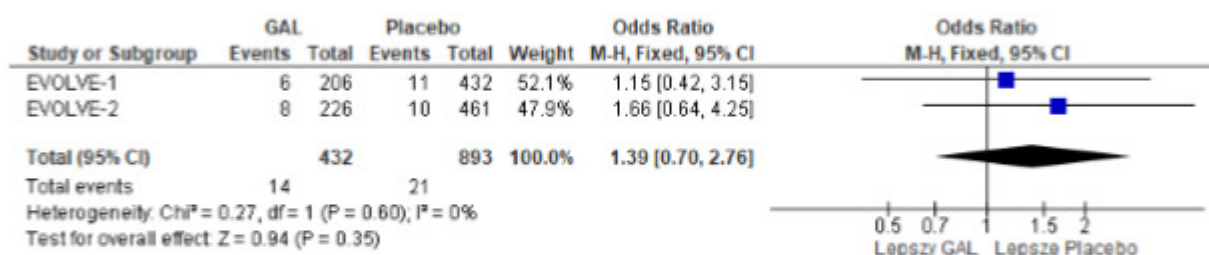
Tab. 120. Zawroty głowy.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
EVOLVE-1	6 miesięcy	6/206 (2,9%)	11/432 (2,5%)	1,15 (0,42; 3,15), 0,7884	0,37 (-2,37; 3,10), 0,7929	272,98 NNH (32,24 NNH; 42,22 NNT)
EVOLVE-2	6 miesięcy	8/226 (3,5%)	10/461 (2,2%)	1,66 (0,64; 4,25), 0,2953	1,37 (-1,38; 4,12), 0,3289	72,96 NNH (24,26 NNH; 72,40 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		14/432	21/893	1,39 (0,70; 2,76), 0,3459	0,89 (-1,05; 2,83), 0,3694	112,43 NNH (35,32 NNH; 95,00 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	1/96 (1,0%)	0/104 (0,0%)	3,28 (0,13; 81,56), 0,4683	1,04 (-1,74; 3,83), 0,4637	96,00 NNH (26,12 NNH; 57,32 NNT)
FRE 675 mg[^] vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	5/96 (5,2%)	0/104 (0,0%)	12,56 (0,69; 230,31), 0,0881	5,21 (0,42; 10,00), 0,0330	19,20 NNH (10,00; 237,41) NNH

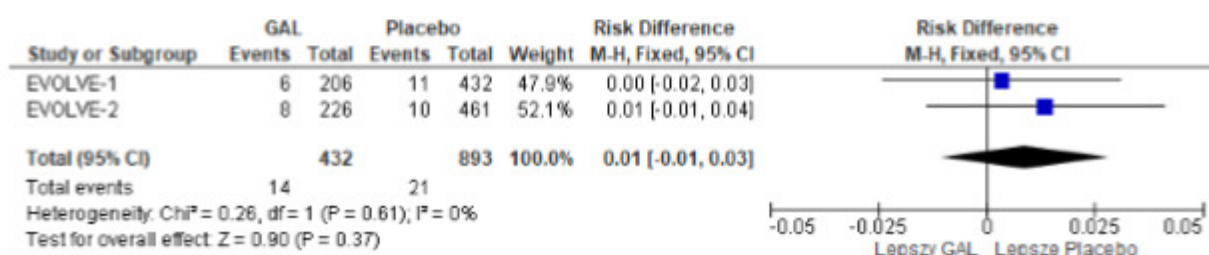
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 48. Zawroty głowy – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 49. Zawroty głowy – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 121. Zawroty głowy – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. FRE 225 mg	0,42 (0,02; 11,41), 0,6093	-0,15 (-3,54; 3,24), 0,9310
GAL vs. FRE 675 mg	0,11 (0,01; 2,19), 0,1484	-4,32 (-9,49; 0,85), 0,1013

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.5 Ból w miejscu podania

Wyniki metaanalizy (badania CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstotliwości występowania bólu w miejscu podania (por. Tab. 122).

W Tab. 123 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 mg i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi z ERE i FRE.

Tab. 122. Ból w miejscu podania.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
CGAB	3 miesiące	10/70 (14,3%)	4/137 (2,9%)	5,54 (1,67; 18,38), 0,0051	11,37 (2,70; 20,03), 0,0102	74,53 NNT (20,79 NNH; 13,34 NNT)
EVOLVE-1	6 miesięcy	33/206 (16,0%)	75/432 (17,4%)	0,91 (0,58; 1,42), 0,6727	-1,34 (-7,49; 4,81), 0,6690	120,17 NNH (18,55 NNH; 26,84 NNT)
EVOLVE-2	6 miesięcy	21/226 (9,3%)	39/461 (8,5%)	1,11 (0,64; 1,93), 0,7167	0,83 (-3,73; 5,39), 0,7205	8,80 NNH (4,99; 37,08) NNH
Metaanaliza (random*)		64/502	118/1030	1,44 (0,68; 3,04), 0,3363	2,80 (-3,43; 9,03), 0,3787	35,75 NNH (11,08 NNH; 29,15 NNT)
ERE 70 mg vs. placebo						
ARISE	12 tygodni	17/283 (6,0%)	12/289 (4,2%)	1,48 (0,69; 3,15), 0,3146	1,85 (-1,74; 5,45), 0,3125	53,91 NNH (18,33 NNH; 57,32 NNT)
STRIVE	24 miesiące	10/314 (3,2%)	1/319 (0,3%)	10,46 (1,33; 82,21), 0,0256	2,87 (0,83; 4,91), 0,0057	34,83 NNH (20,37; 119,84) NNH
Metaanaliza (random*)		27/597	13/608	3,12 (0,46; 21,41), 0,2463	2,39 (0,37; 4,40), 0,0202	41,86 NNH (22,70; 268,18) NNH
ERE 140 mg vs. placebo						
STRIVE	24 miesiące	1/319 (0,3%)	1/319 (0,3%)	1,00 (0,06; 16,06), 1,0000	0,00 (-0,87; 0,87), 1,0000	N.A. NNH (115,27 NNH; 115,27 NNT)
LIBERTY	12 tygodni	7/119 (5,9%)	7/124 (5,6%)	1,04 (0,36; 3,07), 0,9368	0,24 (-5,63; 6,10), 0,9368	421,60 NNH (16,39 NNH; 17,78 NNT)
Metaanaliza (fixed ⁵)		8/438	8/443	1,04 (0,38; 2,84), 0,9411	0,07 (-1,67; 1,80), 0,9411	1528,99 NNH (55,56 NNH; 59,91 NNT)
FRE 225 mg vs. placebo						

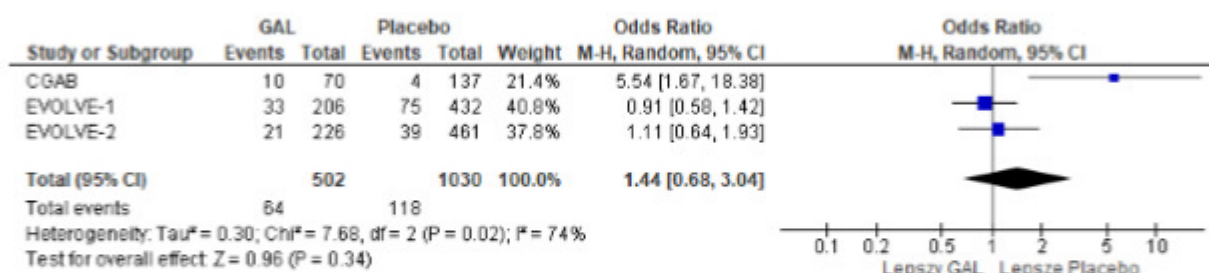
Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Bigal 2015	12 tygodni	9/96 (9,4%)	6/104 (5,8%)	1,69 (0,58; 4,94), 0,3378	3,61 (-3,75; 10,96), 0,3365	27,73 NNH (9,12 NNH; 26,68 NNT)
	Dodick 2018a	12 tygodni	87/290 (30,0%)	76/293 (25,9%)	1,22 (0,85; 1,76), 0,2749	4,06 (-3,22; 11,34), 0,2742
Metaanaliza (fixed [§])		96/386	82/397	1,27 (0,90; 1,78), 0,1784	3,95 (-1,79; 9,68), 0,1778	25,35 NNH (10,33 NNH; 55,76 NNT)
FRE 675 mg[^] vs. placebo						
Bigal 2015	12 tygodni	4/96 (4,2%)	6/104 (5,8%)	0,71 (0,19; 2,60), 0,6049	-1,60 (-7,61; 4,40), 0,6009	62,40 NNT (22,71 NNH; 13,14 NNT)
	Dodick 2018a	12 tygodni	86/291 (29,6%)	76/293 (25,9%)	1,20 (0,83; 1,72), 0,3296	3,61 (-3,64; 10,87), 0,3290
Metaanaliza (fixed [§])		90/387	82/397	1,15 (0,81; 1,63), 0,4261	2,29 (-3,34; 7,91), 0,4255	43,76 NNH (12,65 NNH; 29,98 NNT)

[^] model efektów losowych.

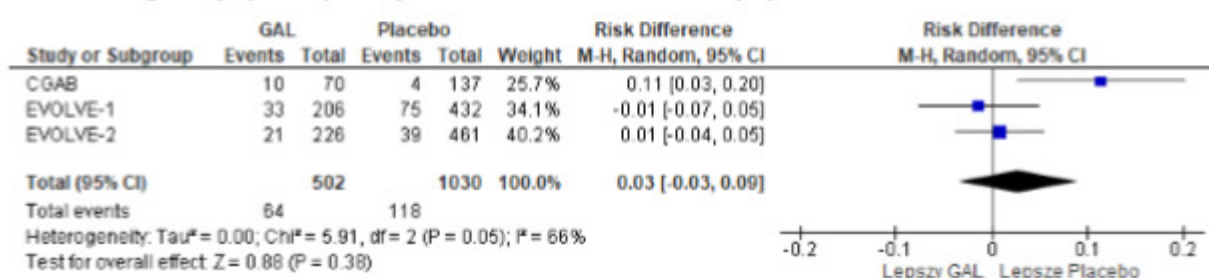
[§] model efektów stałych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

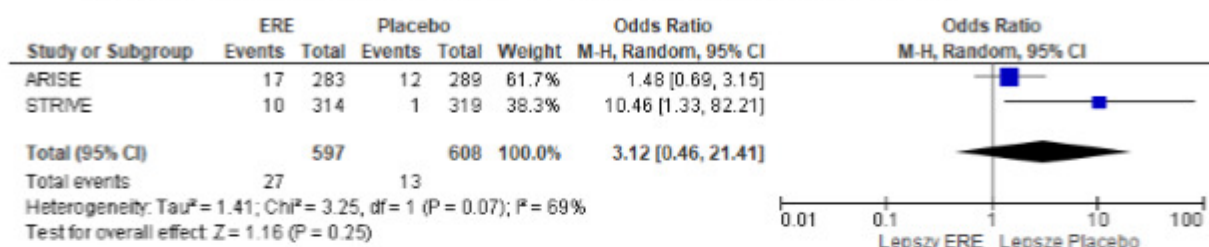
Rys. 50. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



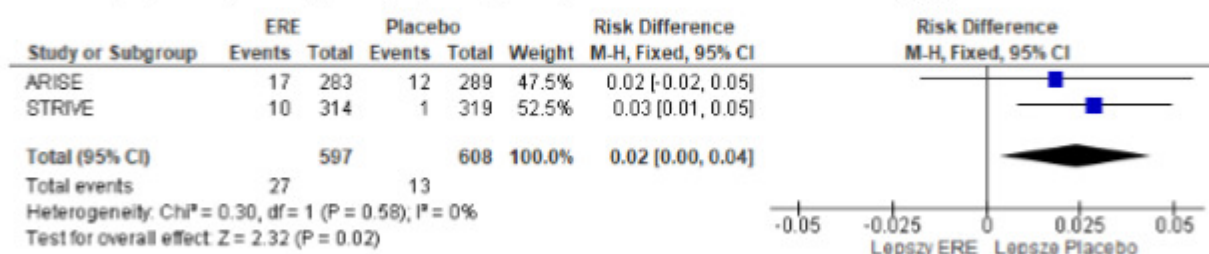
Rys. 51. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



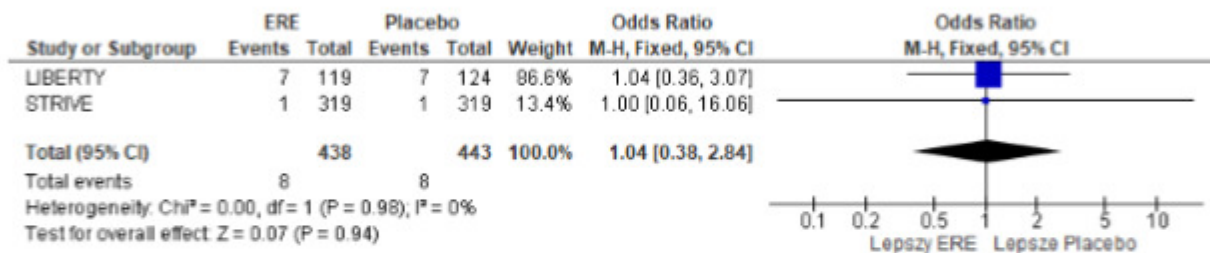
Rys. 52. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



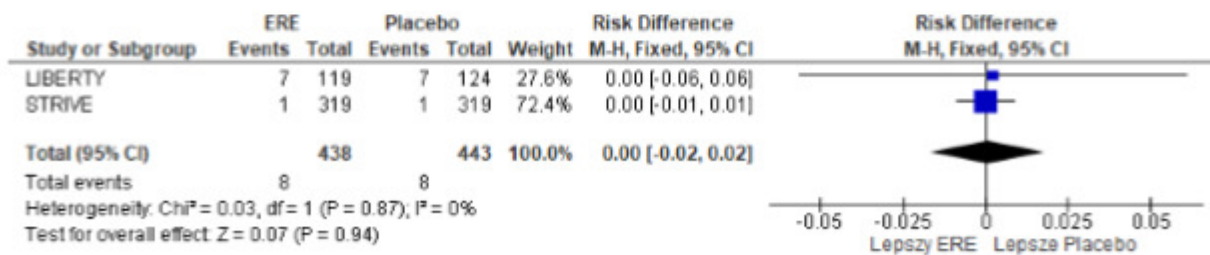
Rys. 53. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



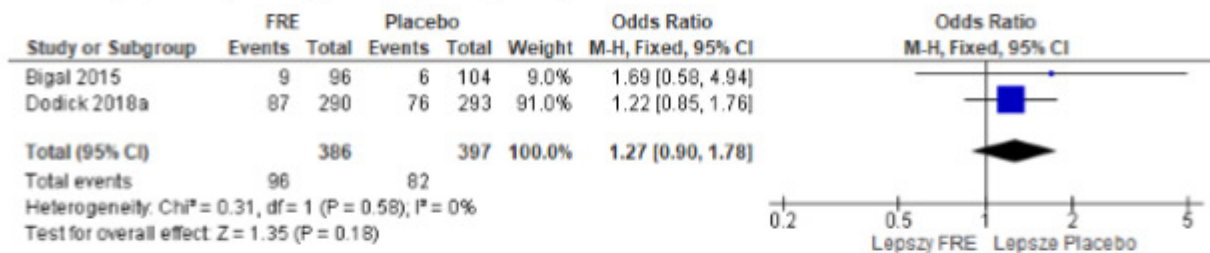
Rys. 54. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: ilorzaz szans.



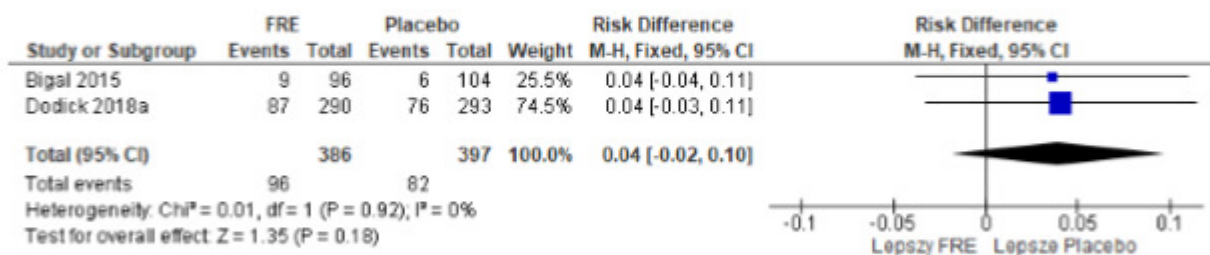
Rys. 55. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



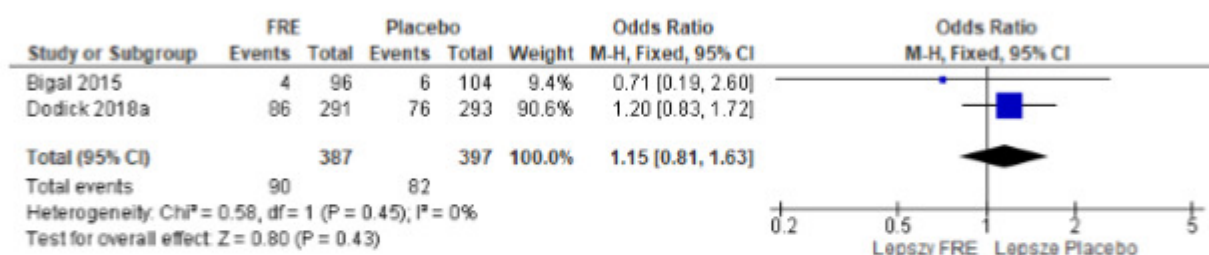
Rys. 56. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: ilorzaz szans.



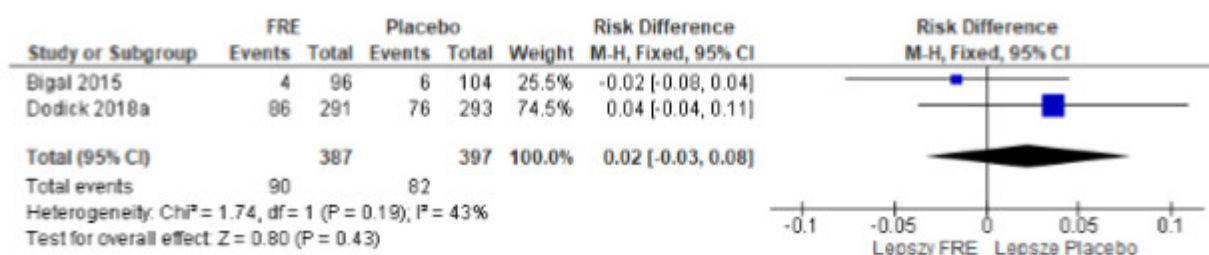
Rys. 57. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 58. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 59. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 123. Ból w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Migrena epizodyczna		
GAL vs. ERE 70 mg	0,46 (0,06; 3,62), 0,4622	0,41 (-6,14; 6,96), 0,9023
GAL vs. ERE 140 mg	1,38 (0,40; 4,85), 0,6110	2,73 (-3,74; 9,20), 0,4080
GAL vs. FRE 225 mg	1,13 (0,50; 2,58), 0,7647	-1,15 (-9,62; 7,32), 0,7901
GAL vs. FRE 675 mg	1,25 (0,55; 2,86), 0,5938	0,51 (-7,88; 8,90), 0,9052

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.2.6 Obrzęk w miejscu podania

Wyniki metaanalizy (badania CGAB, EVOLVE-2) wskazują, iż w populacji z migreną epizodyczną obrzęk w miejscu podania występował istotnie statystycznie częściej w grupie GAL niż w grupie placebo [OR=14,28, 95% CI=(1,76; 116,16); RD=2,03, 95% CI=(0,28; 3,78)] (por. Tab. 124).

Jak wskazano w ChPL większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie [Galkanezumab ChPL].

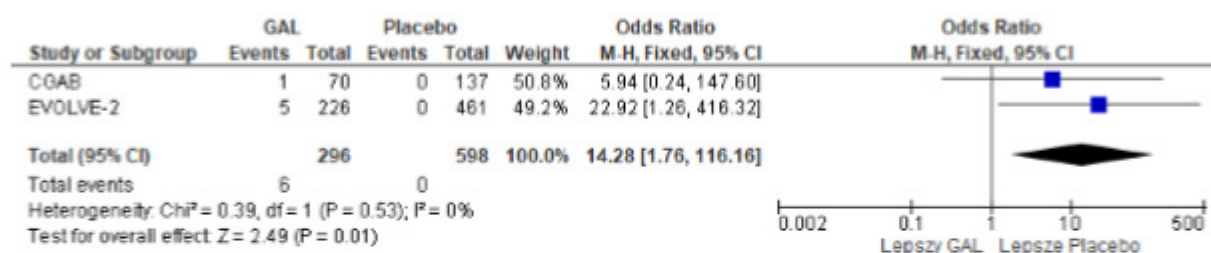
Tab. 124. Obrzęk w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Migrena epizodyczna						
GAL vs. placebo						
CGAB	3 miesiące	1/770 (1,4%)	0/137 (0,0%)	5,94 (0,24; 147,61), 0,2774	1,43 (-2,06; 4,92), 0,4227	70,00 NNH (20,32 NNH; 48,46 NNT)
EVOLVE-2	6 miesięcy	5/2226 (2,2%)	0/461 (0,0%)	22,92 (1,26; 416,34), 0,0343	2,21 (0,19; 4,23), 0,0320	45,20 NNH (23,61; 526,90) NNH
Metaanaliza (fixed ⁵)		6/296	0/598	14,28 (1,76; 116,16), 0,0129	2,03 (0,28; 3,78), 0,0232	49,31 NNH (26,46; 361,73) NNH

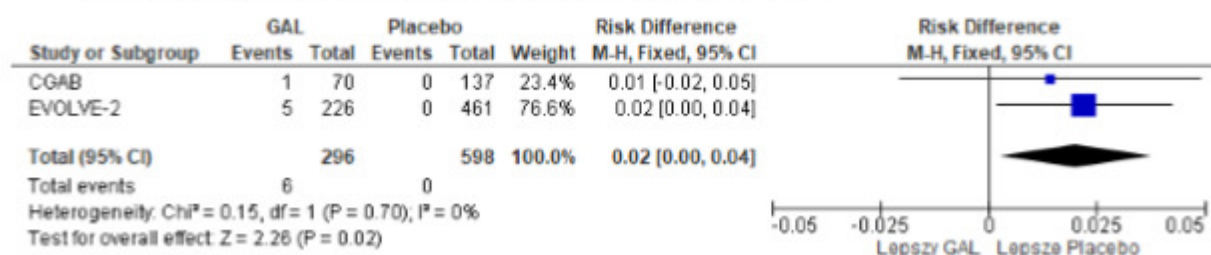
⁵ model efektów statycznych.

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Rys. 60. Obrzęk w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 61. Obrzęk w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



9.3 Populacja łączna

9.3.1 Rumień w miejscu podania

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu bezpieczeństwa (por. Tab. 125).

W Tab. 126. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (140 mg) i FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania rumienia w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi ERE lub FRE we wszystkich analizowanych dawkach.

Tab. 125. Rumień w miejscu podania.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	8/232 (3,4%)	6/230 (2,6%)	1,33 (0,46; 3,91), 0,5998	0,84 (-2,28; 3,96), 0,5983	119,11 NNH (25,23 NNH; 43,78 NNT)
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	16/285 (5,6%)	15/277 (5,4%)	1,04 (0,50; 2,14), 0,9178	0,20 (-3,58; 3,97), 0,9177	502,83 NNH (25,17 NNH; 27,97 NNT)
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	19/276 (6,9%)	15/277 (5,4%)	1,29 (0,64; 2,60), 0,4731	1,47 (-2,53; 5,47), 0,4720	68,08 NNH (18,27 NNH; 39,46 NNT)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 126. Rumień w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	1,28 (0,35; 4,66), 0,7094	0,64 (-4,26; 5,54), 0,7978
GAL vs. FRE 675 mg	1,03 (0,29; 3,71), 0,9627	-0,63 (-5,70; 4,44), 0,8077

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.2 Świąd w miejscu podania

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w wskazanym punkcie bezpieczeństwa (por. Tab. 127).

W Tab. 128. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w populacji łącznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu końcowego u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

Tab. 127. Świąd w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	3/232 (1,3%)	0/230 (0,0%)	7,03 (0,36; 136,88), 0,1979	1,29 (-0,38; 2,97), 0,1298	77,33 NNH (33,72 NNH; 263,29 NNT)
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	5/285 (1,8%)	3/277 (1,1%)	1,63 (0,39; 6,89), 0,5058	0,67 (-1,28; 2,62), 0,5002	148,95 NNH (38,12 NNH; 78,11 NNT)
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	3/276 (1,1%)	3/277 (1,1%)	1,00 (0,20; 5,02), 0,9964	0,00 (-1,72; 1,73), 0,9964	25484,00 NNH (57,78 NNH; 58,04 NNT)

CI – przedział ufności; ERE – Erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 128. Świąd w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	4,31 (0,16; 116,84), 0,3852	0,62 (-1,95; 3,19), 0,6364
GAL vs. FRE 675 mg	7,03 (0,24; 206,34), 0,2580	1,29 (-1,11; 3,69), 0,2930

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.3 Odczyn w miejscu podania

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej wynik dla różnicy ryzyka wskazuje na istotnie statystycznie częstsze występowanie odczynu w miejscu podania w grupie placebo niż w grupie GAL [RD=-2,61, 95% CI=(-4,82; -0,39)]. Z kolei wynik dla ilorazu szans w tym porównaniu nie uzyskał istotności statystycznej (por. Tab. 129).

Tab. 129. Odczyn w miejscu podania*.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	0/232 (0,0%)	6/230 (2,6%)	0,07 (0,00; 1,33), 0,0771	-2,61 (-4,82; -0,39), 0,0209	38,33 NNT (20,74; 253,23) NNT

* Większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miała łagodne lub umiarkowane nasilenie, a z powodu wystąpienia odczynu w miejscu wstrzyknięcia zrezygnowano z leczenia mniej niż 0,5% pacjentów otrzymujących GAL w badaniach III fazy. Większość przyпадków odczynu w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano w pierwszym dniu po iniekcji, a dolegliwości ustępowały średnio w ciągu 5 dni. U 86% pacjentów zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia zdarzenie to wystąpiło w ciągu jednej godziny po iniekcji i ustąpiło średnio w ciągu jednego dnia [Galkanezumab ChPL].

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.4 Ból w miejscu podania

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstości występowania bólu w miejscu podania (por. Tab. 130).

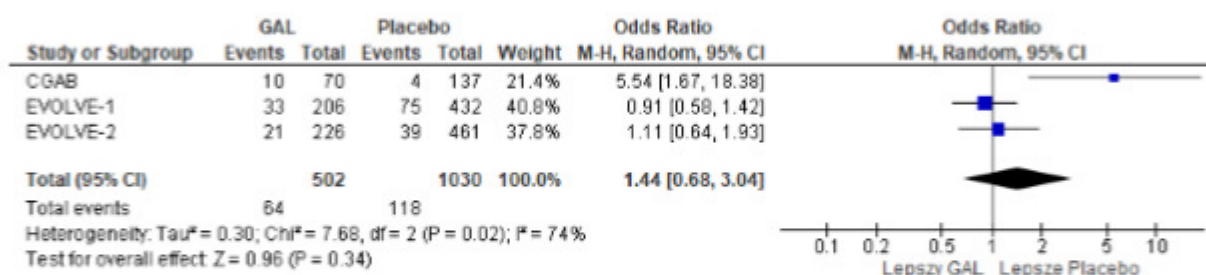
W Tab. 131. przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z ERE (70 i 140 mg) i FRE (225 mg i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi z ERE i FRE.

Tab. 130. Ból w miejscu podania.

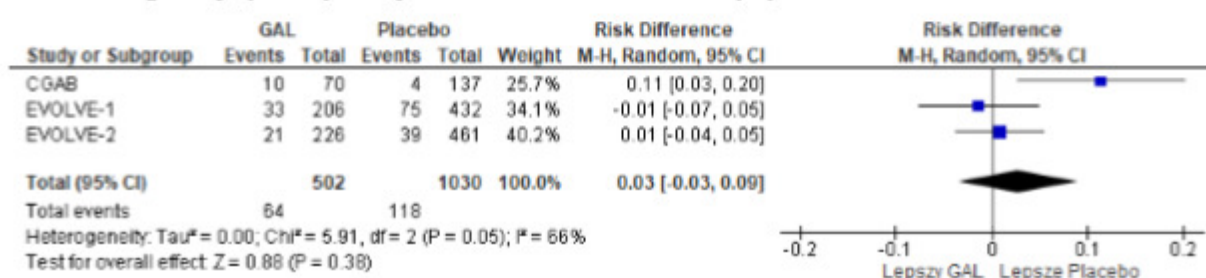
Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	5/232 (2,2%)	13/230 (5,7%)	0,37 (0,13; 1,05), 0,0613	-3,50 (-7,02; 0,02), 0,0516	28,60 NNT (4134,59 NNH; 14,25 NNT)
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	9/285 (3,2%)	8/277 (2,9%)	1,10 (0,42; 2,88), 0,8519	0,27 (-2,56; 3,10), 0,8518	370,63 NNH (32,25 NNH; 39,05 NNT)
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	11/276 (4,0%)	8/277 (2,9%)	1,40 (0,55; 3,52), 0,4805	1,10 (-1,94; 4,13), 0,4786	91,12 NNH (24,19 NNH; 51,59 NNT)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

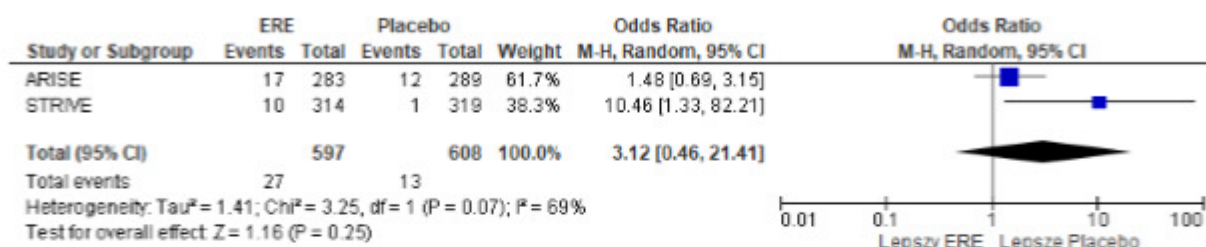
Rys. 62. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



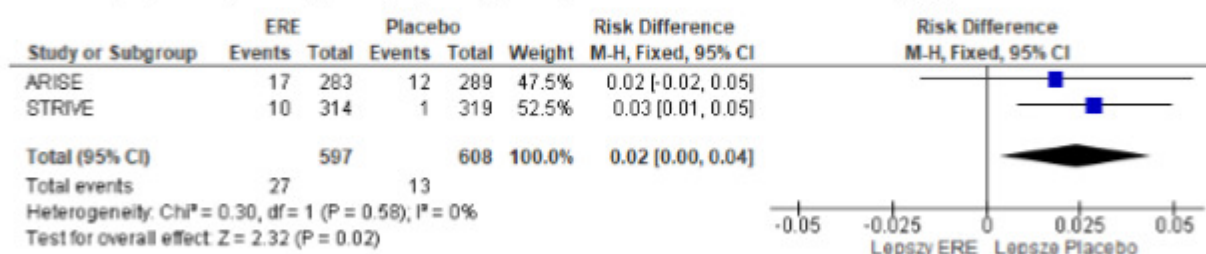
Rys. 63. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Rys. 64. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.



Rys. 65. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.



Tab. 131. Ból w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
GAL vs. FRE 225 mg	0,34 (0,08; 1,39), 0,1327	-3,77 (-8,29; 0,75), 0,1018
GAL vs. FRE 675 mg	0,26 (0,07; 1,07), 0,0620	-4,60 (-9,25; 0,05), 0,0524

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.5 Obrzęk w miejscu podania

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w zakresie wskazanego punktu bezpieczeństwa (por. Tab. 132).

Tab. 132. Obrządek w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	2/232 (0,9%)	0/230 (0,0%)	5,00 (0,24; 104,73), 0,2997	0,86 (-0,59; 2,31), 0,2447	116,00 NNH (43,21 NNH; 169,42 NNT)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.6 Stwardnienie w miejscu podania

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstości występowania stwardnienia w miejscu podania (por. Tab. 133).

W Tab. 134 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w populacji łącznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

Tab. 133. Stwardnienie w miejscu podania.

Badanie	Horizont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	1/232 (0,4%)	4/230 (1,7%)	0,24 (0,03; 2,21), 0,2094	-1,31 (-3,20; 0,58), 0,1745	76,45 NNT (172,41 NNH; 31,29 NNT)
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	13/285 (4,6%)	12/277 (4,3%)	1,06 (0,47; 2,36), 0,8952	0,23 (-3,18; 3,64), 0,8951	436,16 NNH (27,49 NNH; 31,46 NNT)
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	12/276 (4,3%)	12/277 (4,3%)	1,00 (0,44; 2,27), 0,9928	0,02 (-3,38; 3,41), 0,9928	6371,00 NNH (29,31 NNH; 29,58 NNT)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 134. Stwardnienie w miejscu podania – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	0,23 (0,02; 2,25), 0,2048	-1,54 (-5,44; 2,36), 0,4388
GAL vs. FRE 675 mg	0,24 (0,02; 2,40), 0,2241	-1,33 (-5,22; 2,56), 0,5023

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.7 Zaparcia

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstości występowania zaparć (por. Tab. 135).

W Tab. 136 przedstawiono wyniki przeprowadzonego porównania pośredniego GAL (120 mg) z FRE (225 i 675 mg). Oszacowane miary efektu – iloraz szans oraz różnica ryzyka w populacji łącznej wskazują na brak istotnych statystycznie różnic dla wskazanego punktu bezpieczeństwa u pacjentów stosujących GAL w porównaniu ze stosującymi FRE.

Tab. 135. Zaparcia.

Badanie	Horyzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	5/232 (2,2%)	5/230 (2,2%)	0,99 (0,28; 3,47), 0,9890	-0,02 (-2,67; 2,64), 0,9890	5336,00 NNT (37,95 NNH; 37,41 NNT)
FRE 225mg vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	1/285 (0,4%)	2/277 (0,7%)	0,48 (0,04; 5,37), 0,5546	-0,37 (-1,58; 0,84), 0,5479	269,44 NNT (119,13 NNH; 63,22 NNT)
FRE 675mg ^ vs. placebo						
Ferrari 2019	12 tygodni	7/276 (2,5%)	2/277 (0,7%)	3,58 (0,74; 17,38), 0,1139	1,81 (-0,29; 3,92), 0,0913	55,12 NNH (25,51 NNH; 342,86 NNT)

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

Tab. 136. Zaparcia – porównanie pośrednie.

Porównanie	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p
Populacja łączna		
GAL vs. FRE 225 mg	2,06 (0,13; 32,40), 0,6064	0,35 (-2,57; 3,27), 0,8141
GAL vs. FRE 675 mg	0,28 (0,04; 2,08), 0,2120	-1,83 (-5,22; 1,56), 0,2898

CI – przedział ufności; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

9.3.8 Pokrzywka

Wyniki badania CONQUER wskazują, iż w populacji łącznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic między GAL i placebo w częstości występowania pokrzywki (por. Tab. 137).

Tab. 137. Pokrzywka.

Badanie	Horzont, miesiące	Interwencja, n/N (%)	Komparator, n/N (%)	OR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT/NNH (95% CI)
Populacja łączna						
GAL vs. placebo						
CONQUER	3 miesiące	0/232 (0,0%)	1/230 (0,4%)	0,33 (0,01; 8,12), 0,4968	-0,43 (-1,63; 0,76), 0,4754	230,00 NNT (131,69 NNH; 61,39 NNT)

CI – przedział ufności; GAL – galkanezumab; n – liczba osób, u której wystąpił punkt końcowy; N – liczba badanych; NNT – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego korzystnego punktu końcowego; NNH – liczba osób, u których poddanie interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

10 Analiza wyników fazy przedłużonej

Po zakończeniu 3-miesięcznej fazy podwójnie zaślepionej w badaniu REGAIN następowal 9-miesięczna faza otwarta, w której pacjenci otrzymali GAL w dawkach: nasycającej 240 mg, w kolejnym miesiącu podtrzymującą dawkę 120 mg, po czym przez resztę badania otrzymywali 120 lub 240 mg leku na miesiąc. W badaniu oceniano zmianę w MHD, $\geq 50\%$ redukcję miesięcznej MHD oraz wynik MSQ RF-R, a także profil bezpieczeństwa. Wyniki badania fazy przedłużonej zaprezentowano w Tab. 138.

Tab. 138. Wyniki fazy przedłużonej po 6 i 12 miesiącach – REGAIN.

Parametr	GAL, 120 mg	GAL, 240 mg
Wyniki po 6 miesiącach		
Zmiana MHD (dni)	-8,89	-7,99
Redukcja MHD o $\geq 50\%$ (%)	44,5-45,6	
Zmiana wyniku MSQ R-FR	26,5-30,2	
Wyniki po 12 miesiącach		
Zmiana MHD (dni)	-8,89	-7,99
Redukcja MHD o $\geq 50\%$ (%)	53,3-56,9	
Zmiana wyniku MSQ R-FR	29,0-32,9	
Najczęstsze zdarzenia niepożądane ($\geq 5\%$)		
Zapalenie błony śluzowej nosa i gardła (%)	9,6	
Zakażenie górnych dróg oddechowych (%)	6,2	
Reakcja w miejscu wstrzyknięcia (%)	5,9%	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego (%)	4,5	
Przerwanie leczenia z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z miejscem podania (%)	0,4	

GAL – galkanezumab, MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MSQ RF-R – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny.

Ostateczne wyniki fazy przedłużonej potwierdziły, że GAL jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w profilaktyce przewlekłej migreny. GAL miał korzystny profil bezpieczeństwa po 12 miesiącach leczenia dawkami 120 lub 240 mg/miesiąc. Nie zidentyfikowano również znaczących klinicznie zmian w żadnym z punktów bezpieczeństwa.

11 Ograniczenia

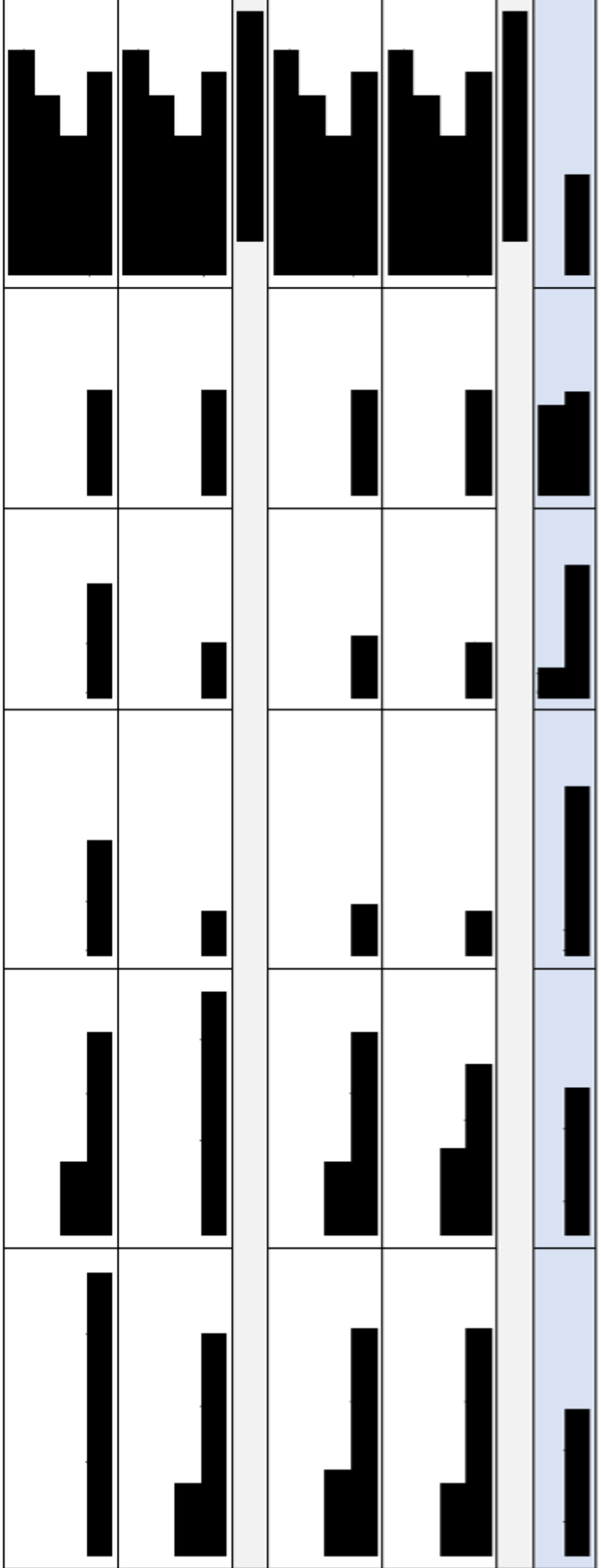
Jednym z ograniczeń analizy jest brak badań porównujących bezpośrednio przedmiotową interwencję z komparatorami dodatkowymi – ERE i FRE. Wyniki przeprowadzonego przeglądu badań zarejestrowanych w bazach *ClinicalTrials.gov* oraz *ClinicalTrialsRegister.eu* nie wykazały także, aby w najbliższej przyszłości pojawiły się takie dane (nie odnaleziono żadnego trwającego aktualnie badania, w którym GAL porównywano by z ERE lub FRE). Opracowanie wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa w porównaniach z komparatorami dodatkowymi możliwe było zatem wyłącznie w oparciu o wyniki porównań pośrednich. Jednocześnie podstawowym komparatorem dla GAL w niniejszej analizie jest placebo, dla którego wykonano porównanie bezpośrednie, dlatego wspomniane ograniczenie nie ma znaczącego wpływu na wyniki analizy.

Niniejszy wniosek zakłada refundację GAL w populacji [REDACTED]. Przeglądy badań dla wnioskowanej interwencji oraz dla komparatorów dodatkowych nie zostały ograniczone do populacji pacjentów [REDACTED], jednak jak wskazują charakterystyki wejściowe pacjentów w każdym z włączonych badań przynajmniej część pacjentów doświadczyła [REDACTED] (CGAB, EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN). Dodatkowo w wyniku przeszukiwań baz danych oraz przeglądarki internetowej odnaleziono cztery badania dla GAL (CONQUER, Ruff 2019d, Ruff 2019e, oraz Ailani 2018), gdzie raportowano wyniki właściwe wyłącznie dla pacjentów [REDACTED].

Jeśli było to możliwe, przeprowadzono również porównania pośrednie dotyczące skuteczności klinicznej (por. rozdz. 7.1.), [REDACTED].

W [REDACTED] populacji pacjentów [REDACTED] w migrenie [REDACTED] dla GAL potwierdzono skuteczność wykazaną w populacji [REDACTED] (por. Tab. 139.), a nawet punktowo wykazano większą skuteczność niż w populacji [REDACTED], np. w zakresie zmiany liczby MHD lub MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy. W związku z tym w kontekście rozważań o skuteczności jak i bezpieczeństwie GAL np. dla dodatkowych punktów dla których nie raportowano wyników [REDACTED].

[REDACTED] w celu uzyskania pełnego obrazu skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej interwencji.



Badania włączone do analizy skuteczności klinicznej wykonano w krótkim okresie obserwacji (3 miesiące w przypadku większości badań). Brakuje danych RWE dotyczących utrzymywania się efektu leczniczego GAL po zakończeniu stosowania z innych powodów niż brak skuteczności. Jednak dostępne badania fazy przedłużonej oraz włączone w analizie skuteczności praktycznej badania obserwacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GAL w warunkach realnych pozwalają wnioskować o pozytywnym, długoterminowym wpływie badanej interwencji na życie pacjentów. Wyniki 9-miesięcznej fazy przedłużonej badania REGAIN potwierdziły, że GAL jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w profilaktyce przewlekłej migreny. Zgodnie ze stanowiskiem NICE dane te wskazują na trwałość efektu i odpowiedzi do jednego roku stosowania GAL i brak oznak zanikania efektu działania leczenia. Ponadto po zakończeniu badań EVOLVE-1, EVOLVE-2 oraz REGAIN następował okres wypłukiwania, gdzie wykazano, że korzyść z leczenia utrzymuje się do 5. miesięcy po ostatniej dawce GAL, co pokazuje, że pacjenci mogą nadal otrzymywać korzyści długo po zaprzestaniu leczenia [NICE 2020].

Również w badaniach skuteczności praktycznej dowiedziono, że GAL powoduje obniżenie średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości początkowej.

12 Dyskusja

12.1 Dostępne dane i wykorzystane metody

Celem raportu była ocena skuteczności eksperymentalnej i praktycznej oraz bezpieczeństwa stosowania Emgality (galkanezumabu) w profilaktyce migreny u dorosłych, ██████████

██████████ Analiza objęła również pacjentów z różną liczbą niepowodzeń wcześniejszych terapii profilaktycznych.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa w bazach medycznych: MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library oraz na stronach wybranych agencji HTA, korzystano również z referencji odnalezionych doniesień i wyszukiwarek internetowych. Poszukiwano badań spełniających predefiniowane kryteria. Skuteczność i bezpieczeństwo GAL oceniono na tle placebo oraz, jeśli było to możliwe, przeprowadzono porównanie pośrednie (ze względu na brak bezpośrednich dowodów klinicznych) z terapią ERE w dawkach 70 mg i 140 mg oraz FRE w dawkach 225 mg i 675 mg. Ryzyko błędu systematycznego we wszystkich randomizowanych badaniach klinicznych włączonych do analizy oceniono na niskie przy pomocy kwestionariusza Cochrane. Badania obserwacyjne – Alex 2020 i GARLIT oceniono na wysoką jakość (8 pkt. wg skali NOS). Jakość włączonych przeglądów systematycznych oceniono z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Porównania pośrednie przeprowadzono metodą Buchera.

Do dnia 31.07.2020 r. (w przypadku badań związanych z przedmiotową interwencją) i do dnia 18.09.2020 r. (w przypadku badań związanych z komparatorami) w toku przeszukiwań baz danych oraz wyszukiwarek internetowych (8.11.2021) odnaleziono i włączono:

- 5 badań RCT (38 publikacji) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa dotyczących porównania GAL vs. placebo:
 - badanie CGAB;
 - badanie CONQUER;
 - badanie EVOLVE-1;
 - badanie EVOLVE-2;
 - badanie REGAIN;
- 3 badania (4 publikacje¹⁴) post-hoc dotyczące subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem leczenia profilaktycznego w historii:
 - Ailani 2018;
 - Ruff 2019d;
 - Ruff 2019e.

¹⁴ w publikacji Dell’Agnello 2018 ponownie raportowano wyniki zaprezentowane w publikacjach Ruff 2019d i Ruff 2019e.

- 5 badań RCT (11 publikacji) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa dotyczących porównania ERE vs. placebo:
 - badanie ARISE;
 - badanie LIBERTY;
 - badanie Sun 2016;
 - badanie STRIVE;
 - badanie Tepper 2017a, Ashina 2018;
- 5 badań RCT (9 publikacji) włączonych do analizy skuteczności eksperymentalnej i bezpieczeństwa dotyczących porównania FRE vs. placebo:
 - badanie Bigal 2015;
 - badanie Bigal 2015b;
 - badanie FOCUS;
 - badanie Dodick 2018a;
 - badanie Silberstein 2017;
- 2 badania obserwacyjne (2 publikacje) włączone do analizy skuteczności praktycznej:
 - badanie Alex 2020;
 - badanie GARLIT.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano łącznie dziewięć przeglądów systematycznych (opisanych w dziewięciu publikacjach) oraz dwa raporty HTA.

Włączone badania RCT, na podstawie których przeprowadzono analizę skuteczności eksperymentalnej obejmowały populację [REDACTED]

[REDACTED] Jeśli to było możliwe, przeprowadzono również porównania pośrednie z komparatorami dodatkowymi: ERE oraz FRE. Dodatkowo w celu pokazania szerszego kontekstu klinicznego, dzięki dostępnym dowodom naukowym, przedstawiono również analizę w populacji [REDACTED]

Należy zauważyć, iż wyniki osiągnięte w analizie dla pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem terapii zapobiegawczej w historii wykazały, że korzyść ze stosowania GAL była przeważnie większa w grupie pacjentów z ≥ 3 niepowodzeniami niż w przypadku pacjentów z ≥ 1 niepowodzeniem w zakresie analizowanych punktów końcowych [REDACTED]

W zakresie efektywności GAL był skuteczny w przypadku większości punktów końcowych objętych analizą, w każdej z badanych populacji. Leczenie wykazywało szybki początek działania, zaś zmniejszenie liczby MHD było wyraźnie zauważalne w ciągu pierwszego miesiąca leczenia w stosunku do placebo i utrzymywało się w czasie.

Jednym z punktów końcowych uwzględnionych w badaniach była liczba dnia z MHD, w których pacjenci stosowali doraźne leki na ból głowy w celu szybkiego zmniejszenia tych dolegliwości. Należy zauważyć, iż u niektórych osób leki te z czasem wykazują coraz mniejszą skuteczność, przez co pacjenci mogą być zmuszeni do zwiększania dawek lub częstotliwości przyjmowania leków w celu osiągnięcia tego samego efektu. Chociaż stosowanie leków doraźnych jest właściwe w kontekście terapeutycznym, ich nadużywanie naraża pacjentów na zwiększone ryzyko występowania bólu głowy związanego z nadużywaniem leków lub progresji i pogłębienia choroby. Dane z badań EVOLVE-1, EVOLVE-2 oraz CONQUER wykazały, że pacjenci z migreną epizodyczną otrzymujący leczenie GAL rzadziej stosowali doraźne leki w celu opanowania migrenowych bólów głowy niż przyjmujący placebo. Zatem GAL może zapobiegać nadużywaniu doraźnych leków przeciwbólowych u pacjentów, co jednocześnie może prowadzić do poprawy wyników klinicznych. Jak podkreślono w publikacji Okonkwo 2021, redukcja użycia doraźnych leków przeciwbólowych świadczy o istotności klinicznej stosowania GAL.

W uwzględnionych w analizie badaniach HRQoL mierzono przy zastosowaniu kwestionariusza dotyczącego migreny – MSQ. Pacjenci leczeni GAL doświadczyli klinicznie znaczącej poprawy jakości życia, z istotną poprawą w stosunku do wartości wyjściowych w skali MSQ RF-R w ciągu ostatnich 3 miesięcy (miesiące 4-6) w badaniach EVOLVE-1 i EVOLVE-2 oraz w 3. miesiącu w REGAIN oraz CONQUER.

Warto zauważyć, iż wyniki w zakresie MIDAS dla pacjentów przyjmujących GAL osiągnęły istotność kliniczną w każdej z badanych populacji pacjentów (migrena przewlekła, epizodyczna oraz łącznie) zgodnie ze stanowiskiem *American Headache Society*, wg którego w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS, odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów o 30% od wartości wyjściowej u osób z wynikiem początkowym powyżej 20 punktów [AHS 2018].

Poza korzyściami klinicznymi wynikającymi ze stosowania leczenia z zastosowaniem GAL wyniki badań EVOLVE-1, EVOLVE-2, CONQUER i REGAIN wykazały, że GAL był dobrze tolerowany przez pacjentów z migreną, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia związane z leczeniem miały przeważnie łagodne (świad) lub od łagodnego po umiarkowane nasilenie (zaparcia, zawroty głowy), wykazywały charakter przejściowy i całkowicie ustępowały. Dodatkowo żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu ich występowania [Bangs 2020].

Zgodnie z ChPL produktu jednym z najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w przypadku stosowania GAL jest ból lub odczyn w miejscu podania. Jednak wyniki badań klinicznych wykazały, iż większość reakcji związanych z miejscem wstrzyknięcia miało łagodne lub umiarkowane nasilenie, a z powodu wystąpienia odczynu rezygnowało z leczenia mniej niż 0,5% pacjentów otrzymujących GAL. Większość przypadków odczynu w miejscu wstrzyknięcia zgłaszano w pierwszym dniu po iniekcji, a dolegliwości ustępowały średnio w ciągu pięciu dni. U 86% pacjentów zgłaszających ból w miejscu wstrzyknięcia zdarzenie to wystąpiło w ciągu godziny po iniekcji i ustąpiło średnio w ciągu jednego dnia [galkanezumab ChPL].

Dodatkowo zgodnie z publikacją Bangs 2020 częstość występowania bólu w miejscu podania była podobna między wspomnianymi badaniami w zakresie grup terapeutycznych oraz między pacjentami stosującymi GAL. Dłuższa ekspozycja na GAL nie zwiększała częstości

występowania bólu w miejscu podania. Wśród pacjentów zgłaszających ból w miejscu podania, niezależnie od grupy, zdarzenia występowały przeważnie w ciągu godziny od podania (84,9%), miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i ustępowały w czasie krótszym niż trzy dni (GAL 120 mg – 2,8 dnia, GAL 240 mg – 2,7 dnia, placebo – 2 dni). Dodatkowo nie raportowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z miejscami podania [Bangs 2020].

13 Wyniki

13.1.1 Analiza skuteczności eksperymentalnej

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim GAL w dawce 120 mg z placebo (badania CGAB, CONQUER, EVOLVE-1, EVOLVE-2 i REGAIN) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego produktu leczniczego z komparatorami dodatkowymi: ERE w dawkach 70 mg i 140 mg oraz FRE w dawkach 225 mg i 675 mg. Dodatkowo analizę przeprowadzono osobno dla populacji z migreną przewlekłą, epizodyczną i łącznej, jak również z podziałem na liczbę niepowodzeń wcześniejszych terapii profilaktycznych.

13.1.1.1 Populacja z określoną liczbą niepowodzeń leczenia profilaktycznego

W badaniu CONQUER dostępne były wyniki dla subpopulacji z ≥ 3 niepowodzeniami wcześniejszego leczenia zapobiegawczego w populacji z migreną przewlekłą oraz z 2, 3 oraz 4 niepowodzeniami wcześniejszego leczenia zapobiegawczego w populacji łącznej. Z kolei w badaniach post-hoc prezentowano wyniki z podziałem na subpopulacje z jednym niepowodzeniem w populacji łącznej (Ailani 2018) oraz z ≥ 1 , ≥ 2 i ≥ 3 niepowodzeniami w populacjach z migreną przewlekłą (Ruff 2019d) oraz z migreną epizodyczną (Ruff 2019e).

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania GAL w dawce 120 mg z placebo w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu):

- W populacji z migreną przewlekłą (≥ 3 niepowodzeń) w zakresie:
 - zmiany wartości MHD,
 - zmiany wartości MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe,
 - redukcji wartości MHD o $\geq 30\%$,
 - redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
 - redukcji wartości MHD o $\geq 75\%$ (dla miary OR),
 - zmiany jakości życia ocenianej w skali MSQ.
- W populacji z migreną przewlekłą (≥ 1 i ≥ 2 niepowodzeń) w zakresie:
 - Zmiany wartości MHD,
 - zmiany wartości MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe,
 - redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
 - zmiany wyniku MSQ RF-R.
- W populacji łącznej pacjentów (1-4 niepowodzenia leczenia zapobiegawczego) w zakresie:
 - zmiany wartości MHD,

- W populacji z migreną epizodyczną (≥ 1 i ≥ 2 niepowodzeń) w zakresie:
 - zmiany wartości MHD,
 - redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
 - redukcji wartości MHD o $\geq 75\%$.

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania GAL w dawce 120 mg z FRE 225 mg w subpopulacji pacjentów po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych wykazano statystycznie istotną przewagę GAL dla punktu końcowego:

- zmniejszenie liczby MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy.

13.1.1.2 Populacja pacjentów bez względu na liczbę wcześniejszych niepowodzeń leczenia profilaktycznego

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania GAL w dawce 120 mg z placebo wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu):

- We wszystkich badanych populacjach w zakresie:
 - Zmiany wartości MHD,
 - Zmiany wartości MHD, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe,
 - Zmiany liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe,
 - Redukcji MHD o $\geq 75\%$,
 - Zmiany wyniku w kwestionariuszu MIDAS.
- Dodatkowo w populacji łącznej w zakresie:
 - Redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
 - Redukcji wartości MHD o 100%,
- W populacji z migreną epizodyczną w zakresie:
 - Redukcji wartości MHD o 100%,
 - Liczby ataków migreny,
 - Zmiany liczby dni z migreną oraz z prawdopodobną migreną łącznie,
 - Zmiany wyniku MSQ RF-R,
 - Zmiany wyniku PGI-S.
- W populacji z migreną przewlekłą:
 - Redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
 - Zmiany wyniku MSQ RF-R,
 - Zmiany wyniku MSQ RF-P,
 - Zmiany wyniku MSQ-EF,

- Zmiany liczby godzin z migrenowym bólem głowy w miesiącu,
- Zmiany liczby godzin z bólem głowy w miesiącu.

Jedynie w zakresie oceny w skali HIT-6 dla populacji z migreną epizodyczną nie otrzymano istotnych statystycznie wyników.

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania pośredniego GAL w dawce 120 mg z ERE w dawce 70 mg wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- W populacji z migreną epizodyczną w zakresie:
 - Zmiany wartości MHD, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe,
 - Redukcji wartości MHD o $\geq 50\%$,
 - Zmiany liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne leki na ból głowy.

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania pośredniego GAL w dawce 120 mg z ERE w dawce 140 mg wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu) w zakresie:

- W populacji z migreną epizodyczną w zakresie:
 - Redukcji wartości MHD o $\geq 75\%$,

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania pośredniego GAL w dawce 120 mg z FRE w dawce 225 mg wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu):

- W populacji z migreną epizodyczną i przewlekłą w zakresie:
 - Zmiany liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe.
- W populacji z migreną przewlekłą w zakresie:
 - Zmiany liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne leki na ból głowy,

a także istotnie statystycznie lepszy wynik dla wnioskowanej interwencji dla miary bezwzględnej w zakresie redukcji MHD o 100% w populacji łącznej.

W analizie skuteczności eksperymentalnej porównania pośredniego GAL w dawce 120 mg z FRE w dawce 675 mg wykazano statystycznie istotną przewagę GAL (zarówno dla względnej, jak i bezwzględnej miary efektu):

- W populacji z migreną epizodyczną w zakresie:
 - Zmiany liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe,
- W populacji z migreną przewlekłą w zakresie:
 - Zmiany liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne leki na ból głowy,

a także istotnie statystycznie lepszy wynik dla wnioskowanej interwencji dla miary bezwzględnej w zakresie redukcji MHD o 100% w populacji łącznej.

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować o skuteczności GAL w stosunku do placebo, a także do ERE i FRE w zakresie niektórych punktów końcowych. Najważniejsze wyniki analizy skuteczności eksperymentalnej przedstawiono syntetycznie poniżej (Tab. 140).

Tab. 140. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla GAL.

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Populacja z niepowodzeniem leczenia		
Populacja z migreną przewlekłą z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii		
MHD, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. placebo	LSM=-5,14, SE=1,30, $p \leq 0,001$
MHD, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. placebo	LSM=-5,25, 95% CI=(-7,67; -2,83)
MHD	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-2,75, 95% CI=(-5,74; 0,24)
MHD	GAL vs. ERE 140 mg	LSM=-1,15, 95% CI=(-4,14; 1,84)
MHD	GAL vs. FRE 225 mg (3)	LSM=-2,15, 95% CI=(-5,08; 0,78)
MHD	GAL vs. FRE 225 mg (4)	LSM=-2,05, 95% CI=(-5,23; 1,13)
MHD	GAL vs. FRE 675 mg (3)	LSM=-1,95, 95% CI=(-4,91; 1,01)
MHD	GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (4)	LSM=-2,45, 95% CI=(-5,60; 0,70)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. placebo	LSM=-6,2, 95% CI=(-9,11; -3,29)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. placebo	LSM=-5,23, 95% CI=(-7,62; -2,84)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 225 mg (3)	LSM=-3,20, 95% CI=(-6,33; -0,07)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 225 mg (4)	LSM=-1,00, 95% CI=(-4,45; 2,45)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 675 mg (3)	LSM=-3,00, 95% CI=(-6,14; 0,14)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 675 mg (4)	LSM=-1,40, 95% CI=(-4,93; 2,13)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 225 mg (3)	LSM=-2,23, 95% CI=(-4,88; 0,42)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 225 mg (4)	LSM=-0,03, 95% CI=(-3,06; 3,00)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 675 mg (3)	LSM=-2,03, 95% CI=(-4,70; 0,64)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 675 mg (4)	LSM=-0,43, 95% CI=(-3,54; 2,68)
Redukcja MHD o $\geq 30\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. placebo	OR=5,5, 95% CI=(2,4; 12,7) RD=37,70, 95% CI=(18,50; 56,90)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. placebo	OR=7,8, 95% CI=(2,4; 24,8) RD=33,10, 95% CI (16,00; 50,20)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. placebo	OR=6,32, 95% CI=(2,14; 18,62) RD=23,00, 95% CI=(7,46; 38,54),
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. ERE 70 mg	OR=2,64, 95% CI=(0,66; 10,55) RD=13,56, 95% CI=(-8,24; 35,36)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. ERE 140 mg	OR=2,25, 95% CI=(0,57; 8,99) RD=9,94, 95% CI=(-12,04; 31,92)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 225 mg (3)	OR=1,48, 95% CI=(0,32; 6,94), RD=13,69, 95% CI=(-6,15; 33,53)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 225 mg (4)	OR=1,84, 95% CI=(0,31; 10,97), RD=18,66, 95% CI=(-2,61; 39,93)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 675 mg (3)	OR=1,76, 95% CI=(0,37; 8,40), RD=16,84, 95% CI=(-3,10; 36,78)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. FRE 675 mg (4)	OR=1,74, 95% CI=(0,29; 10,46), RD=17,82, 95% CI=(-3,67; 39,31)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. ERE 70 mg (≥ 3)	OR=2,14, 95% CI= (0,57; 7,95), RD=3,46, 95% CI= (-17,14; 24,06)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. ERE 140 mg (≥ 3)	OR=1,83, 95% CI=(0,49; 6,78), RD=-0,16, 95% CI=(-20,95; 20,63)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 225 mg (3)	OR=1,20, 95% CI=(0,27; 5,27), RD=3,59, 95% CI=(-14,92; 22,10)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL vs. FRE 225 mg (4)	OR=1,49, 95% CI=(0,26; 8,41), RD=8,56, 95% CI=(-11,48; 28,60)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (3)	OR=1,43, 95% CI=(0,32; 6,39), RD=6,74, 95% CI=(-11,88; 25,36)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$, REGAIN (Ruff 2019d)	GAL (≥ 3) vs. FRE 675 mg (4)	OR=1,41, 95% CI= (0,25; 8,02), RD=7,72, 95% CI=(-12,55; 27,99)
Redukcja MHD o $\geq 75\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. placebo	OR=5,8, 95% CI=(1,1; 29,6) RD=10,70, 95% CI=(-0,64; 22,04)
Redukcja MHD o $\geq 75\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)	GAL vs. ERE 70 mg	OR=1,81, (0,23; 14,25), RD=2,70, (-11,66; 17,06)

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik
Redukcja MHD o $\geq 75\%$, CONQUER (Okonkwo 2021)		GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,83 (0,11; 6,21), RD=-8,25 (-24,03; 7,53)
MSQ całkowity, CONQUER (Okonkwo 2021)		GAL vs. placebo	LSM=18,7, 95% CI=(9,68; 27,72)
MSQ RF-R, CONQUER (Okonkwo 2021)		GAL vs. placebo	LSM=20,5, 95% CI=(11,61; 29,39)
MSQ RF-R, REGAIN (Ruff 2019d)		GAL vs. placebo	LSM=10,00, 95% CI=(0,79; 19,21)
Populacja łączna			
MHD	1 niepowodzenie	GAL vs. placebo	LSM=-3,04, 95% CI=(-5,33; -0,74)
	2 niepowodzenia		LSM=-1,90, 95% CI=(-2,90; -1,00)
	3 niepowodzenia		LSM=-4,10, 95% CI=(-5,80; -2,40)
	4 niepowodzenia		LSM=-6,20, 95% CI=(-9,50; -2,80)
Migrena epizodyczna			
MHD	≥ 1 niepowodzenia	GAL vs. placebo	LSM=-2,74, 95% CI= (-3,52; -1,96)
	≥ 2 niepowodzeń		LSM=-2,60, 95% CI= (-1,25; -3,95)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$	≥ 1 niepowodzenia	GAL vs. placebo	OR=3,56, 95% CI= (2,24; 5,66) RD=29,74, 95% CI= (19,28; 40,20)
	≥ 2 niepowodzeń		OR=3,94, 95% CI= (1,88; 8,26) RD=30,72, 95% CI= (14,55; 46,89)
Redukcja MHD o $\geq 75\%$	≥ 1 niepowodzenia		OR=3,86, 95% CI= (2,21; 6,74) RD=21,87, 95% CI= (12,61; 31,12)
	≥ 2 niepowodzeń		OR=5,13, 95% CI= (2,02; 13,00), RD=24,44, 95% CI= (10,23; 38,66)
Migrena przewlekła			
MHD	≥ 1 niepowodzenia	GAL vs. placebo	LSM=-3,50, 95% CI= (-4,64; -2,36)
	≥ 2 niepowodzeń		LSM=-4,35, 95% CI= (-5,72; -2,98)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy	≥ 1 niepowodzenia	GAL vs. placebo	LSM=-3,66, 95% CI= (-4,74; -2,58)
	≥ 2 niepowodzeń		LSM=-4,46, 95% CI= (-5,81; -3,11)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$	≥ 1 niepowodzenia	GAL vs. placebo	OR=3,61, 95% CI= (2,14; 6,09) RD=20,23, 95% CI= (11,43; 29,03)
	≥ 2 niepowodzeń		OR=4,07, 95% CI= (1,97; 8,38) RD=19,97, 95% CI= (8,63; 31,31)
Redukcja MHD o $\geq 75\%$	≥ 1 niepowodzenia	GAL vs. placebo	OR=2,56, 95% CI= (0,96; 6,79) RD=4,10, 95% CI= (-0,68; 8,87)

Punkt końcowy		Porównanie	Wynik
	≥2 niepowodzeń		OR=3,17, 95% CI= (0,83; 12,17) RD=4,65, 95% CI= (-1,63; 10,93)
MSQ RF-R	≥1 niepowodzenia		LSM=7,99, 95% CI= (3,68; 12,30)
	≥2 niepowodzeń		LSM=8,45, 95% CI= (2,59; 14,31)
Populacja z częściowym niepowodzeniem leczenia*			
Populacja łączna			
MHD	GAL vs. placebo		LSM=-3,10, 95% CI=(-3,90; -2,30)
	GAL vs. FRE 225 mg		LSM=-0,40, 95% CI=(-0,66; 1,46)
	GAL vs. FRE 675 mg		LSM=0,00, 95% CI=(-1,06; 1,06)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy	GAL vs. placebo		LSM=-3,30, 95% CI=(-4,05; -2,55),
Liczba dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe	GAL vs. placebo		LSM=-3,40, 95% CI=(-4,14; -2,66)
	GAL vs. FRE 225 mg		LSM=-0,10, 95% CI=(-1,08; 0,88)
	GAL vs. FRE 675 mg		LSM=-0,30, 95% CI=(-1,32; 0,72)
Redukcja MHD o ≥50%	GAL vs. placebo		OR=3,85, 95%CI=(2,43; 6,12) RD=24,02, 95%CI=(16,39; 31,66)
	GAL vs. FRE 225 mg		OR=0,70, 95% CI=(0,36; 1,36) RD=-1,62, 95% CI=(-11,61; 8,37)
	GAL vs. FRE 675 mg		OR=0,69, 95% CI=(0,35; 1,36) RD=-1,77, 95% CI=(-11,80; 8,26)
Redukcja MHD o ≥75%	GAL vs. placebo		OR=4,77, 95% CI=(2,15; 10,54) RD=11,18, 95% CI=(6,05; 16,31)
	GAL vs. FRE 225 mg		OR=0,75, 95% CI=(0,23; 2,44) RD=0,97, 95% CI=(-5,66; 7,60)
	GAL vs. FRE 675 mg		OR=1,16, 95% CI=(0,34; 3,89) RD=5,00, 95% CI=(-1,32; 11,32)
Redukcja MHD o 100%	GAL vs. placebo		OR=23,93, 95% CI=(1,40; 408,62) RD=4,74, 95% CI=(1,90; 7,59)
	GAL vs. FRE 225 mg		OR=2,67, 95% CI=(0,05; 157,33) RD=3,33, 95% CI=(0,10; 6,56)
	GAL vs. FRE 675 mg		OR=b.d. RD=4,74, 95% CI=(1,81; 7,67)
MSQ RF-R	GAL vs. placebo		LSM= 12,50, 95% CI=(9,17; 15,83)
MIDAS	GAL vs. placebo		LSM=-17,80, 95% CI=(-25,60; -10,00)
	GAL vs. FRE 225 mg		LSM=-0,10, 95% CI=(-10,42; 10,22)
	GAL vs. FRE 675 mg		LSM=-5,10, 95% CI=(-15,42; 5,22)
Migrena epizodyczna			
MHD	GAL vs. placebo		LSM=-1,84, 95% CI=(-2,43; -1,26)
	GAL vs. ERE 70 mg		LSM=-0,60, 95% CI=(-1,28; 0,08)
	GAL vs. ERE 140 mg		LSM=0,02, 95% CI=(-0,70; 0,74)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=0,20, 95% CI=(-1,19; 1,59)
	GAL vs. FRE 675 mg	LSM=0,27, 95% CI=(-0,99; 1,53)
MHD, w których stosowano doraźne leki na ból głowy	GAL vs. placebo	LSM=-2,05, 95% CI=(-2,60; -1,51)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-1,25, 95% CI=(-1,84; -0,66)
	GAL vs. ERE 140 mg	LSM=-0,58, 95% CI=(-1,20; 0,04)
Liczba dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych	GAL vs. placebo	LSM=-3,00, 95% CI=(-3,80; -2,20)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-1,90, 95% CI=(-3,07; -0,73), 0,0025
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=-1,52, 95% CI=(-2,48; -0,56)
	GAL vs. FRE 675 mg	LSM=-1,61, 95% CI=(-2,57; -0,65)
Liczba ataków migreny	GAL vs. placebo	LSM=-0,80, 95% CI=(-1,37; -0,23)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-0,40, 95% CI=(-1,16; 0,36)
Liczba dni z migreną oraz z prawdopodobną migreną łącznie	GAL vs. placebo	LSM=-1,90, 95% CI=(-2,90; -0,90)
Liczba dni z prawdopodobną migreną	GAL vs. placebo	LSM=-0,40, 95% CI=(-0,83; 0,03)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$	GAL vs. placebo	OR=2,62, 95%CI=(2,13; 3,22) RD=22,57, 95%CI=(17,93; 27,20)
	GAL vs. ERE 70 mg	OR=1,41, 95%CI=(1,04; 1,90) RD=8,48, 95%CI=(1,74; 15,22)
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,95, 95%CI=(0,66; 1,36) RD=1,06, 95%CI=(-6,54; 8,66)
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,11, 95%CI=(0,74; 1,66) RD=2,77, 95%CI=(-6,26; 11,80)
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,27, 95%CI=(0,85; 1,90) RD=6,06, 95%CI=(-2,94; 15,06)
Redukcja MHD o $\geq 75\%$	GAL vs. placebo	OR=2,64, 95% CI=(2,06; 3,39) RD=16,79, 95% CI=(12,39; 21,20)
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,83, 95% CI=(0,28; 2,46) RD=9,06, 95% CI=(1,00; 17,12)
Redukcja MHD o 100%	GAL vs. placebo	OR=2,53, 95% CI=(1,82; 3,52) RD=8,11, 95% CI=(5,06; 11,17)
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,15, 95% CI=(0,01; 2,75) RD=2,23, 95% CI=(-3,18; 7,64)
MSQ RF-R	GAL vs. placebo	LSM=8,75, 95% CI=(6,91; 10,60)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=4,71, 95% CI=(0,71; 8,71)
HIT-6	GAL vs. placebo	LSM=-2,70, 95% CI=(-5,43; 0,03)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-3,41 (-7,64; 0,82)
PGI-S	GAL vs. placebo	LSM= -0,30, 95% CI=(-0,44; -0,16)
MIDAS	GAL vs. placebo	LSM=-9,21, 95% CI=(-13,54; -4,88)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-3,91, 95% CI=(-10,99; 3,17)
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=-0,70, 95% CI=(-7,86; 6,47)
	GAL vs. FRE 675 mg	LSM=-3,71, 95% CI=(-9,88; 2,46)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
Migrena przewlekła		
MHD	GAL vs. placebo	LSM=-2,83, 95% CI=(-4,48; -1,18)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-0,43, 95% CI=(-2,39; 1,53)
	GAL vs. ERE 140 mg	LSM=-0,43, 95% CI=(-2,39; 1,53)
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=-1,04, 95% CI=(-2,84; 0,76)
	GAL vs. FRE 675 mg	LSM=-1,13, 95% CI=(-2,96; 0,70)
MHD, w których stosowano dorażne leki na ból głowy	GAL vs. placebo	LSM=-3,13, 95% CI=(-4,58; -1,68)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-1,23, 95% CI=(-2,86; 0,40)
	GAL vs. ERE 140 mg	LSM=-0,63, 95% CI=(-2,26; 1,00)
Liczba dni, w których stosowano dorażne leki na ból głowy	GAL vs. placebo	LSM=-3,80, 95% CI=(-5,30; -2,40)
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=-1,90, 95% CI=(-3,45; -0,35)
	GAL vs. FRE 675 mg	LSM=-1,90, 95% CI=(-3,47; -0,33)
Liczba dni z bólem głowy	GAL vs. placebo	LSM=-1,80, 95% CI=(-2,70; -1,00)
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=0,27, 95% CI= (-0,75; 1,29), 0,6031
	GAL vs. FRE 675 mg	LSM=0,00, 95% CI= (-1,03; 1,03), 1,0000
Liczba godzin z migrenowym bólem głowy	GAL vs. placebo	LSM=-22,10, 95% CI=(-30,90; -13,30)
	GAL vs. ERE 70 mg	LSM=-12,50, 95% CI=(-32,04; 7,04)
	GAL vs. ERE 140 mg	LSM=-2,80, 95% CI=(-22,30; 16,70)
	GAL vs. FRE 225 mg	LSM=0,64, 95% CI=(-22,62; 23,90)
Liczba godzin z bólem głowy	GAL vs. placebo	LSM=-22,80, 95% CI=(-31,82; -13,78)
Redukcja MHD o $\geq 50\%$	GAL vs. placebo	OR=3,02, 95%CI=(1,25; 7,33) RD=16,83, 95%CI=(5,79; 27,86)
	GAL vs. ERE 70 mg	OR=1,40, 95% CI=(0,53; 3,69) RD=0,42, 95% CI=(-13,56; 14,40)
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=1,32, 95% CI=(0,50; 3,50) RD=-0,86, 95% CI=(-14,86; 13,14)
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,96, 95% CI=(0,37; 2,48) RD=-5,91, 95% CI=(-18,63; 6,81)
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,11, 95% CI=(0,43; 2,85) RD=-2,71, 95% CI=(-15,40; 9,98)
Redukcja MHD o $\geq 75\%$	GAL vs. placebo	OR=1,90, 95% CI=(1,08; 3,35) OR=RD=3,32, 95% CI=(0,26; 6,37)
Redukcja MHD o 100%	GAL vs. placebo	OR=2,49, 95% CI=(0,61; 10,13) RD=0,81, 95% CI=(-0,46; 2,07)
MSQ RF-R	GAL vs. placebo	LSM=9,21, 95% CI=(0,50; 17,92)
MSQ RF-P	GAL vs. placebo	LSM=7,00, 95% CI=(4,20; 9,80)
MSQ-EF	GAL vs. placebo	LSM=6,90, 95% CI=(3,20; 10,80)
PGI-S	GAL vs. placebo	LSM= -0,20, 95% CI=(-0,40; 0,00)

Punkt końcowy	Porównanie	Wynik
MIDAS	GAL vs. placebo	LSM=-11,59, 95% CI=(-20,27; -2,92)

ERE – erenumab; FRE – fremanezumab; GAL – galkanezumab; HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MSQ – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; PGI-S – ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta; SE – błąd standardowy (ang. *standard error*).

13.1.2 Analiza skuteczności praktycznej

W badaniu Alex 2020 oceniano zmianę w liczbie dni z bólem głowy oraz bezpieczeństwo i tolerancję przeciwciał CGRP u pacjentów z przewlekłą migreną po kilku niepowodzeniach w leczeniu profilaktycznym migreny. W badaniu zaprezentowano wyniki dla GAL, ERE w dawkach 70 mg i 140 mg i FRE. Wykazano, iż stosowanie wskazanych substancji powoduje obniżenie średniej liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz średniej liczby dni z ostrym bólem głowy w miesiącu w porównaniu do wartości początkowej.

W analizie bezpieczeństwa najczęstszymi działaniami niepożądanymi w grupie stosującej GAL były reakcje w miejscu podania (17%), zaparcia (17%) oraz ból głowy (13%). Pacjenci przyjmujący ERE 70 mg najczęściej doświadczali zaparcia (20%) i bólu głowy (20%). Również w przypadku ERE 140 mg najczęściej zgłaszano zaparcia (33%) oraz dodatkowo reakcje w miejscu podania (9%). W grupie stosującej FRE najczęściej występowały zaparcia (25%).

W badaniu prospektywnym GARLIT zaprezentowano dane RWE (ang. *real-world data*) dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa GAL w migrenie przewlekłej i epizodycznej o wysokiej częstotliwości. Wykazano, że stosowanie GAL u pacjentów z migreną przewlekłą istotnie statystycznie zmniejszyło liczbę MHD w miesiącu. Jak wynika z przeprowadzonej analizy u pacjentów nastąpiła redukcja liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, a także zmniejszyło się nasilenie bólu oceniane w skali VAS. Wśród pacjentów, zarówno z migreną przewlekłą jak i epizodyczną o wysokiej częstotliwości leczenie prowadziło do redukcji MHD w miesiącu o 50% i 75% w ciągu trzech miesięcy badań. Pacjenci nie doświadczali poważnych zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem wskazujących na konieczność przerwania terapii.

Wyniki obu przytoczonych badań wskazują, iż GAL był dobrze tolerowany i bezpieczny w rzeczywistej populacji pacjentów z migreną przewlekłą z licznymi schorzeniami towarzyszącymi i epizodyczną o wysokiej częstotliwości. Badania te są zatem bardzo obiecujące i sugerują otrzymanie dobrych wyników w badaniach obserwacyjnych dla GAL w przyszłości.

13.1.3 Analiza bezpieczeństwa

Analiza skuteczności eksperymentalnej w niniejszym dokumencie polegała na porównaniu bezpośrednim GAL w dawce 120 mg z placebo (badania CGAB, CONQUER, EVOLVE-1, EVOLVE-2 I REGAIN) oraz na porównaniach pośrednich wnioskowanego produktu leczniczego z ERE w dawkach 70 mg i 140 mg oraz FRE w dawkach 225 mg i 675 mg. Dodatkowo analizę przeprowadzono osobno dla populacji łącznej, z migreną epizodyczną i przewlekłą.

GAL był dobrze tolerowany przez pacjentów z migreną, przy jednoczesnej niewielkiej liczbie przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Zdarzenia związane z leczeniem miały przeważnie łagodne lub od łagodnego po umiarkowane nasilenie, wykazywały charakter przejściowy i całkowicie ustępowały. Dodatkowo żaden pacjent nie przerwał leczenia z powodu ich występowania. Analiza poszczególnych zdarzeń niepożądanych wykazała w większości przypadków brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapią GAL w dawce 120 mg a placebo, ERE w dawkach 70 i 140 mg i FRE w dawkach 225 mg i 675 mg, z kilkoma wyjątkami:

- w populacji łącznej wykazano iż u pacjentów stosujących GAL istotnie statystycznie rzadziej występował odczyn w miejscu podania niż w przypadku pacjentów stosujących placebo, w zakresie miary bezwzględnej;
- analiza wyników w populacji z migreną epizodyczną wykazała istotnie statystycznie wyższą częstość występowania rumienia, świądu, odczynu i obrzęku w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL w dawce 120 mg niż u stosujących placebo, w zakresie miary względnej, jak i bezwzględnej,
- Dodatkowo, w populacji z migreną epizodyczną wykazano istotnie statystycznie wyższą częstość występowania świądu w miejscu podania u pacjentów stosujących GAL w dawce 120 mg niż u stosujących FRE w dawce 225 mg, w zakresie miary bezwzględnej,

Część punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa analizowanych w badaniach dla interwencji nie było analizowanych w pozostałych badaniach włączonych do niniejszej analizy, co uniemożliwiło przeprowadzenie dla nich porównań pośrednich.

Na podstawie wszystkich wyników można wnioskować, że GAL nie generuje zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych w porównaniu do ERE i FRE. (por. Tab. 141).

Tab. 141. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa.

Punkt końcowy		Wyniki
Populacja łączna		
Rumień w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=1,33, 95% CI=(0,46; 3,91), p=0,5998 RD=0,84, 95% CI=(-2,28; 3,96), p=0,5983
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,28, 95%CI=(0,35; 4,66), p=0,7094 RD=0,64, 95%CI=(-4,26; 5,54), p=0,7978
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,03, 95%CI=(0,29; 3,71), p=0,9627 RD=-0,63, 95%CI=(-5,70; 4,44), p=0,8077
Świąd w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=7,03, 95% CI=(0,36; 136,88), p=0,1979 RD=1,29, 95% CI=(-0,38; 2,97), p=0,1298
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=4,31, 95%CI=(0,16; 116,84), p=0,3852 RD=0,62, 95%CI=(-1,95; 3,19), p=0,6364
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=7,03, 95%CI=(0,24; 206,34), p=0,2580 RD=1,29, 95%CI=(-1,11; 3,69), p=0,2930
Odczyn w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=0,07, 95% CI=(0,00; 1,33), p=0,0771 RD=-2,61, 95% CI=(-4,82; -0,39), p=0,0209

Punkt końcowy		Wyniki
Ból w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=0,37, 95% CI=(0,13; 1,05), p=0,0613 RD=-3,50, 95% CI=(-7,02; 0,02), p=0,0516
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,34, 95%CI=(0,08; 1,39), p=0,1327 RD=-3,77, 95%CI=(-8,29; 0,75), p=0,1018
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=0,26, 95%CI=(0,07; 1,07), p=0,0620 RD=-4,60, 95%CI=(-9,25; 0,05), p=0,0524
Obrzęk w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=5,00, 95% CI=(0,24; 104,73), p=0,2997 RD=0,86, 95% CI=(-0,59; 2,31), p=0,2447
Stwardnienie w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=0,24, 95% CI=(0,03; 2,21), p=0,2094 RD=-1,31, 95% CI=(-3,20; 0,58), p=0,1745
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,23, 95%CI=(0,02; 2,25), p=0,2048 RD=-1,54, 95%CI=(-5,44; 2,36), p=0,4388
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=0,24, 95%CI=(0,02; 2,40), p=0,2241 RD=-1,33, 95%CI=(-5,22; 2,56), p=0,5023
Zaparcia	GAL vs. placebo	OR=0,99, 95% CI=(0,28; 3,47), p=0,9890 RD=-0,02, 95% CI=(-2,67; 2,64), p=0,9890
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=2,06, 95%CI=(0,13; 32,40), p=0,6064 RD=0,35, 95%CI=(-2,57; 3,27), p=0,8141
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=0,28, 95%CI=(0,04; 2,08), p=0,2120 RD=-1,83, 95%CI=(-5,22; 1,56), p=0,2898
Pokrzywka	GAL vs. placebo	OR=0,33, 95% CI=(0,01; 8,12), p=0,4968 RD=-0,43, 95% CI=(-1,63; 0,76), p=0,4754
Migrena epizodyczna		
Rumień w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=27, 95% CI=(1,11; 4,65), p=0,0247 RD=2,04, 95% CI=(0,07; 4,00), p=0,0424
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=2,91, 95%CI=(0,54; 15,59), p=0,2123 RD=2,74, 95%CI=(-1,89; 7,37), p=0,2463
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,72, 95%CI=(0,75; 3,96), p=0,2032 RD=-0,95, 95%CI=(-5,94; 4,04), p=0,7089
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,59, 95%CI=(0,69; 3,65), p=0,2762 RD=-1,94, 95%CI=(-7,00; 3,12), p=0,4521
Świąd w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=22,26, 95% CI=(4,14; 119,62), p=0,0003 RD=3,36, 95% CI=(1,59; 5,13), p=0,0002
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=b.d. RD=3,36, 95%CI=(0,73; 5,99), p=0,0122
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=4,03, 95%CI=(0,12; 131,41), p=0,4336 RD=1,28, 95%CI=(-2,57; 5,13), p=0,5142
Odczyn w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=6,91, 95% CI=(2,38; 20,09), p=0,0004 RD=2,80, 95% CI=(1,04; 4,55), p=0,0018
Zawroty głowy	GAL vs. placebo	OR=1,39, 95%CI=(0,70; 2,76), p=0,3459 RD=0,89, 95%CI=(-1,05; 2,83), p=0,3694
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,42, 95%CI=(0,02; 11,41), p=0,6093 RD=-0,15, 95%CI=(-3,54; 3,24), p=0,9310
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=0,11, 95%CI=(0,01; 2,19), p=0,1484

Punkt końcowy		Wyniki
		RD=-4,32, 95%CI=(-9,49; 0,85), p=0,1013
Ból w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=1,44, 95% CI=(0,68; 3,04), p=0,3363 RD=2,80, 95% CI=(-3,43; 9,03), p=0,3787
	GAL vs. ERE 70 mg	OR=0,46, 95%CI=(0,06; 3,62), p=0,4622 RD=0,41, 95%CI=(-6,14; 6,96), p=0,9023
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=1,38, 95%CI=(0,40; 4,85), p=0,6110 RD=2,73, 95%CI=(-3,74; 9,20), p=0,4080
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,13, 95%CI=(0,50; 2,58), p=0,7647 RD=-1,15, 95%CI=(-9,62; 7,32), p=0,7901
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,25, 95%CI=(0,55; 2,86), p=0,5938 RD=0,51, 95%CI=(-7,88; 8,90), p=0,9052
Obrzęk w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=14,28, 95% CI=(1,76; 116,16), p=0,0129 RD=2,03, 95% CI=(0,28; 3,78), p=0,0232
Migrena przewlekła		
Rumień w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=1,64, 95% CI=(0,44; 6,17), p=0,4610 RD=0,57, 95% CI=(-1,06; 2,19), p=0,4926
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,25, 95%CI=(0,32; 4,93), p=0,7480 RD=-2,71, 95%CI=(-7,46; 2,04), p=0,2631
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,15, 95%CI=(0,29; 4,55), p=0,8369 RD=-4,71, 95%CI=(-10,50; 1,08), p=0,1107
Świąd w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=0,68, 95% CI=(0,03; 16,73), p=0,1324 RD=-0,18, 95% CI=(-0,84; 0,48), p=0,5961
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,07, 95%CI=(0,00; 5,32), p=0,2302 RD=-4,73, 95%CI=(-9,58; 0,12), p=0,0559
Odczyn w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=1,65, 95% CI=(0,65; 4,24), p=0,2945 RD=1,14, 95% CI=(-1,15; 3,42), p=0,3286
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=0,54, 95%CI=(0,02; 15,49), p=0,7173 RD=0,00, 95%CI=(-3,84; 3,84), p=1,0000
Ból w miejscu podania	GAL vs. placebo	OR=1,48, 95% CI=(0,78; 2,80), p=0,2311 RD=1,93, 95% CI=(-1,40; 5,25), p=0,2561
	GAL vs. ERE 70 mg	OR=0,42, 95%CI=(0,09; 1,88), p=0,2535 RD=-0,69, 95%CI=(-5,12; 3,74), p=0,7602
	GAL vs. ERE 140 mg	OR=0,41, 95%CI=(0,09; 1,85), p=0,2475 RD=-0,73, 95%CI=(-5,18; 3,72), p=0,7479
	GAL vs. FRE 225 mg	OR=1,54, 95%CI=(0,76; 3,15), p=0,2343 RD=2,58, 95%CI=(-3,65; 8,81), p=0,4171
	GAL vs. FRE 675 mg	OR=1,31, 95%CI=(0,64; 2,67), p=0,4572 RD=-0,66, 95%CI=(-7,95; 6,63), p=0,8592

b.d. – brak danych; CI – przedział ufności; OR – iloraz szans; p – wartość p; RD – różnica ryzyka.

13.1.4 Analiza wyników dla fazy przedłużonej

Ostateczne wyniki fazy przedłużonej badania REGAIN wykazały, że GAL jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w profilaktyce przewlekłej migreny. GAL miał korzystny

profil bezpieczeństwa po 12 miesiącach leczenia dawkami 120 lub 240 mg/miesiąc. Nie zidentyfikowano również znaczących klinicznie zmian w żadnym z punktów bezpieczeństwa.

14 Wnioski

Na podstawie przeprowadzonej analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa można stwierdzić, że:

- GAL wykazał przewagę nad placebo w subpopulacjach pacjentów z migreną przewlekłą z historią ≥ 3 niepowodzeń wcześniejszych terapii profilaktycznych w zakresie:
 - zmian liczby MHD,
 - MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe,
 - redukcji liczby MHD o ≥ 30 , $\geq 50\%$ i o $\geq 75\%$ (dla miary OR),
 - poprawę jakości życia ocenianej w skali MSQ.
- GAL wykazał przewagę nad placebo w subpopulacjach pacjentów z historią 1, 2 i 4 niepowodzeń wcześniejszych terapii profilaktycznych w zakresie zmian wartości MHD,
- w populacjach z niepowodzeniem w ≥ 1 i ≥ 2 próbach leczenia profilaktycznego migreny GAL wykazał przewagę nad placebo w zakresie redukcji MHD o $\geq 50\%$ i o $\geq 75\%$ oraz MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe, a także wpłynęło na poprawę wyniku MSQ RF-R,
- w przypadku GAL zmniejszenie liczby MHD następuje szybciej niż w przypadku stosowania placebo, jest widoczne w pierwszym miesiącu leczenia, zaś efekty utrzymują się w czasie,
- GAL jest bardziej skuteczny od placebo w większości punktów końcowych objętych analizą, w każdej z badanych populacji,
- Warto zauważyć, iż wyniki pacjentów przyjmujących GAL w zakresie MIDAS osiągają istotność kliniczną w każdej z badanych populacji pacjentów (migrena przewlekła, epizodyczna oraz łącznie) zgodnie ze stanowiskiem American Headache Society, wg którego w przypadku całkowitego wyniku w skali MIDAS odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako zmniejszenie liczby punktów o 30% od wartości wyjściowej u osób z wynikiem początkowym powyżej 20 punktów.
- GAL wykazuje również wyższość w zakresie niektórych punktów końcowych dotyczących skuteczności w porównaniu z komparatorami: ERE i FRE, takich jak: zmiana MHD oraz liczby dni z bólem głowy, w których stosowano doraźne środki przeciwbólowe, redukcja liczby dni z bólem głowy $\geq 50\%$ i 100%, wyniku MIDAS w poszczególnych populacjach. W przypadku pozostałych punktów końcowych nie wykazano zaś różnic między leczeniem GAL a ERE i FRE,
- w zakresie analizy bezpieczeństwa – w większości punktów bezpieczeństwa nie odnotowano istotnych różnic między GAL a placebo oraz ERE i FRE. Dlatego należy wnioskować iż wnioskowana interwencja stanowi dobrze tolerowaną metodę leczenia oraz charakteryzuje się podobnym poziomem bezpieczeństwa jak porównywane komparatory.

- Również ocena skuteczności praktycznej GAL wykazała, iż badana interwencja stanowi obiecującą metodę leczenia zapobiegawczego migreny zarówno w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z migreną,
- Wyniki fazy przedłużonej badania REGAIN potwierdziły, że GAL jest skuteczny, bezpieczny i dobrze tolerowany w profilaktyce przewlekłej migreny.

Udostępnienie pacjentom wnioskowanej opcji terapeutycznej wydaje się klinicznie wskazane, ponieważ według dostępnych dowodów GAL rozszerza możliwości leczenia pacjentów z migreną, dla których do tej pory nie istniało skuteczne leczenie, a stosowane do tej pory środki profilaktyczne, nie były wystarczająco skuteczne, co wiązało się z licznymi i uciążliwymi działaniami niepożądanymi. Dlatego GAL należy traktować, nie jako alternatywne leczenie w porównaniu z obecnie dostępnymi na rynku środkami, ale jako terapię zapobiegawczą skierowaną bezpośrednio do pacjentów pozbawionych specyficznej dla ich jednostki chorobowej opcji terapeutycznej, co dodatkowo potwierdza, iż głównym oraz właściwym komparatorem dla GAL jest placebo.

15 Aneks 1. Strategia przeszukiwania baz danych

15.1 Przegląd systematyczny dla interwencji

Tab. 142. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 6.12.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Emgality	438
#2	galkanezumab	225
#3	LY2951742	271
#4	LY-2951742	225
#5	galkanezumab-gnlm	320
#6	"Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists"[Mesh] Sort by: Most Recent	735
#7	Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists[Text Word]	760
#8	Nurtec ODT	41
#9	Rimegepant	90
#10	Ajovy	408
#11	Fremanezumab	184
#12	Ubrelvy	94
#13	Ubrogepant	94
#14	Aimovig	318
#15	Erenumab	317
#16	Erenumab-aooe	317
#17	Eptinezumab-jjmr	2
#18	Eptinezumab	98
#19	Vyepti	98
#20	Telcagepant	123
#21	Olcegepant	175
#22	Atogepant	24
#23	((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant)	801
#24	("Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists"[Mesh]) NOT (((((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant))	418

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#25	(Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists[Text Word]) NOT (((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelyvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant))	437
#26	(((((Emgality) OR (galkanezumab)) OR (LY2951742)) OR (LY-2951742)) OR (galkanezumab-gnlm)) OR (("Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists"[Mesh]) NOT (((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelyvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant)))) OR ((Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists[Text Word]) NOT (((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelyvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant))))	883
#27	Migraine	43297
#28	Migraines	43297
#29	(migraine) OR (migraines)	43297
#30	(((((Emgality) OR (galkanezumab)) OR (LY2951742)) OR (LY-2951742)) OR (galkanezumab-gnlm)) OR (("Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists"[Mesh]) NOT (((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelyvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant)))) OR ((Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists[Text Word]) NOT (((((((((((((((Nurtec ODT) OR (rimegepant)) OR (Ajovy)) OR (fremanezumab)) OR (Ubrelyvy)) OR (ubrogepant)) OR (Aimovig)) OR (erenumab)) OR (erenumab-aooe)) OR (eptinezumab-jjmr)) OR (eptinezumab)) OR (Vyepti)) OR (telcagepant)) OR (olcegepant)) OR (atogepant)))) AND ((migraine) OR (migraines))	585

Tab. 143. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) - przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji - data ostatniego przeszukiwania: 6.12.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	'emgality'/exp OR emgality	761
#2	galkanezumab	799
#3	ly2951742	81
#4	'ly 2951742'	79
#5	'galkanezumab gnlm'	20
#6	calcitonin AND 'gene related' AND peptide AND receptor AND antagonists	1214
#7	'calcitonin gene-related peptide receptor antagonists'	67

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#8	'nurtec odt'	11
#9	'rimegepant'	365
#10	ajovy	55
#11	'fremanezumab'	892
#12	ubrelvy	13
#13	'ubrogepant'	306
#14	aimovig	98
#15	'erenumab'	1050
#16	'erenumab-aooe'	52
#17	'eptinezumab-jjmr'	1
#18	'eptinezumab'	370
#19	vyepiti	14
#20	'telcagepant'	379
#21	'olcegepant'	493
#22	'atogepant'	133
#23	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	2895
#24	#6 NOT #23	886
#25	#7 NOT #23	26
#26	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #24 OR #25	1692
#27	'migraine'	80468
#28	migraines	4993
#29	#27 OR #28	80924
#30	#26 AND #29	1023

Tab. 144. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 6.12.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Engality	2
#2	galcanezumab	258
#3	LY2951742	65
#4	LY-2951742	9
#5	galcanezumab-gnlm	0
#6	"Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists"[Mesh] Sort by: Most Recent	61
#7	Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists	103
#8	Nurtec ODT	2
#9	Rimegepant	91

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#10	Ajovy	6
#11	Fremanezumab	376
#12	Ubrelvy	1
#13	Ubrogepant	102
#14	Aimovig	6
#15	Erenumab	264
#16	Erenumab-aooe	17
#17	Eptinezumab-jjmr	0
#18	Eptinezumab	129
#19	Vyepti	0
#20	Telcagepant	46
#21	Olcegepant	3
#22	Atogepant	73
#23	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22	1056
#24	#6 NOT #23	9
#25	#7 NOT #23	37
#26	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #24 OR #25	321
#27	Migraine	8775
#28	Migraines	755
#29	#27 OR #28	8844
#30	#26 AND #29	271

15.2 Przegląd systematyczny dla komparatorów

Tab. 145. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	placebo	248715
#2	erenumab	317
#3	erenumab-aooe	317
#4	Aimovig	318
#5	"AMG 334"	13
#6	AMG-334	319
#7	fremanezumab	185
#8	fremanezumab-vfrm	318
#9	Ajovy	409
#10	"TEV 48125"	21

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#11	TEV-48125	189
#12	(((((erenumab) OR (erenumab-aooe)) OR (Aimovig)) OR ("AMG 334")) OR (AMG-334)) OR (fremanezumab)) OR (fremanezumab-vfrm)) OR (Ajovy)) OR ("TEV 48125")) OR (TEV-48125)	415
#13	(placebo) AND ((((((erenumab) OR (erenumab-aooe)) OR (Aimovig)) OR ("AMG 334")) OR (AMG-334)) OR (fremanezumab)) OR (fremanezumab-vfrm)) OR (Ajovy)) OR ("TEV 48125")) OR (TEV-48125))	126
#14	migraine	43325
#15	migraines	43325
#16	(migraine) OR (migraines)	43325
#17	((placebo) AND ((((((erenumab) OR (erenumab-aooe)) OR (Aimovig)) OR ("AMG 334")) OR (AMG-334)) OR (fremanezumab)) OR (fremanezumab-vfrm)) OR (Ajovy)) OR ("TEV 48125")) OR (TEV-48125)) AND ((migraine) OR (migraines))	123

Tab. 146. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	placebo'/exp OR 'placebo'	493727
#2	'erenumab'	1053
#3	'erenumab-aooe'	52
#4	'Aimovig'	100
#5	AMG AND 334	126
#6	'AMG 334'	101
#7	'fremanezumab'	894
#8	'fremanezumab vfrm'	18
#9	'Ajovy'	56
#10	TEV AND 48125	99
#11	'TEV 48125'	99
#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	1636
#13	#1 AND #12	737
#14	'migraine'	80519
#15	'migraines'	4996
#16	#14 OR #15	80976
#17	#13 AND #16	730

Tab. 147. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2021 r.

Identyfikator zapytania	Słowo kluczowe	Wyniki
#1	placebo	344549
#2	erenumab	264
#3	erenumab-aooe	17
#4	Aimovig	6
#5	"AMG 334"	59
#6	AMG-334	59
#7	fremanezumab	376
#8	fremanezumab-vfrm	0
#9	Ajovy	6
#10	"TEV 48125"	49
#11	TEV-48125	49
#12	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11	661
#13	#1 AND #12	559
#14	migraine	8776
#15	migraines	755
#16	#14 OR #15	8845
#17	#13 AND #16	535

16 Aneks 2. Prace włączone do opracowania

16.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji (por. Tab. 148).

Tab. 148. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
Przeglądy systematyczne		
1	Abu-Zaid 2020	Abu-Zaid A., AlBatati S. K., AlHossan A. M., AlMatroody R. A. i in., Galcanezumab for the Management of Migraine: A Systematic review and Meta-analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials, <i>Cureus</i> , 12 (11): e11621, 2020.
2	Alasad 2020	Alasad Y, Asha M. Monoclonal antibodies as a preventive therapy for migraine: A meta-analysis. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 2020 May 11;195:105900.
3	Deng 2020	Deng H, Li G, Nie H, Feng Y, Guo G, Guo W, Tang Z. Efficacy and safety of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the preventive treatment of episodic migraine - an updated systematic review and meta-analysis. <i>BMC Neurol</i> . 2020 Feb 15;20:57.
4	Frank 2021	Frank F., Ulmer H., Sidoroff V., Broessner G., CGRP-antibodies, topiramate and botulinum toxin type A in episodic and chronic migraine: A systematic review and meta-analysis, <i>Cephalalgia</i> , 41 (11-12): 1222-1239, 2021
5	Han 2019	Han L, Liu Y, Xiong H, Hong P. CGRP monoclonal antibody for preventive treatment of chronic migraine: An update of meta-analysis. <i>Brain Behav</i> . 2019 Feb;9:e01215.
6	Huang 2019	Huang I, Wu P, Lin E, Chen C, Kang Y. Effects of anti-calcitonin gene-related peptide for migraines: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. <i>International Journal of Molecular Sciences</i> (2019) 20:14
7	Masoud 2021	Masoud A. T., Hasan M. T., Sayed A., Edward H. N. i in., Efficacy of calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor blockers in reducing the number of monthly migraine headache days (MHDs): A network meta-analysis of randomized controlled trials, <i>J Neurol Sci</i> , 427 117505, 2021.
8	Omaer 2021	Omaer A., Aldosari F. M., McGlamery E., Alrashed S. i in., Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists: A comprehensive review of safety, efficacy and prescribing information, <i>J Clin Pharm Ther</i> , 2021.
9	Overeem 2021	Overeem L. H., Raffaelli B., Mecklenburg J., Kelderman T. i in., Indirect Comparison of Topiramate and Monoclonal Antibodies Against CGRP or Its Receptor for the Prophylaxis of Episodic Migraine: A Systematic review with Meta-analysis, <i>CNS Drugs</i> , 35 (8): 805-820, 2021.
10	Ren 2019	Ren Z, Zhang H, Wang R, Yuan Q, Pan L, Chen C. The treatment efficacy of galkanezumab for migraine: A meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Clin Neurol Neurosurg</i> . 2019 Nov;186:105428.
11	Shi 2021a	Shi M., Guo J., Li Z., Sun H. i in., Network meta-analysis on efficacy and safety of different anti-CGRP monoclonal antibody regimens for prophylaxis and treatment of episodic migraine, <i>Neurol Res</i> , 43 (11): 932-949, 2021.

Nr	Oznaczenie	Publikacja
12	Soni 2021a	Soni P.,Chawla E., Efficacy and safety of anti-calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for treatment of chronic migraine: A systematic review and network meta-analysis, Clin Neurol Neurosurg, 209 106893, 2021.
13	Soni 2021b	Soni P.,Chawla E., Quality of Life Related to Functional Disability in Migraine Patients: A Systematic review and Network Meta-analysis, Clin J Pain, 37 (11): 845-851, 2021.
14	Vandervorst 2021	Vandervorst F., Van Deun L., Van Dycke A., Paemeleire K. i in., CGRP monoclonal antibodies in migraine: an efficacy and tolerability comparison with standard prophylactic drugs, J Headache Pain, 22 (1): 128, 2021.
15	Wang 2021	Wang X., Chen Y., Song J.,You C., Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Against Calcitonin Gene-Related Peptide or Its Receptor for Migraine: A Systematic review and Network Meta-analysis, Front Pharmacol, 12 649143, 2021.
16	Xu 2019	Xu D, Chen D, Zhu LN, Tan G, Wang HJ, Zhang Y, Liu L. Safety and tolerability of calcitonin-gene-related peptide binding monoclonal antibodies for the prevention of episodic migraine - a meta-analysis of randomized controlled trials. Cephalalgia. 2019 Aug;39:1164-1179.
17	Yang 2020	Yang Y, Wang Z, Gao B, Xuan H, Zhu Y, Chen Z, Wang Z. Different doses of galkanezumab versus placebo in patients with migraine and cluster headache: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Headache Pain. 2020 Feb 11;21:14.
18	Zhao 2020	Zhu Y, Liu Y, Zhao J, Han Q, Liu L, Shen X. The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis. Neurol Sci. 2018 Dec;39(12):2097-2106.
19	Zhao 2021	Zhao X., Xu X.,Li Q., Correction to: Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis, J Neurol, 268 (7): 2377-2378, 2021.
20	Zhu 2018	Zhao X, Xu X, Li Q. Efficacy and safety of galkanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis. J Neurol.
Raporty HTA		
21	Ibekwe 2018	Ibekwe A, Perras C, Mierzwinski-Urban M. Monoclonal Antibodies to Prevent Migraine Headaches. CADTH Issues in Emerging Health Technologies. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016-. 167.
22	ICER 2018	Institute for Clinical and Economic Review. Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) Inhibitors as Preventive Treatments for Patients with Episodic or Chronic Migraine: Effectiveness and Value. Final Evidence Report 2018
23	NICE 2020	National Institute for Health and Care Excellence, Single Technology Appraisal, Galcanezumab for preventing migraine [ID1372], 2020

16.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla interwencji (por. Tab. 149).

Tab. 149. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.

N r	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
ANALIZA SKUTECZNOŚCI EKSPERYMENTALNEJ i BEZPIECZEŃSTWA			
1	Ailani 2021a	CONQUER	Ailani J., Andrews J. S., Tockhorn-Heidenreich A., Wenzel R. i in., Total pain burden in patients with treatment-resistant migraine: effects of galcanezumab in the CONQUER phase 3b trial, <i>Annals of Neurology</i> , 90 (SUPPL 27): S137, 2021.
2	Ailani 2021b	CONQUER	Ailani J., Andrews J., Tockhorn-Heidenreich A., Wenzel R. i in., Total pain burden in patients with treatment-resistant migraine: Effects of galcanezumab in the CONQUER Phase 3b trial, <i>European Journal of Neurology</i> , 28 (SUPPL 1): 272, 2021.
3	Argoff 2020a	CONQUER	Argoff C., Dong Y., Li L. Q., Barad M. i in., Efficacy of galcanezumab in adults with treatment resistant migraine and concomitant pain disorders: Post-hoc subpopulation analyses from the randomized, double-blind, placebo-controlled CONQUER study, <i>Headache</i> , 60 105-106, 2020.
4	Argoff 2020b	CONQUER	Argoff C., Dong Y., Li L., Wright P. i in., Efficacy of galcanezumab in adults with treatment resistant migraine and concomitant pain disorders: Post-hoc subpopulation analyses from the randomized, double-blind, placebo-controlled CONQUER study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 132 (SUPPL 1): 9, 2020.
5	Dell'Agnello 2021	CONQUER	Dell'Agnello G., Tockhorn-Heidenreich A., Paget M., Pain A., Subgroup analysis of galcanezumab treated patients meeting clinically meaningful response rates in the CONQUER trial, <i>European Journal of Neurology</i> , 28 (SUPPL 1): 488-489, 2021.
6	Detke 2020b	CONQUER	Detke H. C., Reuter U., Lucas C., Dolezil D. i in., Galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: Results from the openlabel phase of the CONQUER phase 3 trial, <i>European Journal of Neurology</i> , 27 298, 2020.
7	EUCTR2018-000600-42-NL	CONQUER	EUCTR2018-000600-42-NL. A study to see if galkanezumab is effective for migraine prevention in people who have not responded to or have not tolerated previous migraine prevention treatments. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-000600-42-NL
8	Garcia-Azorin 2020a	CONQUER	Garcia-Azorin D., Ford J., Buse D., Hand A. i in., Changes in Work Productivity and Interictal Burden: Results from a Randomized, Double-Blind, Placebo- Controlled Clinical Trial Evaluating Galcanezumab in Adults with Treatment- Resistant Migraine (CONQUER), <i>European Journal of Neurology</i> , 27 160, 2020.
9	Garcia-Azorin 2020b	CONQUER	Garcia-Azorin D., Ford J., Buse D., Hand A. i in., Changes in work productivity and interictal burden: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine (CONQUER), <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
10	Kuruppu 2020a	CONQUER	Kuruppu D., Schwedt T. J., Dong Y., Standley K. i in., Early onset of efficacy following galcanezumab treatment in patients with previous preventive failures, <i>Headache</i> , 60 102, 2020.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
11	Kuruppu 2020b	CONQUER	Kuruppu D., Tobin J. A., Dong Y., Aurora S. i in., Efficacy of galcanezumab in patients who had not previously benefited from commonly prescribed migraine preventive treatments, <i>Headache</i> , 60 106, 2020.
12	Kuruppu 2021a	CONQUER	Kuruppu D. K., Tobin J., Dong Y., Aurora S. K. i in., Efficacy of galcanezumab in patients with migraine who did not benefit from commonly prescribed preventive treatments, <i>BMC Neurol</i> , 21 (1): 175, 2021.
13	Maizels 2019	CONQUER	Maizels M, Buse D, Jedynek J, Hand A, Ford J, Detke H. Assesment of anxiety and depression in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of galkanezumab in adults with treatment-resistant migraine: results from the conquer study. <i>Journal of the neurological sciences</i> 2019 VL: 405 PG: 129-130
14	Maizels 2020	CONQUER	Maizels M., Buse D. C., Jedynek J., Hand A. L. i in., Changes in depression and anxiety in a randomized, double-blind, placebo-controlled study of galcanezumab in adults with treatment-resistant migraine: Results from the CONQUER study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
15	Mulleners 2019	CONQUER	Mulleners W, Kim B, Lainez M, Lanteri-Minet M, Aurora S, Nichols R, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Detke H. A phase 3 placebo-controlled study of galkanezumab in patients with treatment-resistant migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the conquer study SO: <i>Journal of the neurological sciences</i> , 2019 vl: 405, pg: 128-
16	Mulleners 2020	CONQUER	Mulleners, W. M., Kim, B. K., Láinez, M. J., Lanteri-Minet, M., Pozo-Rosich, P., Wang, S., ... & Detke, H. C. (2020). Safety and efficacy of galcanezumab in patients for whom previous migraine preventive medication from two to four categories had failed (CONQUER): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>The Lancet Neurology</i> , 19(10), 814-825.
17	Mulleners 2020b	CONQUER	Mulleners W., Kim B. K., Lainez M., Lanteri-Minet M. i in., A randomized, placebo-controlled study of galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: Double-blind results from the CONQUER study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
18	NCT03559257	CONQUER	ID: CN-01609266 AU: NCT03559257. A Study of galkanezumab (LY2951742) in Adults With Treatment-Resistant Migraine. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03559257
19	Nichols 2021	CONQUER	Nichols R. M., Ahmed Z., McVige J., Rettiganti M. i in., Analysis of initial non-response to galcanezumab in patients with treatment-resistant migraine: Results from the CONQUER trial, <i>Headache</i> , 60 99-101, 2020.
20	Okonkwo 2021a	CONQUER	Okonkwo R., Tockhorn-Heidenreich A., Stroud C., Paget M. A. i in., Efficacy of galcanezumab in patients with migraine and history of failure to 3-4 preventive medication categories: subgroup analysis from CONQUER study, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 113, 2021.
21	Okonkwo 2021b	CONQUER	Okonkwo R., Tockhorn-Heidenreich A., Stroud C., Paget M. A. i in., Efficacy of Galcanezumab In Patients with Migraine and History of Failure to at least Three Preventive Treatment

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Categories: Subgroup Results from CONQUER Study, European Journal of Neurology, 27 300, 2020.
22	Reuter 2021	CONQUER - OLE	Reuter U., Lucas C., Dolezil D., Hand A. L. i in., Galcanezumab in Patients with Multiple Previous Migraine Preventive Medication Category Failures: Results from the Open-Label Period of the CONQUER Trial, Adv Ther, 38 (11): 5465-5483, 2021.
23	Schwedt 2021	CONQUER	Schwedt T. J., Kuruppu D. K., Dong Y., Standley K. i in., Early onset of effect following galcanezumab treatment in patients with previous preventive medication failures, J Headache Pain, 22 (1): 15, 2021.
24	Tepper 2020b	CONQUER	Tepper S. J., Ailani J., Ford J. H., Nichols R. M. i in., Effects of galcanezumab on healthrelated quality of life in patients with treatment-resistant migraine: Results from CONQUER study, European Journal of Neurology, 27 445, 2020.
25	NCT02614183	EVOLVE-1	NCT02614183 Evaluation of galkanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-1 Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614183 YR: 2015
26	no autor1 2019	EVOLVE-1	Erratum: evaluation of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial (JAMA Neurology (2018) 75: 9 (1080-1088). JAMA neurology YR: 2019 VL: 76 NO: 7 PG: 872- PM: PUBMED 31135817
27	no autor2 2018	EVOLVE-1	Erratum: evaluation of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: the EVOLVE-1 randomized clinical trial (JAMA Neurology (2018). JAMA neurology YR: 2018 VL: 75 NO: 9 PG: 1156
28	Stauffer 2017a	EVOLVE-1	ID: CN-01619928 AU: Stauffer VL AU: Zhang Q AU: Skljarevski V AU: Millen B AU: Yang J AU: Selzler KJ AU: Conley R TI: Phase 3 study (EVOLVE-1) of galkanezumab in episodic migraine SO: Headache YR: 2017 VL: 57 NO: 8 PG: 1336-
29	Stauffer 2018a	EVOLVE-1	Stauffer V, Dodick D, Zhang Q, Carter J, Ailani J, Conley R. Evaluation of galkanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: The EVOLVE-1 Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2018 Sep 1;75(9):1080-1088.
30	Citrome 2021	EVOLVE-1, EVOLVE-2, REGAIN, CONQUER	Citrome L., Sánchez Del Rio M., Dong Y., Nichols R. M. i in., Benefit-Risk Assessment of Galcanezumab Versus Placebo for the Treatment of Episodic and Chronic Migraine Using the Metrics of Number Needed to Treat and Number Needed to Harm, Adv Ther, 38 (8): 4442-4460, 2021.
31	EUCTR2015-001882-17-DE	EVOLVE-2	EUCTR2015-001882-17-DE. Evaluation of LY2951742 in the Prevention of Episodic Migraine. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001882-17-DE
32	NCT02614196	EVOLVE-2	NCT02614196, Evaluation of Efficacy & Safety of galkanezumab in the Prevention of Episodic Migraine- the EVOLVE-2 Study. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614196
33	Riederer 2019	EVOLVE-2	Riederer F. Efficacy and safety of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: results of the EVOLVE-2 phase 3 randomized controlled clinical trial. Journal fur

N r	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			neurologie, neurochirurgie und psychiatrie YR: 2019 VL: 20 NO: 2 PG: 80-81
34	Skljarevski 2017a	EVOLVE-2	Skljarevski V, Zhang Q, Detke H, Millen B, Yang J, Selzler K, Conley R. Phase 3 study (EVOLVE-2) of galkanezumab in episodic migraine. Headache, 2017 VL: 57 NO: 8 PG: 1312-
35	Skljarevski 2018a	EVOLVE-2	Skljarevski V, Matharu M, Millen B, Ossipov M, Kim B, Yang J. Efficacy and safety of galkanezumab for the prevention of episodic migraine: Results of the EVOLVE-2 Phase 3 randomized controlled clinical trial. Cephalalgia. 2018 Jul;38(8):1442-1454
36	Ayer 2018	NCT02163993 (CGAB)	Ayer D, Skljarevski V, Ford J, Nyhuis A, Lipton R, Aurora S. Measures of Functioning in Patients With Episodic Migraine: Findings From a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial With galkanezumab. Headache. 2018 Sep;58:1225-1235.
37	NCT02163993	NCT02163993 (CGAB)	NCT02163993. A Study of galkanezumab (LY2951742) in Participants With Migraine Headache SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02163993 YR: 2014
38	Oakes 2016a	NCT02163993 (CGAB)	Oakes T, Zhang Q, Ferguson M, Skljarevski V, Martinez J, Johnson K, Schacht A, Due M, Goadsby P, Dodick D. Efficacy and safety of LY2951742 in a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study in patients with migraine. Headache. Conference: 58th annual scientific meeting of the american headache society. San diego, CA united states. YR: 2016 VL: 56 PG: 68
39	Oakes 2016b	NCT02163993 (CGAB)	ID: CN-01213890, Oakes T, Zhang Q, Ferguson M, Skljarevski V, Martinez J, Johnson K, Schacht A, Due M, Goadsby P, Dodick D, et al. Efficacy and safety of LY2951742 in a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study in patients with migraine. Postgraduate medicine YR: 2016 VL: 128 PG: 103-104
40	Oakes 2017	NCT02163993 (CGAB)	Oakes T, Skljarevski V, Zhang Q, Kielbasa W, Hodsdon M, Detke H, Carter J, Camporeale A. Safety and tolerability of galkanezumab in a phase 2 migraine prevention study. Headache. Conference: 59th annual scientific meeting of the american headache society. United states YR: 2017 VL: 57 PG: 190-191
41	Oakes 2018a	NCT02163993 (CGAB)	Oakes T, Skljarevski V, Zhang Q, Kielbasa W, Hodsdon M, Detke H, Camporeale A, Saper J. Safety of galkanezumab in patients with episodic migraine: A randomized placebo-controlled dose-ranging Phase 2b study. Cephalalgia. 2018 May;38(6):1015-1025.
42	Skljarevski 2016b	NCT02163993 (CGAB)	Skljarevski V, Oakes T, Ferguson M, Zhang Q, Martinez J, Johnson K, Schacht A, Due M, Goadsby P, Dodick D. Efficacy and safety of LY2951742 in a randomized, double-blind, placebocontrolled, dose-ranging study in patients with migraine. Cephalalgia, 2016 VL: 36 PG: 42-
43	Skljarevski 2018b	NCT02163993 (CGAB)	Skljarevski V, Oakes T, Zhang Q, Ferguson M, Martinez J, Camporeale A, Johnson K, Shan Q, Carter J, Schacht A, Goadsby P, Dodick D. Effect of Different Doses of galkanezumab vs Placebo for Episodic Migraine Prevention: A

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Neurol.</i> 2018 Feb 1;75(2):187-193.
44	Detke 2017	REGAIN	Detke H, Wang S, Skljarevski V, Ahl J, Millen B, Aurora S, Yang J. A phase 3 placebo-controlled study of galkanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. <i>Journal of headache and pain</i> YR: 2017 VL: 18 NO: 1
45	Detke 2017j	REGAIN	Detke H, Wang S, Skljarevski V, Ahl J, Millen B, Aurora S, Yang J, phase 3 placebo-controlled study of galkanezumab in patients with chronic migraine: Results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study. <i>Headache</i> (2017) 57:8 (1336-1337).
46	Detke 2018a	REGAIN	. Detke H, Goadsby P, Wang S, Friedman D, Selzler K, Aurora S. Galkanezumab in chronic migraine: The randomized, double-blind, placebo-controlled REGAIN study. <i>Neurology.</i> 2018 Dec 11;91(24):e2211-e2221.
47	Detke 2018d	REGAIN	Detke H, Li L, Wang S, Aurora S. One-year treatment with galkanezumab in patients with chronic migraine: Results from the open-label phase of the REGAIN study. <i>Cephalalgia</i> (2018) 38 Supplement 1 (152).
48	Detke 2019b	REGAIN	Detke H, Pozo-Rosich P, Reuter U, Dolezil D, Li L, Wang S, Aurora S. One-year treatment with galkanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label phase of the REGAIN study. <i>Neurology</i> YR: 2019 VL: 92 NO: 15
49	Detke 2019c	REGAIN	Detke H, Li L, Wang S, Aurora S, Antenori A. One-year treatment with galkanezumab in patients with chronic migraine: results from the open-label phase of the REGAIN study. <i>Neurological sciences</i> YR: 2019 VL: 40 PG: S235-
50	Detke 2019e	REGAIN	Detke H, Day K, Lipsius S, Aurora S, Hindiyeh N, Diener H, Antenori A. Shift from chronic migraine to episodic migraine status in a longterm phase 3 study of galkanezumab. <i>Neurological sciences</i> YR: 2019 VL: 40
51	Detke 2019f	REGAIN	Detke H, Day K, Lipsius S, Aurora S, Hindiyeh N, Hans-Christoph D. Shift from chronic migraine to episodic migraine status in a long-term phase 3 study of galkanezumab. <i>Journal of managed care and specialty pharmacy</i> YR: 2019 VL: 25 PG: S61-
52	Detke 2019i	REGAIN	Detke H, Day K, Lipsius S, Aurora S, Hindiyeh N, Diener H, Nicholson R. Shift from chronic to episodic migraine status in a long-term phase 3 study of galkanezumab. <i>Annals of neurology</i> YR: 2019 VL: 86 PG: S171-S172
53	Detke 2020c	REGAIN	Detke H. C., Wang S., Skljarevski V., Ahl J. i in., Phase 3 placebo-controlled study of galcanezumab in patients with chronic migraine: results from the 3-month double-blind treatment phase of the REGAIN study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 129 (SUPPL 1): 47-48, 2017.
54	Ford 2018a	REGAIN	Ford J, Detke H, Ayer D, Wang S, Tockhorn-Heidenreich A, Nichols R. Changes in patient functioning and disability in a phase 3, double-blind, placebo-controlled clinical trial evaluating galkanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN). <i>Cephalalgia</i> (2018) 38 Supplement 1 (55).

N r	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
55	Ford 2018b	REGAIN	Ford J, Ayer D, Zhang Q, Carter J, Skljarevski V, Aurora S. Changes in patient functioning and disability from two phase 3 double-blind placebo-controlled clinical studies of galkanezumab. Cephalalgia (2018) 38 Supplement 1 (82).
56	Ford 2021a	REGAIN	Ford J., Tassorelli C., Leroux E., Wang S. i in., Changes in patient functioning and disability: results from a phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial evaluating galcanezumab for chronic migraine prevention (REGAIN), Qual Life Res, 30 (1): 105-115, 2021.
57	Hindiyeh 2019	REGAIN	Hindiyeh N, Detke H, Day K, Lipsius S, Aurora S, Diener H. Shift from chronic migraine to episodic migraine status in a long-term phase 3 study of galkanezumab. Headache, 2019 VL: 59 PG: 103-
58	NCT02614261	REGAIN	NCT02614261. Evaluation of galkanezumab in the Prevention of Chronic Migraine. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614261 YR: 2015
59	Shivang 2019	REGAIN	Shivang J, Tobin J, Ford J, Nichols R, Foster S, Ruff D, Detke H, Aurora S. galkanezumab significantly reduced health care resource utilization and acute medication use in patients with chronic migraine: findings from a phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled and open-label extension SO: Neurology YR: 2019 VL: 92 NO: 15
ANALIZA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ			
1	Obach 2021		Obach V., Fernandez S., Marrero P., Marco T. i in., Real life experience with galcanezumab in a single tertiary headache center, Headache, 61 (SUPPL 1): 139, 2021.
2	Schiano 2021		Schiano Di Cola F., Caratozzolo S., Bolchini M., Di Cesare M. i in., Galcanezumab in real life: Safety and efficacy over 12 months of treatment, European Journal of Neurology, 28 (SUPPL 1): 702, 2021.
3	Alex 2020	-	Alex A, Vaughan C, Rayhill M, Safety and Tolerability of 3 CGRP Monoclonal Antibodies in Practice: A Retrospective Cohort Study. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 2020.
4	Altamura 2021a	GARLIT	Altamura C., Brunelli N., Costa C. M., Aurilia C. i in., The real-life early and continuative response to Galcanezumab in chronic migraine: 3-month analysis of the multicenter prospective cohort GARLIT study, Journal of Headache and Pain, 22 (SUPPL 1): 2021.
5	Altamura 2021b	GARLIT	Altamura C., Brunelli N., Costa C. M., Aurilia C. i in., The real-life early and continuative response to Galcanezumab in chronic migraine: 3-month analysis of the multicenter prospective cohort GARLIT study, Cephalalgia, 41 (1 SUPPL): 183-184, 2021.
6	Vernieri 2020	GARLIT	Vernieri F., Altamura C., Aurilia C., Brunelli N. i in., Effectiveness, safety, and tolerability of galcanezumab in a real-life setting in patients with migraine in Italy (the GARLIT study), Neurol Sci, 41 (Suppl 2): 487-488, 2020.
7	Vernieri 2021a	GARLIT	Vernieri F., Altamura C., Brunelli N., Costa C. M. i in., Galcanezumab for the prevention of high frequency episodic

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			and chronic migraine in real life in Italy: a multicenter prospective cohort study (the GARLIT study), <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 35, 2021.
8	Vernieri 2021b	GARLIT	Vernieri F., Altamura C., Brunelli N., Costa C. M. i in., Rapid response to galcanezumab and predictive factors in chronic migraine patients: a 3-month observational, longitudinal, cohort multicenter Italian real-life study, <i>Eur J Neurol</i> , 2021.
9	Vernieri 2021c	GARLIT	Vernieri F., Altamura C., Brunelli N., Costa C. M. i in., Galcanezumab for prevention of high frequency episodic and chronic migraine in the Real Life in Italy: A multicenter prospective cohort study (the GARLIT study), <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 29-30, 2021.
POST-HOC			
1	Dell'Agnello 2018	EVOLVE-1 i EVOLVE-2, REGAIN	Dell'Agnello G, Tockhorn-Heidenreich A, Zhang Q, Ruff DD, Pearlman EM, Aurora SK, Ford J, Efficacy of galcanezumab in patients who failed prior preventive treatments for migraine: results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies, <i>Journal of headache and pain</i> , 2018, VL: 19
2	Ruff 2019d	REGAIN	Ruff D, Ford J, Tockhorn-Heidenreich A, Sexson M, Govindan S, Efficacy of galcanezumab in patients with chronic migraine and a history of preventive treatment failure. <i>Cephalalgia</i> . 2019 Jul;39(8):931-944.
3	Ailani 2018	EVOLVE-1 i EVOLVE-2, REGAIN	Ailani J, Pearlman, E, Zhang Q, Nagy, A, Schuh K, Aurora S, Positive response to galcanezumab following treatment failure with onabotulinumtoxin in patients with migraine. <i>Headache</i> 2018, NO: 8, 1311-1312
4	Ruff 2019e	EVOLVE-1, EVOLVE-2	Ruff D, Ford J, Tockhorn-Heidenreich A, Stauffer V, Govindan S, Aurora S, Terwindt G, Goadsby P, 5Efficacy of galcanezumab in patients with episodic migraine and a history of preventive treatment failure: results from two global randomized clinical trials. <i>Eur J Neurol</i> . 2020 Apr;27(4):609-618

16.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje włączone do przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów w zakresie analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (patrz Tab. 150).

Tab. 150. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
Erenumab			
1	Sun 2016	NCT01952574	Sun H, Dodick DW, Silberstein S, Goadsby PJ, Reuter U, Ashina M, Saper J, Cady R, Chon Y, Dietrich J, Lenz R(10), Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2016 Apr;15(4):382-90.
2	Brandes 2019	NCT02066415	Brandes, J, Diener, H, Dolezil, D, Freeman, M, McAllister, P, Winner P, Ritter S. The spectrum of response to erenumab in patients with chronic migraine and subgroup analysis of patients achieving $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, and 100% response. <i>Cephalalgia</i> 2020, 40(1), 28-38.
3	Lipton 2019a	NCT02066415	Lipton R, Tepper S, Reuter U, Silberstein S, Stewart W, Nilsen J, Leonardi D, Desai P, Cheng S, Mikol D, Lenz R. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. <i>Neurology.</i> 2019 May 7;92(19):e2250-e2260.
4	Tepper 2017a	NCT02066415	Tepper S, Ashina M, Reuter U, Brandes J, Doležil D, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D, Lenz R. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Neurol.</i> 2017 Jun;16(6):425-434.
5	Broessner 2020	NCT02456740 (STRIVE)	Broessner, G., Reuter, U., Bonner, J. H., Dodick, D. W., Hallström, Y., Picard, H, Mikol D. The Spectrum of Response to Erenumab in Patients With Episodic Migraine and Subgroup Analysis of Patients Achieving $\geq 50\%$, $\geq 75\%$, and 100% Response. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain,</i> 60(9), 2026-2040.
6	Buse 2018	NCT02456740 (STRIVE)	Buse D, Lipton R, Hallström Y, Reuter U, Tepper S, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol D, Lenz R. Migraine-related disability, impact, and health-related quality of life among patients with episodic migraine receiving preventive treatment with erenumab. <i>Cephalalgia.</i> 2018 Sep;38(10):1622-1631.
7	Goadsby 2017a	NCT02456740 (STRIVE)	Goadsby P, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner J, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol D, Lenz R. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. <i>N Engl J Med.</i> 2017 Nov 30;377(22):2123-2132.
8	Goadsby 2020	NCT02456740 (STRIVE)	Goadsby P, Reuter U, Hallström Y, Broessner G, Bonner J, Zhang F, Wright I, Chou D, Klatt J, Picard H, Lenz R, Mikol D. One-year sustained efficacy of erenumab in episodic migraine: Results of the STRIVE study. <i>Neurology.</i> 2020 Aug 4;95(5):e469-e479.
9	Dodick 2018b	NCT02483585 (ARISE)	Dodick D, Ashina M, Brandes J, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol D, Lenz R. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. <i>Cephalalgia.</i> 2018 May;38(6):1026-1037.
10	Reuter 2018	NCT03096834 (LIBERTY)	Reuter U, Goadsby P, Lanteri-Minet M, Wen S, Hours-Zesiger P, Ferrari M, Klatt J. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. <i>Lancet.</i> 2018 Nov 24;392(10161):2280-2287.
11	Ashina 2018	NCT02066415	Ashina M, Tepper T, Brandes J, Reuter U, Boudreau G, Dolezil G, Cheng S, Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study, Cephalalgia 0(0) 1-1, International Headache Society 2018
12	Ashina 2020a	-	Ashina M., Goadsby P., Reuter U., Silberstein S. i in., Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label treatment period, Neurology, 94 (15): 2020.
13	Ferrari 2021	LIBERTY	Ferrari M. D., Reuter U., Goadsby P. J., Paiva da Silva Lima G. i in., Two-year efficacy and safety of erenumab in participants with episodic migraine and 2-4 prior preventive treatment failures: results from the LIBERTY study, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2021.
14	Goadsby 2021	LIBERTY	Goadsby P. J., Reuter U., Lanteri-Minet M., Paiva da Silva Lima G. i in., Long-Term Efficacy and Safety of Erenumab: Results From 64 Weeks of the LIBERTY Study, Neurology, 96 (22): e2724-2735, 2021.
15	Lanteri-Minet 2021	LIBERTY	Lanteri-Minet M., Goadsby P. J., Reuter U., Wen S. H. i in., Effect of erenumab on functional outcomes in patients with episodic migraine in whom 2-4 preventives were not useful: results from the LIBERTY study, Journal of neurology neurosurgery and psychiatry, 92 (5): 466-472, 2021.
16	Reuter 2020a	LIBERTY	Reuter U., Goadsby P. J., Lanteri-Minet M., Stites T. i in., Sustained efficacy and safety of erenumab in episodic migraine patients failing 2-4 prior preventive treatments: 2-year interim results of the LIBERTY open-label extension study, European Journal of Neurology, 27 1298-1299, 2020.
17	Reuter 2020b	LIBERTY	Reuter U., Goadsby P. J., Lanteri-Minet M., Stites T. i in., Sustained efficacy and safety of erenumab in patients with episodic migraine who failed 2-4 prior preventive treatments: 2-year interim results of the liberty open-label extension study, Headache, 60 96-97, 2020.
Fremanezumab			
18	Bigal 2015b	NCT02021773	Bigal M, Edvinsson L, Rapoport A, Lipton R, Spierings E, Diener H, Burstein R, Loupe P, Ma Y, Yang R, Silberstein S. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015 Nov;14(11):1091-100.
19	Bigal 2015a	NCT02025556	Bigal M, Dodick D, Rapoport A, Silberstein S, Ma Y, Yang R, Loupe P, Burstein R, Newman L, Lipton R. Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of high-frequency episodic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. Lancet Neurol. 2015 Nov;14(11):1081-90.
20	Silberstein 2017	NCT02621931	Silberstein S, Dodick D, Bigal M, Yeung P, Goadsby P, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Fremanezumab for the Preventive Treatment of Chronic Migraine. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2113-2122.
21	Lipton 2020	NCT02621931	Lipton R, Cohen J, Gandhi S, Yang R, Yeung P, Buse D. Effect of fremanezumab on quality of life and productivity in

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			patients with chronic migraine. <i>Neurology</i> . 2020 Aug 18;95(7):e878-e888.
22	Winner 2019	NCT02621931	Winner P, Spierings E, Yeung P, Aycardi, E, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Ma Y. Early onset of efficacy with fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. <i>Headache: The Journal of Head and Face Pain</i> , 2020, 59(10), 1743-1752.
23	Dodick 2018a	NCT02629861	Dodick D, Silberstein S, Bigal M, Yeung P, Goadsby P, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E. Effect of Fremanezumab Compared With Placebo for Prevention of Episodic Migraine: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i> . 2018 May 15;319(19):1999-2008.
24	Ferrari 2019	NCT03308968 (FOCUS)	Ferrari M, Diener H, Ning X, Galic M, Cohen J, Yang R, Mueller M, Ahn A, Schwartz Y, Grozinski-Wolff M, Janka L, Ashina M. Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial. <i>Lancet</i> . 2019 Sep 21;394(10203):1030-1040.
25	Bigal 2016	NCT02021774	Bigal M, Dodick D, Krymchantowski A, VanderPluym J, Tepper S, TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: Efficacy at early time points. <i>Neurology</i> . 2016 Jul 5;87(1):41-8.
26	Pazdera 2021	NCT03308968 (FOCUS)	Pazdera L, Cohen J, Ning X, Campos V, Fremanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: Subgroup Analysis by Number of Prior Preventive Treatments with Inadequate Respons, <i>Cephalalgia</i> 2021, Vol. 41(10) 1075-1088, International Headache Society 2021
27	Ailani 2019	FOCUS	Ailani J., Ramirez-Campos V., Cohen J. M., Yang R. i in., Reversion from Chronic to Episodic Migraine in Patients with Documented inadequate response to 2a-4 Classes of Migraine Preventive Treatments: results of the Randomized, Placebo-Controlled FOCUS Study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 42-, 2019.
28	Ashina 2020b	FOCUS	Ashina M., Cohen J. M., Galic M., Campos V. R. i in., Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications during the open label period of the phase 3b focus study, <i>Annals of Neurology</i> , 88 (SUPPL 25): S158-, 2020.
29	Ashina 2020c	FOCUS	Ashina M., Cohen J., Galic M., Campos V. R. i in., Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications during the open-label period of the phase 3b focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
30	Ashina 2020d	FOCUS	Ashina M., Cohen J. M., Galic M., Ramirez-Campos V. i in., Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and inadequate response to 2-4 classes of preventive medications: Results of the open-label period of the phase 3B, <i>Headache</i> , 60 12, 2020.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
31	Ashina 2020e	FOCUS	Ashina M., Cohen J. M., Galic M., Campos V. R. i in., Efficacy and safety of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine with documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine preventive medications over 6 months of treatment in the phase 3b FOCUS study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (1): 2021.
32	Ashina 2020f	FOCUS	Ashina M., Cohen J. M., Ramirez-Campos V., Janka L., Impact of fremanezumab on disability in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 classes of preventive treatments: Subgroup analysis of the focus study, <i>Headache</i> , 60 17-18, 2020.
33	Ashina 2021a	FOCUS	Ashina M., Cohen J. M., Gandhi S., Barash S. i in., Early reductions in headache severity and duration with fremanezumab treatment in the randomized, double-blind phase 3b FOCUS study, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.
34	Blumenfeld 2020	FOCUS	Blumenfeld A., Yang R., Cohen J. M., Ramirez-Campos V. i in., Early onset of response to fremanezumab in migraine patients with moderate to severe depression and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
35	Brandes 2020a	FOCUS	Brandes J. L., Ramirez-Campos V., Yang R., Cohen J. i in., Very early onset of action of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications: Results of the international, multicenter, randomized, placebo-controlled focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
36	Brandes 2020b	FOCUS	Brandes J. L., Kudrow D., Yeung P. P., Sakai F. i in., Effects of fremanezumab on the use of acute headache medication and associated symptoms of migraine in patients with episodic migraine, <i>Cephalalgia</i> , 40 (5): 470-477, 2020.
37	Buse 2020	HALO	Buse D. C., Gandhi S. K., Cohen J. M., Ramirez-Campos V. i in., Improvements across a range of patient-reported domains with fremanezumab treatment: Results from a patient survey study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 21 (1): 2020.
38	Buse 2021a	FOCUS	Buse D. C., Cohen J. M., Ramirez Campos V., Ning X. i in., Long-term tolerability and improvements in disability and quality of life with fremanezumab in patients with chronic or episodic migraine and documented inadequate response to 2-4 prior classes of migraine preventive medications, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 175-176, 2021.
39	Buse 2021b	FOCUS	Buse D. C., Cohen J. M., Ramirez Campos V., Ning X. i in., Long-term Tolerability and Improvements in Disability and Quality of Life with Fremanezumab in Patients with Chronic or Episodic Migraine and Documented inadequate response to 2-4 Prior Classes of Migraine Preventive Medications, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.
40	Dougherty 2020	HALO	Dougherty C., Ning X., Cohen J. M., Yang R. i in., Long-term efficacy of fremanezumab in patients with episodic migraine and chronic migraine who failed at least one prior migraine

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			preventive medication: results from 6-and 12-month studies, <i>Annals of Neurology</i> , 88 (SUPPL 25): S154-S155, 2020.
41	Dougherty 2021	FOCUS	Dougherty C. O., Cohen J. M., Ramirez Campos V., Ning X. i in., Sustained, clinically meaningful responses to fremanezumab treatment in migraine patients with inadequate response to 2-4 prior classes of migraine preventive medications, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 147-, 2021.
42	Ferrari 2020a	FOCUS	Ferrari M. D., Diener H. C., Spierings E. L. H., Ning X. i in., Efficacy, clinically meaningful responses, and impact on acute headache medication use with fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 21 2020.
43	Ferrari 2020b	FOCUS	Ferrari M. D., Diener H. C., Ning X., Galic M. i in., Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: Results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 21 2020.
44	Ferrari 2020c	FOCUS	Ferrari M. D., Diener H. C., Ning X., Galic M. i in., Efficacy and safety of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2a-4 classes of migraine preventive medications: results of the multicenter, randomized, placebo-controlled FOCUS study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 65-66, 2019.
45	Gladstone 2020a	FOCUS	Gladstone J., Ning X., Cohen J. M., Ramirez-Campos V. i in., Clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medication classes in the open-label period of the international, multicenter phase 3b focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
46	Gladstone 2020b	FOCUS	Gladstone J., Ning X., Cohen J. M., Ramirez-Campos V. i in., Clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with migraine and inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medication: results of the open-label period of the phase 3B, <i>Headache</i> , 60 9-, 2020.
47	Kudrow 2020	FOCUS	Kudrow D., Cohen J. M., Ramirez-Campos V., Yang R. i in., Safety and tolerability of fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications: Results from the open-label period of the phase 3b focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
48	Lambrou 2021	FOCUS	Lambrou G., Cohen J., Galic M., Ramirez-Campos V. i in., 6-month efficacy of fremanezumab in migraine patients with inadequate response to ≥ 3 preventive medication classes, <i>European Journal of Neurology</i> , 28 (SUPPL 1): 307, 2021.
49	Lipton 2020a	FOCUS	Lipton R. B., Cohen J. M., Ramirez-Campos V., Ning X. i in., Work productivity and activity impairment outcomes with fremanezumab in patients with migraine and inadequate

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			response to 2-4 migraine preventive medication classes: Open-label extension of, <i>Headache</i> , 60 29, 2020.
50	Mechtler 2020a	FOCUS	Mechtler L. L., Ning X., Cohen J. M., Ramirez-Campos V. i in., Impact of fremanezumab on migraine-associated symptoms in patients with migraine who failed 2-4 classes of preventive medications: Results of the open-label period of the phase 3B focus study, <i>Headache</i> , 60 19, 2020.
51	Mechtler 2020b	FOCUS	Mechtler L. L., Ning X., Ramirez-Campos V., Cohen J. M. i in., Health-related quality of life outcomes with fremanezumab in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications: Open-label extension of the focus study, <i>Headache</i> , 60 17, 2020.
52	Mechtler 2020c	FOCUS	Mechtler L., Ning X., Cohen J. M., Campos V. R. i in., Impact of fremanezumab on migraine-associated symptoms in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications during the open-label period of the phase 3b focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
53	Mechtler 2020d	FOCUS	Mechtler L. L., Ning X., Ramirez-Campos V., Cohen J. M. i in., Patient satisfaction with fremanezumab during the open-label period of the phase 3b in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications, <i>Headache</i> , 60 22, 2020.
54	Naegel 2021c	FOCUS	Naegel S., Cohen J. M., Campos V. R., Barash S. i in., Efficacy of long-term fremanezumab treatment in patients with chronic or episodic migraine and prior inadequate response to multiple migraine preventive medication classes, <i>Annals of Neurology</i> , 90 (SUPPL 27): S132-S133, 2021.
55	Nagel 2021a	FOCUS	Nägel S., Cohen J. M., Ramirez Campos V., Barash S. i in., Long-term efficacy of fremanezumab in patients with chronic or episodic migraine and documented prior inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 170, 2021.
56	Nagel 2021b	FOCUS	Nägel S., Cohen J. M., Ramirez Campos V., Barash S. i in., Long-term Efficacy of Fremanezumab in Patients with Chronic or Episodic Migraine and Documented Prior inadequate response to 2-4 Classes of Migraine Preventive Medications, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.
57	Pazdera 2020a	FOCUS	Pazdera L., Ning X., Galic M., Cohen J. M. i in., Efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2, 3, or 4 classes of migraine preventive treatments: Results of the international, multicenter, randomised, placebo-controlled FOCUS study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 21 2020.
58	Pazdera 2020b	FOCUS	Pazdera L., Ning X., Galic M., Cohen J. M. i in., Efficacy of Fremanezumab in Patients with Migraine and Documented inadequate response to 2, 3, or 4 Classes of Migraine Preventive Treatments: results of the International,

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
			Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled FOCUS Study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 53-, 2019.
59	Pazdera 2020c	FOCUS	Pazdera L., Cohen J. M., Ning X., Ramirez-Campos V. i in., Efficacy of fremanezumab by prior number of preventive treatments with inadequate response in patients with episodic migraine and chronic migraine: Results of the international, multicenter phase 3B, <i>Headache</i> , 60 13-14, 2020.
60	Silberstein 2021	HALO	Silberstein S. D., Ortega M., Elms S., Davis M. i in., Long-term efficacy of fremanezumab in patients with chronic or episodic migraine who were inadequate responders to initial fremanezumab treatment, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.
61	Spierings 2020	FOCUS	Spierings E. L. H., Machkova M., Ning X., Galic M. i in., Early onset of response to fremanezumab in patients with migraine and a documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 21 2020.
62	Spierings 2021a	FOCUS	Spierings E. L. H., Ning X., Ramirez Campos V., Cohen J. M. i in., Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study, <i>Headache</i> , 61 (9): 1376-1386, 2021.
63	Spierings 2021b	FOCUS	Spierings E. L. H., Ning X. P., Campos V. R., Cohen J. M. i in., Improvements in quality of life and work productivity with up to 6 months of fremanezumab treatment in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2 to 4 classes of migraine-preventive medications in the phase 3b FOCUS study, <i>Headache</i> , 11, 2021.
64	Starling 2020a	FOCUS	Starling A. J., Ramirez-Campos V., Ning X., Cohen J. M. i in., Impact of fremanezumab on headache-related disability in patients with migraine and inadequate response to 2-4 classes of preventive medication: results of the open-label extension of the phase 3B focus study, <i>Headache</i> , 60 18-19, 2020.
65	Starling 2020b	FOCUS	Starling A. J., Ramirez-Campos V., Ning X., Cohen J. i in., Impact of fremanezumab on headache-related disability in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medication classes in the open-label extension of the phase 3b focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.
66	Van Den Brink 2020a	FOCUS	Van Den Brink A. M., Galic M., Cohen J. M., Ning X. i in., Impact of age and sex on efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: results of the international, multicentre, randomised, placebo-controlled FOCUS study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 21 2020.

Nr	Oznaczenie	Akronim badania	Publikacja
67	Van Den Brink 2020b	FOCUS	Van Den Brink A. M., Terwindt G., Cohen J., Yang R. i in., Efficacy of fremanezumab in male patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medication classes: Results of the randomized, placebocontrolled focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.

17 Aneks 3. Prace wykluczone z opracowania

17.1 Opracowania wtórne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności i bezpieczeństwa (por. Tab. 151).

Tab. 151. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Bekkelund S, Alstadhaug K. Migraine prophylactic drugs something new under the sun? Expert Opinion on Investigational Drugs (2011) 20:9 (1201-1210).	Brak wyników dla wyszczególnionej interwencji.
2	Briceño Casado M. D. P., Fenix-Caballero S., Gil-Sierra M. D., Dominguez Cantero M. i in., Indirect treatment comparison of anti-calcitonin gene related peptide pathway antibodies in chronic migraine, European Journal of Hospital Pharmacy, 27 (SUPPL 1): A109-A110, 2020.	abstrakt konferencyjny
3	Briceño-Casado M. D. P., Gil-Sierra M. D., Fénix-Caballero S., Monoclonal antibodies against calcitonin gene-related peptide in chronic migraine: an adjusted indirect treatment comparison, Farm Hosp, 44 (5): 212-217, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
4	Caronna E., Starling A. J., Update on Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonism in the Treatment of Migraine, Neurol Clin, 39 (1): 1-19, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
5	Chan T, Cowan R, Woldeamanuel Y. Calcitonin Gene-Related Peptide Receptor Antagonists (Gepants) for the Acute Treatment of Nausea in Episodic Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis. Headache. 2020 Jun 9.	Brak wyników dla wyszczególnionej interwencji
6	Chaplin S, Galkanezumab: a monoclonal antibody for migraine prophylaxis. (2020) 31:2 (33-34).	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
7	Charles A, Pozo-Rosich P. Targeting calcitonin gene-related peptide: a new era in migraine therapy. Lancet. 2019 Nov 9;394(10210):1765-1774.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
8	Chiang C, Schwedt T, Calcitonin gene-related peptide (CGRP)-targeted therapies as preventive and acute treatments for migraine—The monoclonal antibodies and gepants. Progress in Brain Research (2020).	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
9	Cohen J. M., Ning X., Kessler Y., Rasamoeliso M. i in., Immunogenicity of biologic therapies for migraine: a review of current evidence, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 3, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
10	CORRIGENDUM to Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis (<i>Cephalalgia</i> , (2021), 41, 7, 851-864, 10.1177/0333102421989601), <i>Cephalalgia</i> , 2021.	niewłaściwy typ publikacji
11	De Matteis E, Guglielmetti M, Ornello R, Spuntarelli V, Martelletti P, Sacco S. Targeting CGRP for migraine treatment: mechanisms, antibodies, small molecules, perspectives. <i>Expert Rev Neurother</i> . 2020 Jun;20(6):627-641.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
12	de Vries Lentsch S., Rubio-Beltrán E., MaassenVanDenBrink A., Changing levels of sex hormones and calcitonin gene-related peptide (CGRP) during a woman's life: Implications for the efficacy and safety of novel antimigraine medications, <i>Maturitas</i> , 145 73-77, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
13	Diener H, Migraine prophylaxis: Efficacy and tolerability of the CGRP antibody galkanezumab. <i>Arzneimitteltherapie</i> (2018) 36:9 (306-307).	niewłaściwy język publikacji – publikacja w języku niemieckim
14	Drellia K., Kokoti L., Deligianni C. I., Papadopoulos D. i in., Anti-CGRP monoclonal antibodies for migraine prevention: A systematic review and likelihood to help or harm analysis, <i>Cephalalgia</i> , 41 (7): 851-864, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
15	Driessen M. T., Cohen J., Mu F., Dua A. i in., NMA of migraine day reductions with CGRP pathway-targeting mAbs in migraine patients with multiple preventive failures, <i>European Journal of Neurology</i> , 28 (SUPPL 1): 155, 2021.	abstrakt konferencyjny
16	Earley A, Desai P, Bergrath E, Guyot P, Miller N, Sapra S, Makin C. Systematic literature review of patient reported outcomes in studies examining prophylactic treatments in patients with episodic or chronic migraine. <i>Cephalalgia</i> (2016) 36 Supplement 1 (36).	brak dostępu do pełnego tekstu
17	Favoni V, Giani L, Al-Hassany L, Asioli G, Butera C, de Boer I, Guglielmetti M, Koniari C, Mavridis T, Vaikjärv M, Verhagen I, Verzina A, Zick B, Martelletti P, Sacco S. CGRP and migraine from a cardiovascular point of view: what do we expect from blocking CGRP? <i>J Headache Pain</i> . 2019 Mar 12;20(1):27.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
18	Forbes R. B., McCarron M., Cardwell C. R., Efficacy and Contextual (Placebo) Effects of CGRP Antibodies for Migraine: Systematic review and Meta-analysis, <i>Headache</i> , 60 (8): 1542-1557, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
19	Frerichs L. M., Friedman D. I., Galcanezumab for the prevention of migraine, <i>Pain Manag</i> , 11 (2): 101-112, 2021.	brak dostępu do pełnego tekstu
20	Giani L, Proietti Cecchini A, Leone M. Galcanezumab for the prevention of Cluster headache. <i>Expert Opin Biol Ther</i> . 2020 Jul 23.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego –

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		przeszukano jedną bazę
21	Gklinos P, Mitsikostas D. Galcanezumab in migraine prevention: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Ther Adv Neurol Disord.</i> 2020 Apr 28;13:1756286420918088.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
22	Gklinos P.,Mitsikostas D. D., Galcanezumab in migraine prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, <i>European Journal of Neurology</i> , 27 161, 2020.	abstrakt konferencyjny
23	Gklinos P.,Mitsikostas D. D., The Role of Galcanezumab in Migraine Prevention: Existing Data and Future Directions, <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> , 14 (3): 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
24	González-Hernández A., Marichal-Cancino B. A., Villalón C. M., The impact of CGRPergic monoclonal antibodies on prophylactic antimigraine therapy and potential adverse events, <i>Expert Opin Drug Metab Toxicol</i> , 17 (10): 1223-1235, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
25	Henson B, Hollingsworth H, Nevois E, Herndon C. Gene-Related Peptide (CGRP) Antagonists and Their Use in Migraines. <i>J Pain Palliat Care Pharmacother.</i> 2020 Mar;34(1):22-31.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
26	Hong P, Wu X, Liu Y. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for preventive treatment of episodic migraine: A meta analysis. <i>Clin Neurol Neurosurg.</i> 2017 Mar;154:74-78 .	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
27	Hou M, Xing H, Cai Y, Li B, Wang X, Li P, Hu X, Chen J. The effect and safety of monoclonal antibodies to calcitonin gene-related peptide and its receptor on migraine: a systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Headache and Pain</i> (2017) 18:1, 42.	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
28	Khan S, Olesen A, Ashina M. CGRP, a target for preventive therapy in migraine and cluster headache: Systematic review of clinical data. <i>Cephalalgia.</i> 2019 Mar;39(3):374-389.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
29	Kokoti L., Drellia K., Papadopoulos D.,Mitsikostas D. D., Placebo and nocebo phenomena in anti- CGRP monoclonal antibody trials for migraine prevention: a meta-analysis, <i>Journal of Neurology</i> , 267 (4): 1158-1170, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
30	Kovacs R., Oakes T. M., Rosen N. L., Kemmer P. i in., Evaluation of cardiovascular risks in patients treated with longer-term exposure to galcanezumab, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 154-155, 2021.	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
31	Krishnaswamy R, Malik B, Khan S, Gupta D, Islam M, Mandal S, Rutkofsky I. Anti-CGRP monoclonal antibodies: breakthrough in migraine therapeutics. <i>Progress in Neurology and Psychiatry</i> (2019) 23:3 (26-33).	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
32	Krymchantowski A, Jevoux C, Krymchantowski A, Vivas R, Silva-Néto R. Medication overuse headache: an overview of clinical aspects, mechanisms, and treatments. <i>Expert Review of Neurotherapeutics</i> (2020) 20:6 (591-600).	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
33	Kuruppu D. K., North J. M., Kovacik A. J., Dong Y. i in., Onset, Maintenance, and Cessation of Effect of Galcanezumab for Prevention of Migraine: A Narrative Review of Three Randomized Placebo-Controlled Trials, <i>Adv Ther</i> , 38 (3): 1614-1626, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
34	Martin V, Samaan K, Aurora S, Pearlman EM, Zhou C, Li X, Pallay R. Efficacy and Safety of galkanezumab for the Preventive Treatment of Migraine: A Narrative Review. <i>Adv Ther</i> . 2020 May;37(5):2034-2049.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
35	Mavridis T., Deligianni C. I., Karagiorgis G., Daponte A. i in., Monoclonal Antibodies Targeting CGRP: From Clinical Studies to Real-World Evidence-What Do We Know So Far?, <i>Pharmaceuticals (Basel)</i> , 14 (7): 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
36	Mitsikostas D, Reuter U. Calcitonin gene-related peptide monoclonal antibodies for migraine prevention: comparisons across randomized controlled studies. <i>Curr Opin Neurol</i> . 2017 Jun;30(3):272-280.	niewłaściwy typ publikacji – nie jest to przegląd systematyczny; brak przeszukania baz danych
37	Mu F., Driessen M. T., Cohen J. M., Wang Y. i in., PND3 Improvements in Migraine-specific Quality of Life Questionnaire (MSQ) Domain Scores with Fremanezumab and Galcanezumab in Patients with Multiple Prior Migraine Preventive Treatment Failures: A Network Meta-analysis, <i>Value in Health</i> , 24 S158, 2021.	abstrakt konferencyjny
38	Nagaraj K., Vandenbussche N., Goadsby P. J., Role of Monoclonal Antibodies against Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) in Episodic Migraine Prevention: Where Do We Stand Today?, <i>Neurol India</i> , 69 (Supplement): S59-s66, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
39	Oakes T., Kovacs R., Rosen N., Kemmer P. i in., Evaluation of cardiovascular risks in patients treated with longer-term exposure to galcanezumab, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	abstrakt konferencyjny
40	Ossipov M, Raffa R, Pergolizzi J. Galkanezumab: a humanized monoclonal antibody for the prevention of migraine and cluster headache. <i>Drugs Today (Barc)</i> . 2020 Jan;56(1):5-19.	brak dostępu do pełnego tekstu
41	Pervez H, Khemani L, Khan M, Seedat A, Roshan F. Calcitonin Gene-Related Peptide Antagonists as a Savior in Episodic and Chronic Migraine: A Review. <i>Cureus</i> . 2020 Jun 20;12(6):e8711.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego –

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
		przeszukano jedną bazę
42	Popoff E., Powell L., Rahim T., Johnston K. i in., Rimegepant Versus Atogepant and Monoclonal Antibody Treatments for the Prevention of Migraine: A Systematic Literature review and Network Meta-analysis, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	abstrakt konferencyjny
43	Popoff E., Powell L., Rahim T., Johnston K. i in., Rimegepant versus atogepant and monoclonal antibody treatments for the prevention of migraine: A systematic literature review and network meta-analysis, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 181-182, 2021.	abstrakt konferencyjny
44	Popoff E., Powell L., Rahim T., Johnston K. M. i in., Rimegepant versus atogepant and monoclonal antibody treatments for the prevention of migraine: A systematic literature review and network meta-analysis, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 145-146, 2021.	abstrakt konferencyjny
45	Ray J. C., Kapoor M., Stark R. J., Wang S. J. i in., Calcitonin gene related peptide in migraine: Current therapeutics, future implications and potential off-target effects, <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> , 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
46	Rivera-Mancilla E., Villalón C. M., MaassenVanDenBrink A., CGRP inhibitors for migraine prophylaxis: a safety review, <i>Expert Opin Drug Saf</i> , 19 (10): 1237-1250, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
47	Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas D, Martelletti P. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. <i>Journal of Headache and Pain</i> (2019) 20:1, 6.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
48	Schoenen J., Manise M., Nonis R., Gérard P. i in., Monoclonal antibodies blocking CGRP transmission: An update on their added value in migraine prevention, <i>Rev Neurol (Paris)</i> , 176 (10): 788-803, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
49	Schou WS, Ashina S, Amin FM, Goadsby PJ, Ashina M. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review. <i>J Headache Pain</i> . 2017 Dec;18(1):34.	niewłaściwa populacja – wykluczono badania dotyczące pacjentów z migreną
50	Schuster N, Rapoport A, New strategies for the treatment and prevention of primary headache disorders.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
51	Scott L, Galkanezumab: A Review in the Prevention of Migraine and Treatment of Episodic Cluster headache. <i>Drugs</i> (2020), 5 Jun 2020	niespełnienie kryterium włączenia – jeden autor publikacji
52	Scuteri D., Corasaniti M. T., Tonin P., Nicotera P. i in., Role of CGRP pathway polymorphisms in migraine: a systematic review and impact on CGRP mAbs migraine therapy, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 87, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
53	Sirbu C. A., Ghinescu M. C., Axelerad A. D., Sirbu A. M. i in., A new era for monoclonal antibodies with applications in neurology (Review), <i>Exp Ther Med</i> , 21 (1): 86, 2021.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
54	Sivanandy P, Rosman A, Shapheri A, Chew T, Lau N, Yeong M, Ong M, Meetooa B, Krishnasamy K, Govindarajan A, Shanmugasundaram A, Comparison of efficacy and safety of newer drugs approved for the treatment of migraine disorder: A review. <i>International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences</i> (2020) 12:7 (1-9).	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
55	Stauffer V. L., Oakes T. M., Rettiganti M., Day K. A. i in., Efficacy and safety of galcanezumab for preventive treatment of migraine: a systematic review and meta-analysis, <i>J Neurol</i> , 268 (5): 1980, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
56	Tiseo C, Ornello R, Pistoia F, Sacco S. How to integrate monoclonal antibodies targeting the calcitonin gene-related peptide or its receptor in daily clinical practice. 128. <i>J Headache Pain</i> . 2019 May 6;20(1):49.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego – przeszukano jedną bazę
57	Urits I., Yilmaz M., Charipova K., Gress K. i in., An Evidence-Based Review of Galcanezumab for the Treatment of Migraine, <i>Neurol Ther</i> , 9 (2): 403-417, 2020.	niespełnienie cech wiarygodnego przeglądu systematycznego
58	Vélez-Jiménez M. K., Chiquete-Anaya E., Orta D. S. J., Villarreal-Careaga J. i in., Comprehensive management of adults with chronic migraine: Clinical practice guidelines in Mexico, <i>Cephalalgia Reports</i> , 4 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji

17.2 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla interwencji

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji w zakresie analizy skuteczności i bezpieczeństwa (por. Tab. 152).

Tab. 152. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
1	Ahl J, Aurora S, Ford J, Oakes T, Ayer D, Nyhuis A, Zhang Q.; Carter J, Martinez J. Predictor of significant reduction in migraine headache days and correlation with improvement in quality of life with galcanezumab. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> (2017) 381 Supplement 1 (427).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
2	Ailani J, Pearlman E, Zhang Q, Nagy A, Schuh K, Aurora SK. Positive response to galcanezumab following treatment failure to onabotulinumtoxinA in patients with migraine: post hoc analyses of three randomized double-blind studies. <i>Eur J Neurol</i> . 2020 Mar;27(3):542-549.	brak komparatora

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
3	Ailani J., Andrews J. S., Rettiganti M., Nicholson R. A., Impact of galcanezumab on total pain burden: findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine (EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN trials), <i>J Headache Pain</i> , 21 (1): 123, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
4	Ailani J., Andrews J. S., Rettiganti M., Nicholson R., Impact of galcanezumab on total pain burden: Findings from phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled studies in patients with episodic or chronic migraine, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
5	Ailani J., Kuruppu D., Rettiganti M., Oakes T. i in., Does wearing-off of efficacy occur in galcanezumab-treated patients at the end of the monthly treatment cycle: A post hoc analysis of four phase 3 randomized trials, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
6	Ailani J., Kuruppu D., Rettiganti M., Oakes T. M. i in., Does wearing off of efficacy occur in galcanezumab-treated patients at the end of the monthly treatment cycle: A post hoc analysis of four phase 3 randomized trials, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 153-154, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
7	Ament M., Day K., Stauffer V. L., Skljarevski V. i in., Correction to: Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 100, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
8	Ament M., Day K., Stauffer V. L., Skljarevski V. i in., Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 6, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
9	Andreou A. P., Wright P., Detke H., Ruff D. i in., Galcanezumab shows efficacy as early as day 1 after initial treatment vs. placebo for the prevention of episodic and chronic migraine, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	niewłaściwy typ publikacji
10	Aurora S, Detke H, Millen B, Antenori A. Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: post-hoc analyses of two phase 3 studies. <i>Neurological sciences</i> 2019, 40, S236.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
11	Aurora S, Detke H, Millen B. Hundemer H. Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Post-hoc analyses of two phase 3 studies. <i>Journal of Headache and Pain</i> (2018) 19 Supplement 1.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
12	Aurora S, Detke H, Millen B. Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Post-hoc analyses of two phase 3 studies. <i>Headache</i> (2018) 58 Supplement 2 (75).	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
13	Aurora S, Detke H, Zhang Q, Millen B. Rapid onset of effect of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: Post-hoc analyses of two phase 3 studies. <i>Cephalalgia</i> (2018) 38 Supplement 1 (83). Date of Publication: 1 Sep 2018.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
14	Aurora S, Morrow P, Ruff D, Pearlman E. Medication overuse in a post-hoc analysis of phase 3 placebocontrolled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19.	analiza post hoc w innej subpopulacji niż założona w kryteriach włączenia
15	Aurora S, Oakes T, Zhang Q, Ahl J, Martinez J. Factors associated with significant reduction in migraine headache days: A post hoc analysis of a phase II placebo controlled trial in patients treated with galkanezumab. <i>Neurology</i> (2017) 88:16 Supplement 1.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
16	Aurora S, Oakes T, Zhang Q, Ahl J, Martinez J. Factors associated with significant reduction in migraine headache days: a post hoc analysis of a phase II placebo-controlled trial in patients treated with galcanezumab. <i>Headache</i> 2017, 57, 182-183.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
17	Aurora S, Ruff D, Pearlman E. Medication overuse in a post-hoc analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. <i>Headache</i> 2019, 59, 23.	analiza post hoc w innej subpopulacji niż założona w kryteriach włączenia
18	Aurora S, Ruff D, Zhang Q, Pearlman E. A post HOC analysis of factors associated with significant reduction in migraine headache days from three phase 3 placebo-controlled trials of patients with episodic and chronic migraine treated with galcanezumab. <i>Cephalalgia</i> 2018, 38, 81-82.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
19	Aurora S, Ruff D, Zhang Q, Pearlman E. Factors associated with significant reduction in migraine headache days: a post hoc analysis of phase 3 placebo-controlled trials of patients with episodic and chronic migraine treated with galcanezumab. <i>Headache</i> 2018, 58, Supplement 2, 163.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
20	Aurora S, Ruff D, Zhang Q, Pearlman E. Factors associated with significant reduction in migraine headache days: a post hoc analysis of phase 3 placebo-controlled trials of patients with episodic and chronic migraine treated with galcanezumab. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19, Supplement 1 XR: EMBASE 624431422 PT: Conference Abstract DOI: 10.1186/s10194-018-0900-0	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
21	Aurora S, Ruff D, Zhang Q, Pearlman E. Factors associated with significant reduction in migraine headache days: a post hoc analysis of phase 3 placebo-controlled trials of patients with episodic and chronic migraine treated with galcanezumab. <i>Journal of managed care and specialty pharmacy</i> 2018, 24, 4-A SUPPL., S62-S63	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
22	Aurora S, Zhang Q, Stauffer V. galcanezumab effects in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from three phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. <i>Cephalalgia</i> 2018, 38, 50-51.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
23	Aurora S, Zhang Q. Persistence of effect of galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1,-2 and REGAIN studies. <i>Headache</i> 2018, 58, 177-178.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
24	Aurora S., Ruff D., Pearlman E., Patel A., Medication overuse in a post-hoc analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 9-10, 2019.	brak wyników dla analizowanej populacji
25	Aurora SK, Zhang Q, Stauffer VL, Daniele MI. Persistence of effect of galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: phase3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>Postgraduate medicine</i> 2018, 130, 79-80.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
26	Aurora SK, Zhang Q, Stauffer VL. Persistence of effect of galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: phase 3, randomized, double-blind, placebocontrolled EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
27	Bangs M, Kudrow D, Wang S, Oakes T, Carter J, Safety from phase 3 clinical studies comparing galcanezumab and placebo in patients with episodic and chronic migraine. <i>Neurology</i> 2019, 92 (15).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
28	Bangs M, Kudrow D, Wang S, Oakes T, Terwindt G, Magis D, Yunes-Medina L, Stauffer V. Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. <i>BMC Neurol.</i> 2020 Jan 17;20(1):25.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
29	Bangs M, Kudrow D, Wang S, Oakes T, Terwindt G, Magis D, Yunes-Medina L, Stauffer V. Correction to: Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. <i>BMC Neurol.</i> 2020 Mar 13;20(1):90.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
30	Bucklan J, Lee M, Patel P, Shadbeh N, Ahmed Z, Kriegler J. George N, Hogue O, Hardin B, Deal J, Real-world experience with CGRP-antagonists in the treatment of migraine. <i>Headache</i> (2019) 59 Supplement 1 (46-47).	populacja niezgodna z kryteriami włączenia
31	Camporeale A, Kudrow D, Sides R, Wang S, Van Dycke A, Selzler K, Stauffer VL. A phase 3, long-term, open-label safety study of galcanezumab in patients with migraine. <i>BMC Neurol.</i> 2018 Nov 9;18(1):188.	brak wymaganego komparatora
32	Caronna E., Gallardo V. J., Alpuente A., Torres-Ferrus M. i in., Anti-CGRP monoclonal antibodies in chronic migraine with medication overuse: real-life effectiveness and predictors of response at 6 months, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 120, 2021.	niewłaściwa populacja
33	CN-01921544, Phase-3 safety data from studies comparing galcanezumab and placebo in patients with episodic and chronic migraine. <i>European journal of neurology</i> 2018, Conference: 4th Congress of the European Academy of Neurology, EAN 2018. Portugal. 25, Supplement 2, 298	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
34	CN-02081520, Effect of age on efficacy and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine. <i>Neurology</i> 2019, 92 (15).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
35	Cohen J. M., Pandya S., Krasenbaum L. J., Thompson S. F. i in., A real-world perspective on the characteristics of migraine patients prescribed ajovy, emgality, or aimovig in the united states, <i>Annals of Neurology</i> , 88 (SUPPL 25): S156-S157, 2020.	brak wyników dla analizowanej populacji
36	Corral-Quereda C., Sánchez-Casado L., Diaz-De-Terán J., Sastre-Real M., Safety and tolerability of anti-CGRP monoclonal antibodies: A real-world study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
37	Corral-Quereda C., Sánchez-Casado L., Diaz-De-Terán J., Sastre-Real M., Safety and tolerability of anti-CGRP monoclonal antibodies: A real-world study, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 179, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
38	Cosslett T., Mitchell C., The use of calcitonin gene related peptide monoclonal antibodies in the difficult to treat migraine population, <i>J Neurol</i> , 268 (2): 734-736, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
39	Day KA, Ament M, Stauffer VL, Skljarevski V, Rettiganti M, Pearlman EM, Aurora SK. Effect of galcanezumab on severity of headache and associated or chronic migraine. <i>Neurology</i> 2019, 92 (15).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
40	Day KA, Ament M, Stauffer VL, Skljarevski V, Zhang Q, Pearlman EM, Aurora SK. Effect of galcanezumab on severity and symptoms of migraine in phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
41	De Luca C., Baldacci F., Mazzucchi S., Lombardo I. i in., CGRP Inhibitors and Oxidative Stress Biomarkers in Resistant Migraine: A Real-Life Study with Erenumab, Fremanezumab, and Galcanezumab, <i>J Clin Med</i> , 10 (19): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
42	Detke H, Day K, Lipsius S, Aurora SK, Hindiyeh N, Diener H-C. Shift from chronic migraine to episodic migraine status in a long-term phase 3 study of galcanezumab. <i>European journal of neurology</i> 2019, 26, 425.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
43	Detke H, Millen B, Zhang Q, Samaan K, Ailani J, Dodick DW, Aurora S. Rapid Onset of Effect of galcanezumab for the Prevention of Episodic Migraine: Analysis of the EVOLVE Studies. <i>Headache</i> . 2020 Feb;60(2):348-359.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
44	Detke H., Buse D., Ford J., Hand A. i in., Interictal burden of migraine: Correlations with other measures of migraine burden and effects of galcanezumab migraine-preventive treatment, <i>Cephalalgia</i> , 40 (1 SUPPL): 16-17, 2020.	brak wyników dla analizowanej interwencji
45	Detke HC, Day KA, Lipsius S, Aurora SK, Hindiyeh NA, Diener H-C, Nicholson R. Shift from chronic to episodic migraine status in a long-term phase 3 study of galcanezumab. <i>Annals of neurology</i> 2019, 86, S171-S172	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
46	Di Cola F. S., Caratozzolo S., Cortinovis M., Liberini P. i in., CGRP monoclonal antibodies early onset of efficacy following	brak wyników dla analizowanej interwencji

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
	four weeks of treatment in chronic migraine, Journal of the Neurological Sciences, 429 2021.	
47	Dodick D, Goadsby P, Skljarevski V, Ferguson M, Oakes T, Tanaka Y, Ni X, Zhang Q, Due M, Martinez J, et al. Sustained response outcomes from a phase iia, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide for the prevention of migraine: a post-hoc analysis. Postgraduate medicine 2016, 128, 23-24.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
48	Dodick D, Goadsby P, Skljarevski V, Ferguson M, Oakes T, Tanaka Y, Ni X, Zhang Q, Due M, Martinez J. Sustained response outcomes from a phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a post-hoc analysis. Cephalgia 2015.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
49	Dodick D, Goadsby P, Spierings E, Scherer J, Sweeney S, Grayzel D. Safety and efficacy of LY2951742, a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide, for the prevention of migraine: a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet Neurol. 2014 Sep;13(9):885-92.	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
50	Dodick D, Goadsby P, Spierings E, Scherer J, Sweeney S, Grayzel D. CGRP monoclonal antibody LY2951742 for the prevention of migraine: a Phase 2, Randomized, double-blind, placebo-controlled study. Neurology 2014, 83 (2), e39-e40.	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
51	Dodick D, Goadsby P, Spierings E.L, Scherer J, Sweeney S, Grayzel D. CGRP monoclonal antibody LY2951742 for the prevention of migraine: A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Headache (2014) 54:8 (1430).	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
52	Dodick D. W., Doty E. G., Aurora S. K., Ruff D. D. i in., Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine, Cephalgia, 2020.	niewłaściwa populacja
53	Erratum to: Migraine Headache Day Response Rates and the Implications to Patient Functioning: An Evaluation of 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials of Galcanezumab in Patients With Migraine (Headache: The Journal of Head and Face Pain, (2020), 60, 10, (2304-2319), 10.1111/head.14013), Headache, 61 (6): 977, 2021.	niewłaściwy typ publikacji
54	EUCTR2015-001883-21-DE, Evaluation of LY2951742 in the Prevention of Chronic Migraine, http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001883-21-DE .	Brak wyników dla wyszczególnionej interwencji.
55	EUCTR2015-001884-38-BE. Evaluation of long term safety of LY2951742 in Patients with Migraine. http://www.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-001884-38-BE .	brak wymaganego komparatora
56	Fernandes M, Detke D, Zhang Q, Effect of galcanezumab on possible menstrual-related migraine: exploratory analyses results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN. Journal of headache and pain 2018.	analiza post hoc w innej subpopulacji niż założona w kryteriach włączenia

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
57	Ferrari M, Tepper S, Aurora S, Ruff D, Wietecha L. Sustained reduction of migraine headache days in patients with episodic migraine during months 4-6 of treatment with galcanezumab. <i>Journal of the neurological sciences</i> 2019, 405, 62.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
58	Ferrari M, Tepper SJ, Ruff D, Wietecha L. Sustained reduction of migraine headache days in patients with episodic migraine during months 4 to 6 of treatment with galcanezumab. <i>Cephalalgia</i> 2019, 39 NO: 1, 217.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
59	Ferrari MD, Tepper SJ, Ruff D, Wietecha LA, Nicholson R. Sustained reduction of migraine headache days in patients with episodic migraine during months 4-6 of treatment with galcanezumab. <i>Annals of neurology</i> 2019, 86, S78-S79.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
60	Ford J, Ayer D, Nyhuis A, Aurora S, Carter J. Measures of functioning using MSQ v2.1 in patients with a history of episodic migraine and treated with galcanezumab or placebo injections in a Phase 2 clinical trial. <i>Neurology</i> 2017, 88 NO: 16	post-hoc
61	Ford J, Ayer D, Zhang Q, Carter J, Leroux E, Skljarevski V, Aurora S, Tockhorn-Heidenreich A, Lipton R. Two randomized migraine studies of galcanezumab: Effects on patient functioning and disability. <i>Neurology</i> . 2019 Jul 30;93(5):e508-e517.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
62	Ford J, Ayer D, Zhang Q, Carter J, Skljarevski V, Aurora S. Changes in patient functioning and disability: Results from two phase 3 double-blind placebo-controlled clinical trials evaluating galcanezumab for episodic migraine prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). <i>Headache</i> (2018) 58 Supplement 2 (171-172).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
63	Ford J, Ayer D, Zhang Q, Carter J, Skljarevski V, Aurora S. Changes in patient functioning and disability: Results from two phase 3 double-blind placebo-controlled clinical trials evaluating galcanezumab for episodic migraine prevention (EVOLVE-1 and EVOLVE-2). <i>Journal of Headache and Pain</i> (2018) 19 Supplement 1.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
64	Ford J, David A, Nyhuis A, Aurora S, Carter J. Measures of functioning using MSQ v2.1 in patients with a history of episodic migraine and treated with galcanezumab or placebo injections in a phase 2 clinical trial. <i>Headache</i> 2017, 57, 182.	post-hoc
65	Ford J, Foster S, Stauffer V, Ruff D, Aurora S, Versijpt J. Patient satisfaction, health care resource utilization, and acute headache medication use with galcanezumab: results from a 12-month open-label study in patients with migraine. <i>Patient Preference Adherence</i> . 2018 Nov 13;12:2413-2424.	brak wymaganego komparatora
66	Ford J. H., Kurth T., Starling A. J., Ayer D. W. i in., Migraine Headache Day Response Rates and the Implications to Patient Functioning: An Evaluation of 3 Randomized Phase 3 Clinical Trials of Galcanezumab in Patients With Migraine, <i>Headache</i> , 60 (10): 2304-2319, 2020.	niewłaściwa populacja
67	Ford JH, Foster S, Detke H, Stauffer V, Ruff D, Aurora S. Effects of galcanezumab on healthcare resource utilization and acute medication use in patients with migraine: results from two	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
	global phase 3 clinical trials. Value in health 2018, 21, S208-S209.	wcześniejszym niepowodzeniu terapii
68	Förderreuther S, Zhang Q, Stauffer V, Aurora S, Láinez M. Preventive effects of galcanezumab in adult patients with episodic or chronic migraine are persistent: data from the phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN studies. J Headache Pain. 2018 Dec 29;19(1):121.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
69	Gantenbein A. R., Agosti R., Gobbi C., Flügel D. i in., Impact on monthly migraine days of discontinuing anti-CGRP antibodies after one year of treatment - a real-life cohort study, Cephalalgia, 41 (11-12): 1181-1186, 2021.	niewłaściwa populacja
70	Goadsby P, Dodick D, Martinez J, Ferguson M, Oakes T, Tanaka Y, Ni X, Zhang Q, Due M, Skljarevski V, et al. Onset of efficacy of LY2951742 in migraine prevention: data from a phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled study of a monoclonal antibody to calcitonin gene-related peptide (a post-hoc analysis). Postgraduate medicine 2016 (128), 83-84.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
71	Goadsby P, Dodick D, Martinez J, Ferguson M, Oakes T, Zhang Q, Skljarevski V, Aurora S. Onset of efficacy and duration of response of galcanezumab for the prevention of episodic migraine: a post-hoc analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Aug;90(8):939-944.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
72	Goadsby P, Dodick D, Spierings E, Scherer J, Sweeney S, Grayzel D. CGRP monoclonal antibody LY2951742 for the prevention of migraine: A phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Journal of Headache and Pain (2014) 15 SUPPL. 1.	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
73	Goadsby PJ, Dodick D, Martinez J, Ferguson M, Oakes T, Tanaka Y, Ni X, Zhang Q, Due M, Skljarevski V. Onset of efficacy of LY2951742 in migraine prevention: post-hoc analysis of phase 2a, randomized, double-blind, placebo-controlled study data of a calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody. Cephalalgia 2015, 35 (6) SUPPL.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
74	Iyengar S, Dodick DW, Goadsby PJ, Zhang Q, Ferguson MB, Oakes TM, Martinez JM, Due MR, Schacht AL, Skljarevski V, et al.. Evaluation of efficacy and safety of LY2951742 in randomized, double-blind, placebo-controlled, singledose and dose-ranging studies in patients with migraine. Neuropsychopharmacology 2016, 41.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
75	Jedynak J., Eross E., Gendolla A., Rettiganti M. i in., Shift from high-frequency to low-frequency episodic migraine in patients treated with Galcanezumab: results from two global randomized clinical trials, J Headache Pain, 22 (1): 48, 2021.	niewłaściwa populacja
76	Joshi S, Tobin J, Ford J, Nichols R, Foster S, Ruff D, Detke H, Aurora S. galcanezumab significantly reduced healthcare resource utilisation and acute medication use in patients with chronic migraine: findings from a Phase 3, placebo-controlled study with open-label extension. European journal of neurology 2019, 26, 630.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
77	Kielbasa W.; Quinlan T.; Bell R.; Miller B.; Skljarevski V. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of LY2951742,	badanie dotyczące farmakodynamiki

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
	a calcitonin gene related peptide antibody, in migraine patients. <i>Neurology</i> (2016) 86:16 SUPPL. 1.	
78	Kuruppu D., Efficacy of galcanezumab in patients who had not benefited from commonly prescribed migraine preventive treatments, <i>Annals of Neurology</i> , 88 (SUPPL 25): S152-S153, 2020.	brak dostępu do pełnego tekstu
79	López-Bravo A., Oliveros-Cid A.,Sevillano-Orte L., Satisfaction with galcanezumab as a medication: A cross sectional study in migraine patients, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
80	López-Bravo A., Oliveros-Cid A.,Sevillano-Orte L., Satisfaction with galcanezumab as a medication: A cross sectional study in migraine patients, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 186-187, 2021.	brak wyników dla ocenianych punktów końcowych
81	Martinez J, Garce S, Anglin G, Hodsdon M, Kielbasa W, Moser B, Pearlman E. Immunogenicity findings from Phase 3 galcanezumab trials in patients with episodic or chronic migraine. <i>Journal of Headache and Pain</i> (2018) 19 Supplement 1.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
82	Martinez J, Hindiyeh N, Anglin G, Kalidas K, Hodsdon M, Kielbasa W, Moser B, Pearlman E, Garces S. Assessment of immunogenicity from galcanezumab phase 3 trials in patients with episodic or chronic migraine. <i>Cephalalgia</i> 2020.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
83	McAllister P, Ford J, Stauffer V, Sexson M, Ayer D, Wang S. Patient functioning and disability among patients with migraine: evaluation of galcanezumab in a long-term, open-label study. <i>Headache</i> 2019, 59, 99-100.	brak wymaganego komparatora
84	Miller B, Collins E, Hodsdon M, Camporeale A, Nguyen H, Oakes T, Zhang Q, Ferguson M, Skljarevski V, Martinez J, et al. Evaluation of treatment-emergent anti-drug antibodies following administration of LY2951742, a calcitonin gene related peptide antibody, to migraine patients. <i>Headache. Conference: 58th annual scientific meeting of the american headache society</i> 2016, 56, 68-69.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
85	Morego Soler A., Maestre Fullana M. A., Cano Collado V., Galan Ramos N. i in., Efficacy and safety with Erenumab and galcanezumab: Our experience, <i>European Journal of Hospital Pharmacy</i> , 28 (SUPPL 1): A91, 2021.	brak wyników dla analizowanej populacji
86	Nagy AJ, Pearlman E, Ruff D, Day K, Aurora SK, Rosen N. 100% Response rate to galcanezumab in patients with episodic migraine: randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Cephalalgia</i> 2018, 38, 63-64.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
87	Nagy AJ, Pearlman E, Ruff D, Day K, Rosen N. 100% response rate to galcanezumab in patients with episodic migraine: randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
88	NCT01625988, A Study of LY2951742 in Participants With Migraine. https://clinicaltrials.gov/show/NCT01625988	wyniki dla interwencji dotyczące innego dawkowania niż

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
		złożone w kryteriach włączenia
89	NCT02614287. A Safety Study of galcanezumab in Participants With Migraine, With or Without Aura. https://clinicaltrials.gov/show/NCT02614287 .	brak wymaganego komparatora
90	NCT02959177, A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Participants With Episodic Migraine. SO: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959177	populacja niezgodna z kryteriami włączenia
91	NCT02959190, A Study of LY2951742 (Galcanezumab) in Japanese Participants With Migraine, https://clinicaltrials.gov/show/NCT02959190 .	populacja niezgodna z kryteriami włączenia
92	NCT03963232, A Study of galcanezumab (LY2951742) in Participants With Episodic Migraine. https://clinicaltrials.gov/show/NCT03963232	Brak wyników dla wyszczególnionej interwencji.
93	Nichols R, Doty E, Sacco S, Ruff D, Pearlman E, Aurora S. Analysis of Initial Nonresponders to galcanezumab in Patients With Episodic or Chronic Migraine: Results From the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies. <i>Headache</i> . 2019 Feb;59(2):192-204.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
94	Nichols R, Ruff D, Pearlman E, Aurora S Analysis of initial non-responders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN randomized, double-blind, placebo-controlled trials. <i>Headache</i> 2018, Conference: 60th Annual Scientific Meeting American Headache Society, AHS 2018. 58, Supplement 2, 173-174.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
95	Nichols R, Ruff D, Pearlman E, Aurora S. Analysis of initial non responders to galcanezumab in patients with episodic or chronic migraine: results from the EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN randomized, double-blind, placebo-controlled trials. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
96	No autor, Immunogenicity assessment from phase 3 galcanezumab trials in patients with episodic or chronic migraine. <i>Neurology</i> 2019, 92 NO: 15.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
97	Oakes T, Kovacs R, Rosen N, Doty E, Kemmer P, Aurora S, Camporeale A. Evaluation of cardiovascular risks in adult patients with episodic or chronic migraine treated with galcanezumab: data from three phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>Neurology</i> 2019, 92 (15).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
98	Oakes T, Kovacs R, Rosen N, Doty E, Kemmer P, Aurora SK, Camporeale A. Evaluation of Cardiovascular Outcomes in Adult Patients With Episodic or Chronic Migraine Treated With galcanezumab: Data From Three Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN Studies. <i>Headache</i> 2020 Jan;60(1):110-123.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
99	Oakes TM, Kovacs R, Rosen N, Doty EG, Kemmer P, Aurora SK, Camporeale A. Evaluation of cardiovascular risks in adult patients with episodic or chronic migraine treated with galcanezumab: data from three phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled studies. <i>European journal of neurology</i> 2019, 26, 295.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
100	Paget M. A., Tockhorn-Heidenreich A., Belger M., Chartier F. i in., Generalisability of the CONQUER trial results to routine clinical practice: Galcanezumab versus placebo in patients with inadequately controlled migraine, <i>European Journal of Neurology</i> , 27 1082, 2020.	brak dostępu do pełnego tekstu
101	Pozo-Rosich P., Samaan K. H., Schwedt T. J., Nicholson R. A. i in., Galcanezumab Provides Consistent Efficacy Throughout the Dosing Interval Among Patients with Episodic and Chronic Migraine: A Post hoc Analysis, <i>Adv Ther</i> , 38 (6): 3154-3165, 2021.	niewłaściwa populacja
102	Raffaelli B, Mussetto V, Israel H, Neeb L, Reuter U. Erenumab and galcanezumab in chronic migraine prevention: effects after treatment termination. <i>J Headache Pain</i> . 2019 Jun 3;20(1):66.	analiza post hoc w innej subpopulacji niż założona w kryteriach włączenia
103	Regev A, Camporeale A, Skljarevski V, Wang S, Carter J. Hepatic safety of galcanezumab in patients with migraine: results of three phase 2 double-blind placebo-controlled trials. <i>Headache. Conference: 59th annual scientific meeting of the american headache society. United states 2017</i> , 57, 182.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
104	Regev A, Camporeale A, Skljarevski V, Wang S. Hepatic safety of galcanezumab in patients with migraine: Results of three Phase 2 doubleblind placebocontrolled trials. <i>Neurology (2017) 88:16 Supplement 1</i> .	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
105	Reuter U., Galcanezumab CONQUERs migraine prevention, <i>Lancet Neurol</i> , 19 (10): 798-799, 2020.	niewłaściwy typ publikacji
106	Rosen N, Erratum to: 100% Response Rate to galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: a Post hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies: headache (<i>Headache: the Journal of Head and Face Pain</i> , (2018), 58, 9, (1347-1357).	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
107	Rosen N, Pearlman E, Ruff D, Day K, Jim Nagy A. 100% Response Rate to galcanezumab in Patients With Episodic Migraine: A Post Hoc Analysis of the Results From Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies. <i>Headache</i> . 2018 Oct;58(9):1347-1357.	post-hoc
108	Ruff D, Ford J, Starling A, Detke D, Nichols R, Port M, Aurora S, Patient gains in daily functioning and reductions in disability with galcanezumab among patients with episodic and chronic migraine. <i>Neurological sciences</i> 2019, 40.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
109	Ruff D, Ford J, Starling A, Detke D, Nichols R, Port M, Aurora S, Patient gains in daily functioning and reductions in disability with galcanezumab among patients with episodic and chronic migraine. <i>Headache</i> 2019, 59, 101.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
110	Ruff D, Ford J, Starling J, Detke H, Nichols R, Port M, Aurora K, Patient gains in daily functioning and reductions in disability with galcanezumab among patients with episodic and chronic migraine. <i>Neurology</i> 2019, 92 (15).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
111	Ruff D, Tockhorn-Heidenreich A, Foster A, Nichols E. Benefit-risk assessment of galcanezumab versus placebo for the treatment of episodic and chronic migraine: results from EVOLVE-1, EVOLVE-2, and REGAIN clinical trials. <i>Cephalalgia</i> 2019, 39 (1), 219-220.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
112	Sakai F, Ozeki A, Skljarevski V. Efficacy and safety of galcanezumab for prevention of migraine headache in Japanese patients with episodic migraine: A phase 2 randomized controlled clinical trial. <i>Cephalalgia Reports</i> (2020) 3.	populacja niezgodna z kryteriami włączenia
113	Samaan K., Pozo-Rosich P., Nicholson R., Rathmann S. i in., Consistency of galcanezumab efficacy throughout a month over time, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	niewłaściwa populacja
114	Samuel D. I., Nieves Castellanos C., Mireya L. L., Julia P. G. i in., Erenumab vs galcanezumab in a very difficult-to-treat migraine population. Efficacy and safety, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
115	Samuel D. I., Nieves Castellanos C., Mireya L. L., Julia P. G. i in., Erenumab vs galcanezumab in a very difficult-to-treat migraine population. Efficacy and safety, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 23, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
116	Sánchez-Casado L., Corral-Quereda C., Díaz De Terán Velasco J., Sastre-Real M., Patient-reported outcomes among migraine patients treated with cgrp-monoclonal antibodies in clinical practice, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 177-178, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
117	Sánchez-Casado L., Corral-Quereda C., Díaz De Terán Velasco J., Sastre-Real M., Patient-reported outcomes among migraine patients treated with cgrp-monoclonal antibodies in clinical practice, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
118	Sandoe C., Lipton R., Buse D., Ford J. i in., Interictal burden of migraine: Correlations with other measures of migraine burden and effects of galcanezumab migraine-preventive treatment, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
119	Scheffler A., Schenk H., Wurthmann S., Nsaka M. i in., CGRP antibody therapy in patients with drug resistant migraine and chronic daily headache: a real-world experience, <i>J Headache Pain</i> , 22 (1): 111, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
120	Silberstein S, Stauffer V, Day K, Lipsius S, Wilson M. Correction to: galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). <i>J Headache Pain</i> . 2019 Dec 27;20(1):118.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
121	Silberstein S, Stauffer V, Day KA, Lipsius S, Wilson M. Galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by high versus low frequency of migraine headaches in phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2). <i>J Headache Pain</i> . 2019 Jun 28;20(1):75.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
122	Silberstein S, Stauffer VL, Day K, Zhang Q, Lipsius S, Wilson M-C. Phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by low- versus	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
	high-frequency of migraine headaches. Journal of headache and pain 2018, 19.	wcześniejszym niepowodzeniu terapii
123	Silberstein S, Stauffer VL, Day KA, Lipsius S, Wilson M-C. Phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: subgroup analyses of efficacy by low-versus high-frequency of migraine headaches. Neurology 2019, 92 (15).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
124	Silberstein S. D., Reshef S., Cohen J. M., Gandhi S. i in., Adverse event profiles of therapies that target the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway, during the first six months after launch: A real-world data analysis using the fda adverse events reporting system (FAERS), Annals of Neurology, 88 (SUPPL 25): S153, 2020.	brak dostępu do pełnego tekstu
125	Silberstein S. D., Reshef S., Cohen J. M., Gandhi S. i in., Adverse event profiles of therapies that target the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway, during the first six months after launch: A real-world data analysis using the FDA adverse events reporting system (FAERS), Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 29 (SUPPL 3): 26-27, 2020.	brak wyników dla analizowanej interwencji
126	Silberstein S. D., Reshef S., Cohen J. M., Gandhi S. i in., Adverse event profiles of therapies that target the calcitonin gene-related peptide (CGRP) pathway, during the first six months after launch: A real-world data analysis using the FDA adverse events reporting system (FAERS), Neurology, 94 (15): 2020.	brak wyników dla analizowanej interwencji
127	Silberstein S. D., Reshef S., Cohen J. M., Gandhi S. i in., PND61 Adverse Event Profiles of Therapies That Target the Calcitonin GENE-Related Peptide (CGRP) Pathway, during the First SIX Months after Launch: A Real-World DATA Analysis Using the FDA Adverse Events Reporting System (FAERS), Value in Health, 23 S634, 2020.	brak wyników dla analizowanej interwencji
128	Silvestro M., Orologio I., Bonavita S., Scotto di Clemente F. i in., Effectiveness and Safety of CGRP-mAbs in Menstrual-Related Migraine: A Real-World Experience, Pain and Therapy, 10 (2): 1203-1214, 2021	brak wyników dla analizowanej interwencji
129	Skljarevski V, Martinez J, Oakes T, Ferguson M, Tanaka Y, Due M, Schacht A. Efficacy of LY2951742 in subgroups of patients with migraine of different frequency. Cephalalgia 2016, 36, 42-43	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
130	Skljarevski V, Martinez J, Oakes T, Ferguson M, Tanaka Y, Due M, Schacht A, Zappone C. Efficacy of LY2951742 in subgroups of patients with migraine of different frequency. Postgraduate medicine 2016, 128, 104.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
131	Skljarevski V, Martinez JM, Oakes T, Ferguson M, Tanaka Y, Due MR, Schacht AL. Efficacy of LY2951742 in subgroups of patients with migraine of different frequency. Headache. Conference: 58th annual scientific meeting of the american headache society 2016, 56, 67.	wyniki dotyczące innego dawkowania niż założone w kryteriach włączenia
132	Skljarevski V, Stauffer VL, Zhang Q, Detke HC, Millen BA, Yang JY, Selzler KJ, Conley R, Aurora SK. Phase 3 studies (EVOLVE-1 and EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: results of 6-month treatment phase. Journal of headache and pain 2017, 18 (1).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
133	Skljarevski V., Stauffer V. L., Zhang Q., Detke H. C. i in., Phase 3 studies (EVOLVE-1 & EVOLVE-2) of galcanezumab in episodic migraine: results of 6-month treatment phase, <i>Postgraduate Medicine</i> , 129 (SUPPL 1): 47-, 2017.	niewłaściwa populacja
134	Smitherman T. A., Tietjen G. E., Schuh K., Skljarevski V. i in., Efficacy of Galcanezumab for Migraine Prevention in Patients With a Medical History of Anxiety and/or Depression: A Post hoc Analysis of the Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled REGAIN, and Pooled EVOLVE-1 and EVOLVE-2 Studies, <i>Headache</i> , 60 (10): 2202-2219, 2020.	niewłaściwa populacja
135	Stauffer V, Sides R, Lanteri-Minet M, Kielbasa W, Jin Y, Selzler K, Tepper S. Comparison between prefilled syringe and autoinjector devices on patient-reported experiences and pharmacokinetics in galcanezumab studies. <i>Patient Prefer Adherence</i> . 2018 Sep 17;12:1785-1795.	brak komparatora
136	Stauffer V, Skljarevski V, Zhang Q, Ford JH, Carter J, Aurora SK. The relationship between headache frequency and illness burden prior to treatment randomization in two phase 3 episodic migraine clinical trials. <i>Headache</i> 2017, 57, 190.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
137	Stauffer V, Turner I, Kemmer P, Kielbasa W, Day K, Port M, Quinlan T, Camporeale A. Effect of age on pharmacokinetics, efficacy, and safety of galcanezumab treatment in adult patients with migraine: results from six phase 2 and phase 3 randomized clinical trials. <i>J Headache Pain</i> . 2020 Jun 23;21(1):79.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
138	Stauffer V, Wang S, Bangs M, Oakes T, Carter J, Aurora S. Safety data from phase 3 clinical studies comparing galcanezumab and placebo in patients with episodic and chronic migraine. <i>Journal of Headache and Pain</i> (2018) 19 Supplement 1.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
139	Stauffer V, Wang S, Bonner J, Kim B, Bhandari R, Day KA, Camporeale A. Evaluation of injection-site-related adverse events with galcanezumab: a post hoc analysis of phase 3 studies in participants with migraine. <i>BMC Neurol</i> . 2020 May 19;20(1):194.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
140	Stauffer V, Wang S, Carter J, Day K, Camporeale A. Evaluation of injection site related adverse events from phase 3 placebo controlled studies of galcanezumab for migraine prevention, <i>Cephalalgia</i> (2018) 38 Supplement 1 (54-55).	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
141	Stauffer V, Wang S, Day K, Saper JR. galcanezumab safety/tolerability profile does not differ in patients with episodic or chronic migraine. <i>Headache</i> 2019, 59, 45-46.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
142	Stauffer V, Wang S, Voulgaropoulos M, Skljarevski V, Kovacic A, Aurora S. Effect of galcanezumab Following Treatment Cessation in Patients With Migraine: Results From 2 Randomized Phase 3 Trials. <i>Headache</i> . 2019 Jun;59(6):834-847.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
143	Stauffer V., Jedynek J., Gendolla A., Eross E. i in., High frequency episodic migraine shift to low frequency episodic	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód wykluczenia
	migraine in patients treated with galcanezumab, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	
144	Tepper S. J., Ruff D., Wietecha L., Sustained reduction of migraine headache days in patients with episodic migraine during months 4 to 6 of treatment with galcanezumab, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	niewłaściwa populacja
145	Torres-Ferrús M., Gallardo V. J., Alpuente A., Caronna E. i in., The impact of anti-CGRP monoclonal antibodies in resistant migraine patients: a real-world evidence observational study, <i>J Neurol</i> , 268 (10): 3789-3798, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
146	Vaghi G., Bitetto V., De Icco R., Guaschino E. i in., Real life experience of one year treatment with galcanezumab in chronic migraine with and without medication overuse headache, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
147	Vaghi G., Bitetto V., De Icco R., Guaschino E. i in., Real life experience of one year treatment with galcanezumab in chronic migraine with and without medication overuse headache, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 162-163, 2021.	brak wyników dla analizowanej interwencji
148	Zhang Q, Morrow PA, Stauffer VL, Skljarevski V, Pearlman EM, Aurora SK. Effect of galcanezumab following double-blind treatment in patients with migraine: results from EVOLVE-1 and EVOLVE-2. <i>Journal of headache and pain</i> 2018, 19.	analiza post hoc nie dotycząca populacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii
149	Zhang Q, Ruff D, Pearlman E, Govindan S, Aurora S. Efficacy of galcanezumab in patients who failed to respond to preventives previously: results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>Headache</i> 2018, 58, 165-166.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
150	Zhang Q, Ruff DD, Pearlman EM, Govindan S, Aurora S. Efficacy of galcanezumab in patients who failed to respond to preventives previously: results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>Cephalalgia</i> 2018, 38, 51-52.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.
151	Zhang Q, Ruff DD, Pearlman EM, Govindan S, Aurora SK. Efficacy of galcanezumab in patients who failed to respond to preventives previously: results from EVOLVE-1, EVOLVE-2 and REGAIN studies. <i>European journal of neurology</i> 2018, 25, 298.	Analiza post hoc, która nie dotyczy subpopulacji pacjentów po wcześniejszym niepowodzeniu terapii.

17.3 Badania pierwotne – przegląd systematyczny dla komparatorów

Poniżej zestawiono publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów (por. Tab. 153).

Tab. 153. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
Erenumab		
1	Ashina M, Dodick D, Goadsby P, Reuter U, Silberstein S, Zhang F, Gage J, Cheng S, Mikol D, Lenz R. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: Interim analysis of an ongoing open-label study. <i>Neurology</i> . 2017 Sep 19;89(12):1237-1243.	brak wymaganego komparatora
2	Sakai F, Takeshima T, Tatsuoka Y, Hirata K, Lenz R, Wang Y, Cheng S, Hirama T, Mikol D. A Randomized Phase 2 Study of Erenumab for the Prevention of Episodic Migraine in Japanese Adults. <i>Headache</i> . 2019 Nov;59(10):1731-1742.	populacja niezgodna z kryteriami włączenia
3	Ashina M, Goadsby P, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Rippon G, Klatt J, Xue F, Chia V, Zhang F, Cheng S, Mikol D. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. <i>Cephalalgia</i> . 2019 Oct;39(11):1455-1464.	brak wymaganego komparatora
4	Ashina M, Goadsby P.J, Reuter U, Silberstein S, Dodick D, Chou D, Klatt J, Xue F, Zhang F, Cheng S, Mikol D. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label extension study. <i>Headache</i> (2019) 59 Supplement 1 (25).	brak wymaganego komparatora
5	Dodick D, Ashina M, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Paler K, Picard H, Mikol D, Lenz R. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Primary results of the ARISE trial. <i>Neurology</i> (2017) 89:8 (e98).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
6	Goadsby P, Reuter U, Bonner J, Broessner G, Hallstrom Y, Zhang F, Sapa S, Picard H, Mikol D, Lenz R. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in migraine prevention: Primary Results of the STRIVE Trial. <i>Neurology</i> (2017) 89:8 (e104).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
7	Ashina M, Dodick D, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol D, Lenz R. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Primary results of the ARISE trial. <i>European Journal of Neurology</i> (2017) 24 Supplement 1 (470).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
8	Goadsby P.J, Reuter U, Bonner J, Broessner G, Hallstrom Y, Zhang F, Sapa S, Picard H, Mikol D, Lenz R. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in migraine prevention: Primary results of the STRIVE Trial. <i>European Journal of Neurology</i> (2017) 24 Supplement 1 (117).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
9	Goadsby P, Reuter U, Bonner J, Broessner G, Hallstrom Y, Zhang F, Sapa S, Picard H, Mikol D, Lenz R. Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in migraine prevention: Primary results of the STRIVE trial. <i>Headache</i> (2017) 57 Supplement 3 (128-129).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
10	Dodick D, Ashina M, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol D, Lenz R. A phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	erenumab in migraine prevention: Primary results of the ARISE trial. <i>Headache</i> (2017) 57 Supplement 3 (191-192).	
11	Tepper S.J, Dolezil D, Ashina M, Reuter U, Brandes J, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D. A phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in chronic migraine prevention. <i>Headache</i> (2017) 57 Supplement 3 (130).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
12	Goadsby P.J, Reuter U, Bonner J, Broessner G, Hallstrom Y, Zhang F, Sapra S, Picard H, Mikol D, Lenz R. Phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab (AMG 334) in migraine prevention: Primary results of the strive trial. <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> (2017) 88:5 (e23-e24).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
13	Dodick D, Ashina M, Kudrow D, Lanteri-Minet M, Osipova V, Palmer K, Picard H, Mikol D.D, Lenz R.A A phase 3, randomised, double-blind, placebocontrolled study to evaluate the efficacy and safety of erenumab in migraine prevention: Primary results of the arise trial AUTHOR NAMES . CORRESPONDENCE ADDRESS D. Dodick, Department of Neurology, Mayo Clinic, Scottsdale, United States. , <i>Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry</i> (2017) 88:5 (e24). Date of Publication: 1 May 2017	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
14	Tepper S, Widnell K, Dolezil D, Ashina M, Reuter U, Lewis Brandes J, Silberstein S, Winner P, Leonardi D, Mikol D. Evaluating the efficacy and safety of Erenumab (AMG 334) in chronic migraine prevention in a phase 2 randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Neurology</i> (2017) 88:16 Supplement 1.	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
15	CN-02185875, Study of efficacy and safety of erenumab in adult subjects with chronic migraine, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2020/09/027647 , 2020.	Brak wyników badania
16	Euctr D. K., The effect of erenumab on the headache inducing properties provocation triggers in migraine patients, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000661-16-DK , 2020.	Brak wyników badania
17	Ehrlich M., Reuter U., Gendolla A., Heinze A. i in., Characteristics of the first head-to-head randomized, double-blind, double-dummy trial of erenumab and topiramate for the prevention of episodic and chronic migraine, <i>European Journal of Neurology</i> , 27 13, 2020.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
18	Ashina M., Goadsby P., Reuter U., Silberstein S. i in., Consistent efficacy and safety of erenumab in episodic migraine patients during a 5-year, open-label extension study, <i>European Journal of Neurology</i> , 28 (SUPPL 1): 153-154, 2021.	abstrakt konferencyjny
19	Ashina M., Goadsby P., Reuter U., Silberstein S. i in., Consistent efficacy and safety of erenumab over time in patients with episodic migraine who completed a 5-year, open-label extension study, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	abstrakt konferencyjny
20	Ashina M., Goadsby P. J., Reuter U., Silberstein S. D. i in., Consistent efficacy and safety of erenumab over time in patients with episodic migraine who completed a 5-year, open-label extension study, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 117-118, 2021.	abstrakt konferencyjny
21	Ashina M., Goadsby P. J., Reuter U., Silberstein S. D. i in., Consistent efficacy and safety of erenumab over time in patients with episodic	abstrakt konferencyjny

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
	migraine who completed a 5-year, open-label extension study, <i>Journal of Headache and Pain</i> , 22 (SUPPL 1): 2021.	
22	Ashina M., Goadsby P. J., Reuter U., Silberstein S. D. i in., Consistent efficacy and safety of erenumab over time in patients with episodic migraine who completed a 5-year, open-label extension study, <i>Cephalalgia</i> , 41 (1 SUPPL): 25-26, 2021.	abstrakt konferencyjny
23	Chowdhury D., Chaudhuri J., Ghosh P., Kulkarni R. i in., Efficacy and safety of erenumab in indian episodic migraine population: india subanalysis of Global EMPOWER study, <i>European Journal of Neurology</i> , 28 (SUPPL 1): 704-, 2021.	abstrakt konferencyjny
24	Reuter U., Ehrlich M., Gendolla A., Heinze A. i in., Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine: Results of a randomized active-controlled double-dummy trial, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 174-175, 2021.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
25	de Tommaso M., Delussi M., Gentile E., Ricci K. i in., Effect of single dose Erenumab on cortical responses evoked by cutaneous a-delta fibers: A pilot study in migraine patients, <i>Cephalalgia</i> , 2021.	niewłaściwy typ publikacji
26	Takehima T., Sakai F., Hirata K., Imai N. i in., Erenumab treatment for migraine prevention in Japanese patients: Efficacy and safety results from a Phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled study, <i>Headache</i> , 61 (6): 927-935, 2021.	niewłaściwa populacja
27	Reuter U., Ehrlich M., Gendolla A., Heinze A. i in., Erenumab versus topiramate for the prevention of migraine - a randomised, double-blind, active-controlled phase 4 trial, <i>Cephalalgia</i> , 2021.	brak porównania z komparatorem wymienionym w kryteriach
28	Euctr I. T., Functional MRI study of the central effects of erenumab in patients with episodic migraine, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-004875-11-IT , 2021.	Brak wyników badania
29	Wang S. J., Roxas A. A., Saravia B., Kim B. K. i in., Randomised, controlled trial of erenumab for the prevention of episodic migraine in patients from Asia, the Middle East, and Latin America: The EMPOWER study, <i>Cephalalgia</i> , 2021.	niewłaściwa populacja
30	Nct, Treatment of Acute PTH With a CGRP Receptor mAb in Military Service Members and Civilians With mTBI, https://clinicaltrials.gov/show/NCT05049057 , 2021.	niewłaściwa populacja
Fremanezumab		
31	Lipton R, Cohen J, Gandhi S, Yang R, Ning X. Long-term effect of fremanezumab on the overall number of headache hours and on the duration of remaining headaches in patients with chronic or episodic migraine. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> (2019) 405 Supplement (21).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
32	Goadsby P, Dodick D, Silberstein S, Ning X, Yang R, Cepparulo M. Efficacy of fremanezumab in patients with chronic migraine with or without concomitant use of preventive medication. <i>Neurological Sciences</i> (2019) 40 Supplement 2 (S233-S234).	Niewłaściwy typ publikacji – abstrakt konferencyjny
33	Euctr D. E., A Study to Assess if Fremanezumab is Effective in Preventing Migraine in Patients with Major Depressive Disorder, https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-001989-15-DE , 2019.	Brak wyników badania

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
34	Euctr D. E., A Study to Test if Fremanezumab is Effective in Preventing Episodic Migraine in Patients 6 to 17 Years of Age, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002055-42-DE , 2020.	Brak wyników badania
35	Euctr D. E., A Study to Test if Fremanezumab is Effective in Preventing Chronic Migraine in Patients 6 to 17 Years of Age, https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002053-33-DE , 2020.	Brak wyników badania
36	Ashina S., Campos V. R., Cohen J. M., Janka L. i in., Clinically meaningful responses to fremanezumab in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medications in the randomized, placebocontrolled FOCUS study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 132 (SUPPL 1): 33-34, 2020.	abstrakt konferencyjny
37	Ashina S., Ramirez-Campos V., Cohen J., Janka L. i in., Clinically meaningful responses to fremanezumab in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medications in the randomized, placebocontrolled focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	abstrakt konferencyjny
38	Department of Error: Fremanezumab versus placebo for migraine prevention in patients with documented failure to up to four migraine preventive medication classes (FOCUS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b trial (<i>The Lancet</i> (2019) 394(10203) (1030-1040), (S0140673619319464), (10.1016/S0140-6736(19)31946-4)), <i>The Lancet</i> , 2020.	niewłaściwy typ publikacji
39	Katsarava Z., Machkova M., Campos V. R., Cohen J. M. i in., Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: Subgroup analysis of the randomized, double-blind FOCUS study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 132 (SUPPL 1): 35, 2020.	niewłaściwy typ publikacji
40	Katsarava Z., Machkova M., Ramirez-Campos V., Cohen J. M. i in., Early onset of efficacy with fremanezumab in patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomized, double-blind focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	niewłaściwy typ publikacji
41	Buse D. C., Cohen J. M., Ramirez-Campos V., Yang R. i in., Effect of fremanezumab on depression status in patients with episodic and chronic migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive medications during the open-label period of the phase 3b, <i>Headache</i> , 60 12, 2020.	niewłaściwy typ publikacji
42	Maassen Van Den Brink A., Terwindt G., Cohen J. M., Yang R. i in., Efficacy of fremanezumab in male patients with migraine and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: Results of the randomized, placebo-controlled, <i>Headache</i> , 60 14, 2020.	abstrakt konferencyjny
43	Newman L., Cohen J. M., Campos V. R., Janka L. i in., Impact of fremanezumab on any acute headache medication use in migraine patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medication classes in the multicenter, randomized, placebo-controlled FOCUS study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 132 (SUPPL 1): 34, 2020.	niewłaściwa populacja

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
44	Mechtler L. L., Ramirez-Campos V., Cohen J. M., Janka L., Impact of fremanezumab on migraine-specific quality of life in patients with medication overuse and documented inadequate response to 2-4 migraine preventive medication classes in the focus study, <i>Headache</i> , 60 19, 2020.	niewłaściwa populacja
45	Silberstein S. D., Cohen J. M., Seminerio M. J., Yang R. i in., Long-term efficacy of fremanezumab in chronic and episodic migraine patients with acute medication overuse at baseline: results of a 1-year study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 106-107, 2019.	niewłaściwa populacja
46	Goadsby P. J., Dodick D. W., Cohen J. M., Yang R. i in., Long-term response rates in chronic and episodic migraine patients with concomitant preventive medication use: results from 1-year study, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 75-, 2019.	abstrakt konferencyjny
47	Spierings E. L. H., Silberstein S., Najib U., Bryson J. i in., A Phase 2 study of fremanezumab as a treatment for posttraumatic headache in adult patients, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	abstrakt konferencyjny
48	Spierings E. L. H., Silberstein S. D., Najib U., Bryson J. i in., A phase 2 study of fremanezumab as a treatment for posttraumatic headache in adult patients, <i>Headache</i> , 61 (SUPPL 1): 97-98, 2021.	abstrakt konferencyjny
49	Sakai F., Suzuki N., Kim B. K., Igarashi H. i in., Efficacy and safety of fremanezumab for chronic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients, <i>Headache</i> , 61 (7): 1092-1101, 2021.	niewłaściwa populacja
50	Sakai F., Suzuki N., Kim B. K., Tatsuoka Y. i in., Efficacy and safety of fremanezumab for episodic migraine prevention: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group trial in Japanese and Korean patients, <i>Headache</i> , 61 (7): 1102-1111, 2021.	niewłaściwa populacja
51	Ashina M., Ning X., Galic M., Cohen J. M. i in., Reversion from chronic to episodic migraine and clinically meaningful responses to fremanezumab in patients with inadequate response to 2a-4 classes of migraine preventive medications, <i>Postgraduate Medicine</i> , 131 (SUPPL 1): 64-, 2019.	niewłaściwy typ publikacji
52	Ashina M., Cohen J. M., Galic M., Campos V. R. i in., Number needed to treat/harm for fremanezumab in patients who had inadequate response to 2-4 prior migraine preventive medication classes, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	niewłaściwy typ publikacji
53	Buse D., Cohen J., Ramirez-Campos V., Yang R. i in., Efficacy with fremanezumab in migraine patients with comorbid moderate to severe depression and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled focus study, <i>Neurology</i> , 94 (15): 2020.	niewłaściwy typ publikacji
54	Lipton R. B., Cohen J. M., Campos V. R., Yang R. i in., Efficacy with fremanezumab in migraine patients with comorbid moderate to severe depression and documented inadequate response to 2-4 classes of migraine preventive treatments: Subgroup analysis of the randomized, placebo-controlled focus study, <i>Annals of Neurology</i> , 88 (SUPPL 25): S159-S160, 2020.	niewłaściwy typ publikacji
55	McAllister P., Cohen J. M., Ning X., Campos V. R. i in., Efficacy of fremanezumab in patients with lower and higher frequency chronic migraine, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	niewłaściwy typ publikacji

Nr	Publikacja	Powód odrzucenia
56	Nahas S. J., Ning X., Cohen J. M., Barash S. i in., Efficacy of fremanezumab in patients with moderate and higher frequency episodic migraine, <i>Neurology</i> , 96 (15 SUPPL 1): 2021.	niewłaściwy typ publikacji
57	Ning X., Campos V. R., Barash S., Cohen J., Fremanezumab improves quality of life in patients with high- and moderate-frequency episodic migraine, <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 429 2021.	niewłaściwy typ publikacji
58	Pazdera L., Ning X., Campos V. R., Yang R. i in., Efficacy of fremanezumab in patients with migraine and documented inadequate response to 3 or 4 migraine preventive medication classes and medication overuse in the international, multicenter, randomized, placebo-controlled focus study, <i>Annals of Neurology</i> , 88 (SUPPL 25): S155-S156, 2020.	niewłaściwy typ publikacji
59	Spierings E., Campos V. R., Barash S., Krasenbaum L. i in., Progressive improvements in efficacy and disability with fremanezumab in patients with medication overuse and inadequate response to multiple migraine preventive medication classes, <i>Journal of the Neurological Sciences</i> , 429 2021.	niewłaściwy typ publikacji

18 Aneks 4. Klasyfikacja doniesień naukowych

W Tab. 154 przedstawiono klasyfikację doniesień naukowych wg wytycznych AOTMiT.

Tab. 154. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg Wytycznych AOTMiT.

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

19 Aneks 5. Komunikaty dotyczące bezpieczeństwa

UPRL

Na stronie UPRL nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania galkanezumabu (Emgality®) w leczeniu profilaktycznym migreny.

EMA / EudraVigilance

Informacje na temat bezpieczeństwa galkanezumabu (Emgality®) odnaleziono w europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków [EudraVigilance]. Na stronie internetowej można przeglądać dane dotyczące zgłoszeń podejrzenia wystąpienia działań ubocznych zwanych także działaniami niepożądanymi leków/reakcjami polekowymi dla leków dopuszczonych do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG). Są to dane przedstawione w tak zwanym raporcie internetowym.

Zgodnie z danymi do dnia 21 listopada 2020 roku odnotowano ogółem 855 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej galkanezumab. Najwięcej zdarzeń wystąpiło w populacji pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania, zaburzeń układu nerwowego oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych.

FDA / MedWatch

Informacje dotyczące bezpieczeństwa galkanezumabu (Emgality®) odnaleziono na platformie FAERS (ang. *FDA Adverse Events Reporting System*) dostępnej na stronie FDA w postaci raportu internetowego.

Zgodnie z danymi do dnia 30 września 2020 roku odnotowano ogółem 9000 doniesień o zdarzeniach niepożądanych dla substancji czynnej galkanezumab, z czego 810 przypadków dotyczyło poważnych przypadków. Dodatkowo odnotowano 13 przypadków zgonów. W większości przypadków (66,5%) nie sprecyzowano przedziału wiekowego, w którym wystąpiły zdarzenia, jednak wśród danych, w których odnotowano wiek pacjentów najwięcej dotyczyło (30%) dotyczyło pacjentów w wieku od 18 do 64 lat. Większość raportowanych zdarzeń dotyczyła bólu w miejscu podania oraz występowania migreny.

DrugLib

Na stronie DrugLib nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu galkanezumabu (Emgality®) [DrugLib].

WHO / Uppsala Monitoring Centre

Na stronie Uppsala Monitoring Centre nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania produktu galkanezumabu (Emgality®) [Uppsala Monitoring Centre].

20 Aneks 6. Ocena jakości przeglądów systematycznych wg AMSTAR 2

Poniżej przedstawiono przetłumaczony na język polski kwestionariusz oceny wg skali AMSTAR 2 [Shea 2017]. Na poniższe pytania obowiązują trzy możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo Tak” oraz „Nie”.

Interpretacja wyniku:

Oceny poszczególnych pozycji nie powinny być łączone w celu uzyskania ogólnego wyniku. Użytkownicy powinni rozważyć potencjalny wpływ nieodpowiedniej oceny dla każdej pozycji. Proponowany schemat interpretacji zakłada identyfikację słabych punktów w krytycznych oraz niekrytycznych domenach. Schemat ma charakter jedynie doradczy i użytkownicy powinni decydować które elementy są najważniejsze dla rozpatrywanego przeglądu.

Krytyczne domeny AMSTAR 2:

- protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pozycja 2);
- adekwatność wyszukiwania literatury (pozycja 4);
- uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pozycja 7);
- ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (punkt 9);
- adekwatność metod meta-analitycznych (pozycja 11);
- uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (punkt 13);
- ocena obecności i prawdopodobnego wpływu błędu publikacji (pozycja 15).

Ocena ogólna przeglądu:

- Wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; systematyczny przegląd zapewnia dokładność i obszerne podsumowanie wyników dostępnych badań.
- Umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie¹⁵; przegląd systematyczny ma więcej niż jedną słabość, ale brak krytycznych wad. Może dostarczyć dokładnego podsumowania wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.
- Niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań dotyczących danego problemu.
- Krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; przegląd zawiera więcej niż

¹⁵ Wiele niekrytycznych słabych punktów może zmniejszyć ocenę przeglądu z umiarkowanej na niską.

jeden słaby punkt w domenie krytycznej i niezapewnienia dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań.

1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” pytania i kryteria powinny zawierać:

- populacje,
 - interwencje,
 - komparator,
 - efekty zdrowotne,
 - ramy czasowe – opcjonalnie (jeśli ma to kluczowe znaczenie dla określenia prawdopodobieństwa, że badanie dostarczy odpowiednich wyników klinicznych np. efekt interwencji spodziewany jest dopiero po kilku latach).
- 2. Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?**

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy twierdzą, że mają pisemny protokół lub wytyczne, które zawierają wszystkie następujące punkty:

- zapytania,
- strategię wyszukiwania,
- kryteria włączenia/wyłączenia,
- ocenę ryzyka błędu.

Dla odpowiedzi „Tak” powinno być wszystko co dla odpowiedzi „Częściowo tak” oraz protokół powinien być zarejestrowany i powinien również określić:

- plan metaanalizy/syntezy, jeśli dotyczy oraz
- plan badania przyczyn heterogeniczności,
- uzasadnienia wszelkich odchyień od protokołu.

3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” przegląd powinien zawierać jedno z następujących:

- wyjaśnienie dla włączania jedynie randomizowanych badań kontrolnych,
- wyjaśnienie dla włączania jedynie nierandomizowanych badań,
- wyjaśnienie dla włączenia zarówno randomizowanych jak i nierandomizowanych badań.

4. Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni uwzględnić (wszystkie z niżej wymienionych):

- przeszukać co najmniej dwie bazy danych (odpowiednich dla pytania badawczego),
- przedstawić słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania,
- uzasadnić ograniczenia (np. język).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również:

- przeszukać listę referencji/bibliografię włączonych badań,
- przeszukać rejestry badań,
- skonsultować się/zawrzeć opinię ekspertów w danej dziedzinie,
- w stosownych przypadkach wyszukać tzw. „szarą literaturę”,
- przeprowadzić wyszukiwanie w ciągu 24 miesięcy poprzedzających ukończenie opracowania.

5. Czy selekcja badań została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch niezależnych badaczy zgodziło się co do wyboru badań włączonych i osiągnięto konsensus, lub
- dwóch badaczy wybrało próbę odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta badań została wybrana przez jednego badacza.

6. Czy ekstrakcja danych została powtórzona?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” jedno z poniższych:

- co najmniej dwóch badaczy osiągnęło konsensus co do danych do ekstrahowania z włączonych badań lub
- dwóch badaczy ekstrahowało dane z próby odpowiednich badań i osiągnięto dobre porozumienie (co najmniej 80%), a reszta została ekstrahowana przez jednego badacza.

7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni podać listę wszystkich potencjalnie istotnych badań, które przeczytano w pełnym tekście, ale zostały wykluczone z przeglądu.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni również uzasadnić wyłączenie z przeglądu każdego potencjalnie istotnego badania.

8. Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy powinni opisać wszystkie następujące punkty:

- populacje,
- interwencje,
- komparatory,
- efekty zdrowotne,
- projekty badań.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy powinni także:

- szczegółowo opisać populacje,
- szczegółowo opisać interwencje (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- szczegółowo opisać komparator (włączając dawki, jeśli dotyczy),
- opisać warunki badania,
- zawrzeć ramy czasowe dla dalszych działań (follow-up).

9. Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko nierandomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- nieukrytej alokacji oraz
- braku zaślepienia pacjentów i badaczy przy ocenianiu wyników (niepotrzebne dla obiektywnych efektów takich jak śmierć).

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- sekwencja alokacji, która nie była prawdziwie losowa, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Częściowo tak, Nie, Zawiera tylko randomizowane badania.

Dla odpowiedzi „Częściowo tak” autorzy ocenili ryzyko błędu wynikające z:

- czynników zakłócających oraz
- błędu selekcji.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy ocenili także ryzyko błędu wynikające z:

- metod stosowanych do ustalenia ekspozycji i efektów zdrowotnych, oraz
- selekcji raportowanego wyniku spośród wielu pomiarów dla danego parametru lub analiz tylko określonego parametru.

10. Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy muszą opisać źródła finansowania poszczególnych badań uwzględnionych w przeglądzie.

Uwaga: Opis, że autorzy przeglądu szukali tych informacji w badaniach, ale nie zostały one opisane przez autorów badań również kwalifikuje się jako odpowiedź „Tak”.

11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?

Badania kliniczne z randomizacją.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w meta-analizie, oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- badali przyczyny heterogeniczności.

Nierandomizowane badania.

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy uzasadnili połączenie danych w metaanalizie oraz
- stosowali odpowiednią technikę ważoną do łączenia wyników badań i dostosowywali ją do heterogeniczności, o ile jest obecna, oraz
- statystycznie połączyli efekty oszacowane z nierandomizowanych badań, które zostały skorygowane o czynniki zakłócające, zamiast łączenia surowych danych lub w uzasadniony sposób połączyli surowe dane, gdy skorygowane oszacowania efektów nie były dostępne, oraz
- osobno raportowali podsumowanie wyników dla badań randomizowanych i nierandomizowanych, jeśli oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie.

12. Jeżeli przeprowadzono meta-analizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędów w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli łączna ocena została oparta na badaniach randomizowanych i/lub nierandomizowanych przy zmiennym ryzyku błędu, autorzy wykonali analizy w celu zbadania możliwego wpływu ryzyka błędu na sumaryczne oszacowanie wyniku.

13. Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania/omawiania wyników przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- wzięli pod uwagę tylko badania z randomizacją o niewielkim ryzyku błędu lub
- jeśli w przeglądzie uwzględniono badania randomizowane o umiarkowanym lub wysokim ryzyku błędu lub badania nierandomizowane, autorzy omówili prawdopodobny wpływ ryzyka błędu na wyniki.

14. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusję na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- nie było znaczącej heterogeniczności w wynikach lub
- jeśli występowała heterogeniczność, autorzy przeprowadzili badanie źródeł wszelkich heterogeniczności w wynikach i omówili jej wpływ na wyniki przeglądu.

15. Jeżeli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji (błąd typu „małe badanie”) i omówili jego prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie przeprowadzono metaanalizy.

Dla odpowiedzi „Tak”:

- autorzy przeprowadzili testy graficzne lub statystyczne dotyczące błędu publikacji i omówili prawdopodobieństwo i wielkość wpływu błędu publikacji.

16. Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie.

Dla odpowiedzi „Tak” autorzy:

- nie zgłosili żadnego konfliktu interesów lub
- autorzy opisali swoje źródła finansowania i sposób zarządzania potencjalnymi konfliktami interesów.

21 Aneks 7. Szczegółowa ocena jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania

Poniżej zamieszczono szczegółową ocenę jakości przeglądów systematycznych włączonych do opracowania ocenionych w skali AMSTAR 2. Kolorem zaznaczono domeny krytyczne opisane przez autorów skali (por. rozdz. 20).

Tab. 155. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR – część 1.

Pytanie	Odpowiedź									
	Alasad 2020	Abu-Zaid 2020	Deng 2020	Frank 2020	Han 2019	Huang 2019	Omaer 2021	Overeem 2021	Masoud 2021	Ren 2019
Pytanie 1	tak	tak	tak	tak	tak	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 2	nie	Częściowo tak	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie
Pytanie 3	nie	tak	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 4	tak	Częściowo tak	tak	Częściowo tak	nie	częściowo tak	nie	nie	nie	częściowo tak
Pytanie 5	tak	tak	tak	tak	nie	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 6	nie	tak*	nie	tak	nie	tak	nie	tak	nie	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	częściowo tak	Częściowo tak	częściowo tak	nie	nie	częściowo tak	Częściowo tak	Częściowo tak	nie	częściowo tak
Pytanie 9a	częściowo tak	tak	częściowo tak	nie	tak	częściowo tak	nie	tak	tak	częściowo tak
Pytanie 9b	Zawiera tylko RCT	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko RCT	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko RCT	Zawiera tylko RCT	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko RCT
Pytanie 10	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 11a	tak	tak	tak	tak	nie	tak	Nie przeprowadza	tak	tak	tak

Pytanie	Odpowiedź									
	Alasad 2020	Abu-Zaid 2020	Deng 2020	Frank 2020	Han 2019	Huang 2019	Omaer 2021	Overeem 2021	Masoud 2021	Ren 2019
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie przeprowadzono metaanalizy	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Zawiera tylko randomizowane badania	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	tak	tak	tak	nie	tak	nie	Nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie	tak
Pytanie 13	tak	tak	tak	nie	tak	nie	Nie	tak	nie	tak
Pytanie 14	tak	nie	tak	tak	nie	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 15	nie	nie	nie	nie	nie	tak	Nie przeprowadzono metaanalizy	nie	nie	nie
Pytanie 16	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak

Pytanie	Odpowiedź									
		Alasad 2020	Abu-Zaid 2020	Deng 2020	Frank 2020	Han 2019	Huang 2019	Omaer 2021	Overeem 2021	Masoud 2021
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”, „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.

RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

Tab. 156. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR – część 2.

Pytanie	Odpowiedź								
	Shi 2021	Soni 2021a	Soni 2021b	Vandervorst 2021	Wang 2021	Yang 2020	Zhao 2020	Zhu 2018	Xu 2019
Pytanie 1	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 2	tak	tak	tak	nie	tak	nie	nie	nie	nie
Pytanie 3	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie	nie
Pytanie 4	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	tak	tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 5	tak	nie	nie	nie	tak	nie	tak	tak	tak
Pytanie 6	tak	nie	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 7	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 8	tak	tak	tak	tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 9a	nie	tak	tak	częściowo tak	tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak	częściowo tak
Pytanie 9b	zawiera tylko RCT	zawiera tylko RCT	zawiera tylko randomizowane badania	zawiera tylko RCT	zawiera tylko RCT	zawiera tylko RCT	zawiera tylko RCT	zawiera tylko RCT	zawiera tylko RCT
Pytanie 10	nie	nie	nie	nie	nie	tak	nie	nie	nie
Pytanie 11a	tak	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	tak	tak	tak

Pytanie	Odpowiedź									
	Shi 2021	Soni 2021a	Soni 2021b	Vandervorst 2021	Wang 2021	Yang 2020	Zhao 2020	Zhu 2018	Xu 2019	
Pytanie 11b	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Zawiera tylko randomizowane badania	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy	Nie przeprowadzono metaanalizy
Pytanie 12	tak	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 13	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 14	nie	tak	tak	nie	nie	tak	tak	tak	tak	tak
Pytanie 15	nie	tak	tak	nie przeprowadzono metaanalizy	tak	nie	nie	nie	nie	nie
Pytanie 16	tak	tak	nie	tak	tak	tak	tak	tak	tak	tak
Podsumowanie wyników	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska	krytycznie niska

Możliwe odpowiedzi: „Tak”, „Częściowo tak”; „Nie”;

Interpretacja wyniku: wysoka – brak lub jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; umiarkowana – więcej niż jeden słaby punkt w niekrytycznej domenie; niska – jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich; krytycznie niska – więcej niż jeden słaby punkt w domenie krytycznej ze słabymi punktami w domenach niekrytycznych lub bez nich.
RCT – kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.

22Aneks 8 Ocena ryzyka błędu systematycznego badań z randomizacją wg Cochrane

Randomizacja

- właściwa – niskie ryzyko błędu systematycznego;
- niewłaściwa – wysokie ryzyko błędu systematycznego;
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego.

Ukrycie kodu randomizacji

- poprawne – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niepoprawne – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie badaczy i pacjentów

- badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat zaślepienia – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Zaślepienie oceny efektów

- opisane i właściwe – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak lub niewłaściwe – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Niekompletne dane zaadresowane

- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami – niskie ryzyko błędu systematycznego
- różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Selektywne raportowanie

- opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu – niskie ryzyko błędu systematycznego
- brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis – wysokie ryzyko błędu systematycznego
- niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie – nieznanne ryzyko błędu systematycznego

Ogólna jakość

- niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen – potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki – niskie ryzyko błędu systematycznego
- niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki – nieznane ryzyko błędu
- wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen – potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników – wysokie ryzyko błędu

Opracowano na podstawie: Cochrane Handbook, rozdział 8.7.a.

23 Aneks 9 Ocena jakości badań kontrolnych bez randomizacji – Skala Newcastle-Ottawa (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych. Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające.

Dobór pacjentów

- 1) Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji ✳,
 - b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji ✳,
 - c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy,
 - d) brak opisu.
- 2) Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
 - a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji ✳,
 - b) dobrani w inny sposób,
 - c) brak opisu.
- 3) W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik?
 - a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) ✳,
 - b) ustrukturyzowany wywiad ✳,
 - c) spontaniczne raportowanie,
 - d) brak opisu.
- 4) Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
 - a) tak ✳,
 - b) nie.

Czynniki zakłócające

- 1) Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
 - a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) ✳,
 - b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających ✳ (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym).

Ocena efektów zdrowotnych

- 1) Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny?
 - a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby ✳,
 - b) łączenie rekordów (ang. *rekord linkage*) ✳,
 - c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów,
 - d) brak opisu.
- 2) Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
 - a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) ✳,
 - b) nie.
- 3) Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
 - a) tak ✳,
 - b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie – > ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania ✳,
 - c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____% (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania,
 - d) nie podano.

24 Aneks 10 Ocena jakości serii przypadków wg skali NICE

1. Czy badanie zostało przeprowadzone w więcej niż jednym centrum?
2. Czy precyzyjnie opisano cel badania?
3. Czy precyzyjnie zdefiniowano kryteria włączenia/wykluczenia (definicja przypadku)?
4. Czy precyzyjnie zdefiniowano raportowane punkty końcowe?
5. Czy dane zbierano prospektywnie?
6. Czy wyraźnie opisano, że pacjenci byli rekrutowani do badania kolejno z rzędu?
7. Czy dokładnie opisano główne wyniki badania?
8. Czy sklasyfikowano poszczególne punkty końcowe (np. jako stopień zaawansowania choroby, nieprawidłowe wyniki testu, charakterystyka pacjentów)?

Odp. TAK = 1 pkt.

25 Aneks 11. Charakterystyka włączonych badań w przeglądzie badań pierwotnych dla interwencji

25.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 157).

Tab. 157. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
CGAB	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: mężczyźni i kobiety w wieku 18 - 65 lat, migrena z aurą lub bez w wywiadzie, przez co najmniej 1 rok przed włączeniem do badania, od 4 do 14 dni z migrenowym bólem głowy i co najmniej 2 ataki migreny w okresie 28 dni podczas SP-2, wystąpienie migreny przed 50 r.ż., stosowanie toksyn botulinowych A i B podawanych w okolice głowy lub szyi przerwane co najmniej 4 miesiące przed SP 2.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA: pacjenci aktualnie włączeni lub pacjenci, którzy przegrali w ciągu ostatnich 30 dni udział w badaniu klinicznym dotyczącym dowolnego leku lub urządzenia, jakakolwiek obecna lub wcześniejsza ekspozycja na CGRP lub przeciwciało czynnika wzrostu nerwów, migrena hemiplegiczna, oftalmoplegiczna lub podstawna w historii, historia lub występowanie innej choroby wskazującej na problem medyczny, który wykluczałby udział w badaniu, brak odpowiedzi na >2 skuteczne metody zapobiegania migrenie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia <i>American Academy of Neurology/American Headache Society</i>, poziom A i B, dowody znaczącej aktywnej choroby psychiatrycznej, ciąża lub laktacja.</p>
CONQUER	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: pacjenci w wieku 18-75 lat, potwierdzona migrena z aurą lub bez lub migrena przewlekła zdefiniowana wg wytycznych ICHD-3, migrenowe bóle głowy w historii co najmniej 1 rok przed badaniem przesiewowym, wystąpienie migreny przed 50 r.ż., średnio co najmniej 4 dni z migrenowym bólem głowy oraz co najmniej 1 dzień bez bólu głowy miesięcznie w okresie 3 miesięcy, udokumentowane niepowodzenie leczenia 2-4 preparatami z kategorii leków zapobiegających migrenie* w ciągu ostatnich 10 lat spowodowane</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>niedostateczną skutecznością (po co najmniej 2 miesiącach stosowania maksymalnej tolerowanej dawki) i bezpieczeństwo lub brak tolerancji.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>historia klasterowych bólów głowy lub podtypów migreny, w tym: migrena hemiplegiczna, oftalmoplegiczna, z aurą z pnia mózgu,</p> <p>historia urazów głowy i szyi w okresie 6 miesięcy przed wizytą przesiewową lub uraz głowy związany ze znaczną zmianą jakości lub częstotliwości bólów głowy,</p> <p>ostre zdarzenia sercowo-naczyniowe lub poważne ryzyko sercowo-naczyniowe lub oba, stwierdzone na podstawie wyników EKG, zawał mięśnia sercowego, niestabilna dławica piersiowa, przeszskórna interwencja wieńcowa, pomostowanie tętnic wieńcowych lub udar w ciągu 6 miesięcy przed badaniem przesiewowym,</p> <p>choroba wątroby potwierdzona wynikami prób wątrobowych, poważny lub niestabilny stan medyczny lub psychiatryczny.</p>
EVOLVE-1	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <p>mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat,</p> <p>migrena w wywiadzie, potwierdzona zgodnie z wytycznymi ICHD-3β co najmniej 1 rok wcześniej,</p> <p>wystąpienie migreny przed 50 r.ż.,</p> <p>4-14 dni z migrenowym bólem głowy i co najmniej 2 ataki migreny miesięcznie w okresie wyjściowym,</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>brak odpowiedzi na ≥3 preparaty z kategorii leczenia zapobiegającego migrenie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia <i>American Academy of Neurology/American Headache Society</i>, poziom A i B,</p> <p>udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni,</p> <p>wcześniejsza ekspozycja na przeciwciało CGRP,</p> <p>przyjęcie terapeutycznego przeciwciała w ciągu ostatnich 12 miesięcy,</p> <p>przyjmowanie leków zapobiegających migrenie w ciągu 30 dni od włączenia;</p> <p>stan chorobowy, który wyklucza udział w badaniu, w tym m.in.: ciąża, myśli samobójcze w ciągu ostatniego miesiąca, historia nadużywania lub uzależnienia od substancji w ostatnim roku, niedawna historia ostrych incydentów sercowo-naczyniowych i/lub poważne ryzyko sercowo-naczyniowe potwierdzone w wywiadzie lub wynikami EKG.</p>
EVOLVE-2	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <p>mężczyźni i kobiety w wieku 18-65 lat,</p> <p>rozpoznanie migreny z aurą lub bez, potwierdzona zgodnie z wytycznymi ICHD-3β co najmniej 1 rok wcześniej,</p> <p>wystąpienie migreny przed 50 r.ż.,</p> <p>4-14 dni z migrenowym bólem głowy (w tym także prawdopodobnym) i co najmniej 2 ataki migreny miesięcznie w okresie wyjściowym,</p> <p>wskaźnik przestrzegania zaleceń w elektronicznym dzienniku (ePRO) na poziomie 80%.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>brak odpowiedzi na ≥3 preparaty z kategorii leczenia zapobiegającego migrenie, zgodnie z wytycznymi dotyczącymi leczenia <i>American Academy of Neurology/American Headache Society</i>, poziom A i B,</p> <p>stosowanie opioidów lub barbituranów >2 razy na miesiąc,</p> <p>udział w innym badaniu klinicznym w ciągu ostatnich 30 dni,</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	wcześniejsza ekspozycja na galkanezumab lub jakiegokolwiek inne przeciwciało CGRP, przyjęcie terapeutycznego przeciwciała w ciągu ostatnich 12 miesięcy, rozpoznana nadwrażliwość na wiele leków, obecność schorzenia medycznego lub psychiatrycznego, które wykluczałoby udział w badaniu.
REGAIN	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: dorośli pacjenci w wieku 18-65 lat zdiagnozowana migrena przewlekła zdefiniowana wg ICHD-3β, wystąpienie migreny przed 50 r.ż. co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu, z czego co najmniej 8 z migrena, w okresie >3 miesięcy przed badaniem przesiewowym i zgodnie z oceną w dzienniku ePRO w trakcie 1-miesięcznego prospektywnego okresu odniesienia, co najmniej 1 dzień wolny od bólu głowy w miesiącu w okresie 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym oraz na początku badania, wskaźnik przestrzegania zaleceń w elektronicznym dzienniku (ePRO) na poziomie 80%.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA: uporczywy, codzienny ból głowy, klasterowy ból głowy, uraz głowy lub szyi w okresie ostatnich 6 miesięcy, możliwy pourazowy ból głowy lub pierwotny ból głowy inny niż migrena przewlekła brak odpowiedzi na >3 wcześniejsze preparaty z kategorii leczenia zapobiegającego migrenie, w oparciu o listę środków przygotowaną w oparciu o dowody American Academy of Neurology, terapia przeciwciałami w trakcie lub w ciągu 1 roku przed badaniem, występowanie poważnych lub niestabilnych schorzeń lub zaburzeń psychiatrycznych, udar mózgu w historii, historia nadużywania substancji lub uzależnienia w ciągu ostatniego roku ryzyko ostrych incydentów sercowo-naczyniowych na podstawie wywiadu lub wyników EKG,</p>

* propranolol lub metoprolol, topiramát, walproinian lub diwalproeks, amitryptylina, flunaryzyna, kandesartan, toksyna botulinowa A lub B (jeśli są przyjmowane w przypadku przewlekłej migreny) oraz leki lokalnie zatwierdzone do zapobiegania migrenie

25.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 158 – Tab. 162)

Tab. 158. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania CGAB.

Parametr	Placebo [N=137]	GAL, 120mg [N=70]
Wiek, lata, średnia (SD)	39,5 (12,1)	40,6 (10,9)
Kobiety, n (%)	109 (79,6)	59,0 (84,3)

Parametr	Placebo [N=137]	GAL, 120mg [N=70]
Liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	6,6 (2,7)	7,0 (2,6)
Liczba dni z prawdopodobnymi migrenami i migrenowymi bólami głowy w miesiącu, średnia (SD)	8,0 (3,1)	8,7 (3,5)
Liczba napadów migreny w miesiącu, średnia (SD)	4,7 (1,5)	5,0 (1,6)
Nasilenie migrenowego bólu głowy w miesiącu*, średnia (SD)	2,3 (0,4)	2,3 (0,3)

* Średnie nasilenie bólu głowy (natężenie bólu) oceniane w skali 0 – 3 (0 = brak; 1 = łagodne; 2 = umiarkowane; 3 = silne);

GAL – galkanezumab; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 159. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania CONQUER.

Parametr	Populacja łączna [N=462]		Populacja z migreną epizodyczną [N=132]		Populacja z migreną przewlekłą [N=193]		
	Placebo [N=230]	GAL 120mg [N=232]	Placebo [N=132]	GAL 120mg [N=137]	Placebo [N=98]	GAL 120mg [N=95]	
Wiek, lata	45,7 (12,3)	45,9 (11,3)	46,3 (11,8)	45,9 (11,2)	44,8 (13,1)	45,8 (11,6)	
Płeć	Mężczyźni	28 (12%)	15 (11%)	25 (18%)	25 (18%)	12 (13%)	
	Kobiety	202 (88%)	195 (84%)	117 (89%)	112 (82%)	85 (87%)	83 (87%)
Rasa	Biała	182 (79%)	183 (79%)	115 (87%)	118 (86%)	67 (68%)	65 (68%)
	Azjatycka	35 (15%)	37 (16%)	12 (9%)	14 (10%)	23 (23%)	23 (24%)
	Czarna lub Afroamerykanie	2 (1%)	3 (1%)	1 (1%)	0	1 (1%)	3 (3%)
	Rdzenni amerykańkanie	1 (<1%)	0	0	0	1 (1%)	0
Inna		3 (1%)	1 (<1%)	1 (1%)	1 (1%)	0	
	Brak danych	7 (3%)	8 (3%)	2 (2%)	4 (3%)	5 (5%)	4 (4%)
BMI (kg/m ²)	25,6 (5,5)	26,0 (5,5)	25,3 (5,3)	26,1 (5,2)	25,9 (5,9)	25,7 (5,9)	
Czas od pierwszej diagnozy migreny, lata	23,8 (13,9)	22,7 (13,2)	22,9 (13,1)	21,7 (12,7)	24,9 (14,9)	24,2 (13,9)	
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu	14,8 (6,0)	15,3 (6,4)	10,6 (2,6)	11,0 (3,0)	20,4 (4,2)	21,5 (4,6)	
Liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu	13,0 (5,7)	13,4 (6,1)	9,2 (2,7)	9,5 (3,0)	18,1 (4,7)	19,2 (4,7)	
Liczba dni w miesiącu, w których na początku badania stosowano jakiegokolwiek leki doraźne na ból głowy	12,4 (6,0)	12,3 (6,0)	9,4 (3,8)	9,7 (3,5)	16,4 (6,0)	16,0 (6,9)	
Kategoria częstości migreny na początku badania	Epizodyczna o niskiej częstości*	36 (16%)	35 (15%)	36 (27%)	35 (26%)	–	–

Parametr	Populacja łączna [N=462]		Populacja z migreną epizodyczną [N=269]		Populacja z migreną przewlekłą [N=193]		
	Placebo [N=230]	GAL 120mg [N=232]	Placebo [N=132]	GAL 120mg [N=137]	Placebo [N=98]	GAL 120mg [N=95]	
Epizodyczna o wysokiej częstotliwości †	96 (42%)	102 (44%)	96 (73%)	102 (74%)	–	–	
Przewlekła	98 (43%)	95 (41%)	–	–	98 (100%)	95 (100%)	
Migrena z aurą zgłoszona w ediarzy na początku badania	96 (42%)	108 (47%)	56 (42%)	64 (47%)	40 (41%)	44 (46%)	
Całkowita liczba indywidualnych prób stosowania środków zapobiegawczych, które nie powiodły się w ciągu ostatnich 10 lat ^s	3,3 (1,7)	3,3 (1,6)	3,0 (1,1)	3,2 (1,5)	3,8 (2,1)	3,6 (1,7)	
Całkowita liczba indywidualnych prób stosowania środków zapobiegawczych, które nie powiodły się w ciągu całego życia	3,5 (1,7)	3,5 (1,7)	3,1 (1,2)	3,3 (1,6)	4,0 (2,2)	3,8 (1,9)	
Liczba kwalifikujących się kategorii leków, które nie dały efektów w ciągu ostatnich 10 lat	2	139 (60%)	130 (56%)	86 (65%)	81 (59%)	53 (54%)	49 (52%)
	3	68 (30%)	71 (31%)	36 (27%)	42 (31%)	32 (33%)	29 (31%)
	4	19 (8%)	27 (12%)	8 (6%)	14 (10%)	11 (11%)	13 (14%)
	Kategorii leków, które zawiodły w ciągu ostatnich 10 lat	169 (73%)	163 (70%)	99 (75%)	98 (72%)	70 (71%)	65 (68%)
Kwas walproinowy lub diwalproeks	Amityrypylina	111 (48%)	110 (47%)	59 (45%)	98 (72%)	52 (53%)	49 (52%)
	Propranolol lub metoprolol	101 (44%)	108 (47%)	57 (43%)	66 (48%)	44 (45%)	42 (44%)
	Kwas walproinowy lub diwalproeks	63 (27%)	66 (28%)	40 (30%)	47 (34%)	23 (23%)	19 (20%)
	Toksyna botulinowa A lub B	36 (16%)	41 (18%)	12 (9%)	14 (10%)	24 (24%)	27 (28%)

Parametr	Populacja łączna [N=462]		Populacja z migreną epizodyczną [N=269]		Populacja z migreną przewlekłą [N=193]		
	Placebo [N=230]	GAL 120mg [N=232]	Placebo [N=132]	GAL 120mg [N=137]	Placebo [N=98]	GAL 120mg [N=95]	
	Kandesartan	26 (11%)	22 (9%)	15 (11%)	11 (8%)	11 (11%)	11 (12%)
	Flunarizyna	23 (10%)	35 (15%)	13 (10%)	20 (15%)	10 (10%)	15 (16%)
Nadużywanie doraźnych leków na ból głowy na początku badania	99 (43%)	108 (47%)	32 (24%)	46 (34%)	67 (68%)	62 (65%)	
Całkowity wynik w ocenie niepełnosprawności związanej z migreną na początku badania	51,0 (45,5)	50,9 (46,0)	37,1 (26,2)	41,3 (34,3)	69,6 (57,9)	64,7 (56,2)	
Kwestionariusz jakości życia specyficznej dla migreny - rola	44,0 (18,5)	45,8 (16,0)	46,5 (17,1)	48,6 (14,7)	40,5 (19,7)	41,9 (17,0)	
Wynik domeny restrykcyjnej dla funkcji na początku badania							

Dane to średnie (SD) lub n (%).

* 4 do < 8 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu;

† 8 do 14 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu i < 15 dni z bólem głowy w miesiącu;

‡ ≥ 8 dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu i ≥ 15 dni z bólem głowy w miesiącu;

§ Na podstawie wszelkich leków przyjmowanych w celu zapobiegania migrenie w ciągu ostatnich 10 lat; nie ogranicza się do kwalifikującego standardu leczenia określonego w kryteriach włączenia. Niepowodzenie leczenia definiowane jako przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi, lub zdarzenie dotyczące bezpieczeństwa lub tolerancji. Przeciwwskazania nie liczyły się jako niepowodzenia leczenia; ¶ Na podstawie wszelkich leków przyjmowanych w celu zapobiegania migrenie w ciągu życia pacjenta; nie ogranicza się do kwalifikującego standardu leczenia określonego w kryteriach włączenia. Niepowodzenie leczenia definiowane jako przerwanie leczenia z powodu braku odpowiedzi lub niewystarczającej odpowiedzi, lub zdarzenie dotyczące bezpieczeństwa lub tolerancji. Przeciwwskazania nie liczyły się jako niepowodzenia leczenia. eDiary – dziennik elektroniczny; GAL – galkanezumab;

Tab. 160. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania EVOLVE-1.

Parametr	Placebo [N=433]	GAL 120mg [N=213]
Dane demograficzne		
Wiek, lata, średnia (SD)	41,3 (11,4)	40,9 (11,9)
Kobiety, n (%)	362 (83,6)	181 (85,0)
Biała rasa/pochodzenie, n	356 (82,2)	169 (79,3)
BMI	28,6 (5,5)	27,8 (5,3)
Charakterystyka choroby		
Czas trwania migreny, lata	19,9 (12,3)	21,1 (13,0)
Choroby współistniejące, n	4,8 (3,6)	4,7 (3,8)
MHD	9,1 (3,0)	9,2 (3,1)
Liczba ataków migreny w miesiącu	5,8 (1,7)	5,6 (1,7)
Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu	58,8 (39,4)	59,9 (40,0)
Kategoria MHD $\geq 8\%$	285 (65,8)	140 (65,7)
MHD w miesiącu, w których stosowano leki doraźne	7,4 (3,5)	7,4 (3,7)
Pacjenci nadużywający leków doraźnych, n (%)&	146 (33,7)	67 (31,5)
Wcześniejsze leczenie profilaktyczne, n (%)	257 (59,4)	133 (62,4)
Niepowodzenie ≥ 1 wcześniejszej metody leczenia profilaktycznego ze względu na brak skuteczność, n (%)	79 (18,2)	40 (18,8)
MSQ RF-R	52,9 (15,4)	51,4 (16,2)
Ogólne wrażenia pacjenta dotyczące ciężkości choroby	4,2 (1,1)	4,4 (1,1)
Całkowity wynik MIDAS	31,8 (27,3)	32,9 (28,2)

* Porównanie z placebo, P < 0,05;

& Nadużywanie doraźnych leków definiuje się jako stosowanie ergotaminy, tryptanów lub kombinacji leków przez ≥ 10 dni w miesiącu lub przez stosowanie prostych leków przeciwbólowych (niesteroidowych leków przeciwzapalnych, aspiryny i paracetamolu/acetaminofenu) przez ≥ 15 dni dla miesięcznego perspektywicznego okresu odniesienia. Nie wskazuje to na rozpoznanie bólu głowy spowodowanego nadużywaniem leków, ale odnosi się do pacjentów, którzy nadużywali leków doraźnych w okresie wyjściowym;

§ Porównanie z placebo, P < 0,01;

BMI – indeks masy ciała; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MSQ RF-R – *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Role Function-Restrictive domain*; N – populacja przeznaczona do leczenia dla każdego schematu dawkowania; PGI-Severity – ogólne odczucia pacjenta dotyczące dotkliwości dolegliwości.

Tab. 161. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania EVOLVE-2.

Parametr	Placebo [N=461]	GAL 120mg [N=231]
Dane demograficzne		
Wiek, lata, średnia (SD)	42,3 (11,3)	40,9 (11,2)
Kobiety, n (%)	85,3	85,3
Biała rasa/pochodzenie, n	70,5	71,9
BMI	28,6 (5,5)	27,8 (5,3)
Charakterystyka choroby		
MHD, średnia (SD)	9,2 (3,0)	9,07 (2,9)
MHD w miesiącu przy zażywaniu leków doraźnych*, średnia (SD)	7,6 (3,4)	7,47 (3,3)
Całkowity wynik MIDAS, średnia (SD)	34,3 (31,0)	30,9 (27,9)
MSQ RF-R*, średnia (SD)	51,4 (15,7)	52,5 (14,8)
Ogólne wrażenia pacjenta dotyczące ciężkości choroby*, średnia (SD)	4,3 (1,2)	4,1 (1,2)
Czas trwania migreny, lata, średnia (SD)	21,2 (12,8)	19,93 (11,7)
Liczba ataków migreny w miesiącu, średnia (SD)	5,7 (1,8)	5,54 (1,8)
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	10,7 (3,5)	10,56 (3,4)
Kategoria MHD $\geq 8\%$	66,6	66,7
Wcześniejsze leczenie profilaktyczne, n (%)	64,6	68,0
Niepowodzenie ≥ 1 wcześniejszej metody leczenia profilaktycznego ze względu na brak skuteczność, n (%)	63 (13,7)	34,0 (14,7)
Region pochodzenia		
Ameryka Pn &, %	48,6	48,5
Europa, %	26,5	26,0
Inny, %	25,0	25,5

± Pierwszorzędowe i * drugorzędowe kluczowe punkty końcowe;

& Meksyk i Stany Zjednoczone;

MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MSQ RF-R – *Migraine-Specific Quality of Life Questionnaire Role Function-Restrictive domain*; N – populacja przeznaczona do leczenia dla każdego schematu dawkowania; PGI-Severity – ogólne odczucia pacjenta dotyczące dotkliwości dolegliwości.

Tab. 162. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania REGAIN.

Parametr	Placebo [N=558]	GAL 120mg [N=278]
Wiek, lata	41,6 (12,1)	39,7
Kobiety, n (%)	483 (87)	237 (85)
Rasa, n (%)	Biała	432 (77)
	Czarna	39 (7)
	Żółta	26 (5)
	Inna	61 (11)
BMI, kg/m ²	26.9 (5.6)	26.4 (5.5)
Czas trwania choroby migrenowej, lata	21.9 (12.9)	20.4 (12.7)
MHD w miesiącu	19.6 (4.6)	19.4 (4.3)
MHD w miesiącu przy zażywaniu leków doraźnych	15.5 (6.6)	15.1 (6.3)
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu	21.5 (4.1)	21.2 (4.0)
Liczba godzin z bólem migrenowym głowy w miesiącu	136.7 (91.0)	136.0 (79.5)
Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu	145.1 (95.1)	144.7 (85.4)
Aura zgłaszana przez pacjenta, n (%)	310 (56)	153 (55)
Wcześniejsze leczenie zapobiegawcze w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)	435 (78)	211 (76)
Niepowodzenie ≥ 2 środków zapobiegawczych w ciągu ostatnich 5 lat, n (%)	163 (29)	68 (24)
Nadużywanie doraźnych leków na ból głowy, n (%)	353 (63)	178 (64)
Jednoczesne leczenie zapobiegawcze, n (%)	82 (15)	37 (13)
Całkowity wynik MIDAS	68.7 (57.4)	62.5 (49.5)
MSQ RF-R	38.4 (17.2)	39.3 (17.3)*
MSQ RF-P	55.0 (20.8)	55.5 (22.0)
MSQ EF	44.2 (26.0)	45.3 (25.8)
PGI-S	4.9 (1.2)	4.8 (1.2)

* $p \leq 0,05$ vs placebo;

GAL – galkanezumab; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej; MSQ – Kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; PGI-S – Ciężkość choroby w ogólnej ocenie pacjenta;

25.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 163 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji we włączonych badaniach.

Tab. 163. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji we włączonych badaniach.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
CGAB	GAL, 120 mg (N=70)	Pacjentów przypisywano do przyjmowania placebo lub GAL w dawce 5, 50, 120 lub 300 mg (2:1:1:1) podawanych we wstrzyknięciu podskórnym raz w miesiącu przez 3 miesiące.	Badanie obejmowało 4 okresy badawcze (SP). SPI (5-45 dni) badanie przesiewowe i wyptukiwanie, SPII (28-38 dni) prospektywny okres wyjściowy do określenia częstości MHD, SPIII (12 tygodni) podwójnie zaślepiony okres leczenia oraz SPIV (12 tygodni) okres obserwacji po leczeniu.
	placebo (N=137)		
CONQUER	GAL, 120 mg (N=232)	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do otrzymywania comiesięcznego podskórnego placebo lub 120 mg GAL. Uczestnicy losowo przydzieleni do grupy GAL otrzymali dawkę nasycającą 240 mg (podawaną jako dwa zastrzyki 120 mg).	Badanie obejmowało cztery okresy badawcze: 3 do 30-dniowy okres przesiewowy; 1-miesięczny perspektywiczny okres odniesienia w celu ustalenia kwalifikowalności pacjentów na podstawie odpowiedzi dotyczących bólów głowy zgłoszonych w dzienniku elektronicznym (eDiary); 3-miesięczną, randomizowaną, podwójnie zaślepioną, kontrolowaną placebo fazę leczenia; i 3-miesięczną otwartą fazę leczenia.
	placebo (N=230)		
EVOLVE-1	GAL, 120 mg (N=213)	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do 1 z 3 grup terapeutycznych (2:1:1) do grupy otrzymującej placebo lub GAL w dawce 120 mg lub 240 mg. Pacjenci przydzieleni losowo do schematu dawkowania 120 mg GAL otrzymywali dawkę nasycającą 240 mg (2 wstrzyknięcia podskórne po 120 mg każdy. GAL lub placebo podawano we wstrzyknięciu podskórnym co miesiąc podczas wizyt w gabinecie.	Badanie obejmowało 4 okresy badawcze: wstępne badanie przesiewowe i eliminację wszystkich metod leczenia zapobiegającego migrenie (3-45 dni); prospektywny okres wprowadzający (wyjściowy) (30-40 dni) w celu określenia częstości MHD; okres leczenia z podwójnie ślepa próbą (miesiąc 1, 2, 3, 4, 5 i 6); i 4 miesiące po leczeniu (miesiąc 7, 8, 9 i 10). Wszyscy zrandomizowani pacjenci mieli wejść w 4-miesięczny okres po leczeniu (wyptukiwanie), w tym pacjenci, którzy wcześniej przerwali leczenie i nadal byli poddawani ocenie tolerancji podczas wyptukiwania GAL.
	placebo (N=433)		

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
EVOLVE-2	GAL, 120 mg (N=231)	Pacjentów przydzielono metodą podwójnie ślepej próby do przyjmowania placebo lub GAL w dawce 120 lub 240 mg (2:1 1) podawanych we wstrzyknięciu podskórnym. raz w miesiącu przez 6 miesięcy. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej dawkę 120 mg otrzymali dawkę nasycającą 240 mg (dwa wstrzyknięcia po 120 mg każde) podczas pierwszej wizyty.	Badanie obejmowało 4 okresy badawcze: I - badania lekarskie i wyptukiwanie leków zapobiegających migrenie przez 30 dni (4 miesiące w przypadku toksyny onabotulinowej A); II - ustalenie wyjściowej MHD (MHD); III - 6-miesięczna faza leczenia metodą podwójnie ślepej próby; IV był 4-miesięczny okres po leczeniu (wypłukaniu).
	placebo (N=461)		
REGAIN	GAL, 120 mg (N=278)	Pacjentów przydzielono losowo w stosunku 2:1:1 do grupy otrzymującej co miesiąc podskórne wstrzyknięcia placebo, GAL 120 mg (z dawką nasycającą 240 mg) lub GAL 240 mg.	Badanie obejmowało 5 okresów badawczych: I - 3 do 45-dniowy okres przesiewowy; II - 1-miesięczny perspektywiczny okres wyjściowy w celu określenia kwalifikowalności pacjentów na podstawie dziennych wpisów do elektronicznego dziennika wyników zgłaszanych przez pacjentów (ePRO); III - 3-miesięczny randomizowany, podwójnie zaślepiony, kontrolowany placebo okres leczenia; IV - 9-miesięczny otwarte badanie przedłużone; V - 4-miesięczny okres po leczeniu, aby obserwować wyptukiwanie badanego leku.
	placebo (N=558)		

25.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

Przyczyny nieukończenia leczenia w badaniach włączonym do analizy przedstawiono poniżej (por. Tab. 164)

).

Tab. 164. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia we włączonych badaniach.

	CGAB		CONQUER		EVOLVE-1		EVOLVE-2		REGAIN	
	GAL, 120 mg	placebo	GAL, 120 mg	placebo	GAL, 120 mg	placebo	GAL, 120 mg	placebo	GAL, 120 mg	placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	70	137	232	230	213	433	231	461	278	558
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	8	11	7	4	36	82	28	74	15	49
Przyczyna nieukończenia, n (%)										
Wycofanie zgody pacjenta, n	4	6	1	2	11	33	11	39	4	19
Utrata z obserwacji, n	3	2	-	-	9	18	7	10	4	10
Naruszenie protokołu, n	1	2	4	1	2	2	2	5	1	6
Decyzja lekarza, n	-	1	-	-	3	7	-	4	1	2
Brak skuteczności, n	-	-	1	1	1	10	1	6	-	4
Zdarzenia niepożądane, n	-	-	1	-	9	10	5	8	3	6
Cięża, n	-	-	-	-	1	2	2	1	2	2
Zakończone przez sponsora, n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-

GAL – galkanezumab

25.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonym badaniu przedstawiono w Tab. 165.

Tab. 165. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe
CGAB	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: średnia zmiana liczby MHD względem wartości wyjściowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiany w liczbie MHD z włączeniem prawdopodobnych z MHD, zmiana w liczbie prawdopodobnych MHD, zmiana w liczbie dni z bólem głowy, zmiana w liczbie ataków migreny, odsetek pacjentów zgłaszających 50% i 100% zmniejszenie liczby MHD, bezpieczeństwo.</p>
CONQUER	<p>Pierwszorzędowy: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej.</p> <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe*: zmiana w liczbie MHD w subpopulacjach, odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% zmniejszenie liczby z MHD, ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ, ocena niesprawności wynikającej z migreny wg kwestionariusza MIDAS, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo i tolerancja.</p>
EVOLVE-1, EVOLVE-2	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% zmniejszenie liczby z MHD, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych, ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ, ocena stopnia ciężkości choroby wg skali PGI-S, ocena niesprawności wynikającej z migreny wg kwestionariusza MIDAS, bezpieczeństwo.</p>
REGAIN	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$, $\geq 75\%$ i 100% zmniejszenie liczby z MHD, ocena jakości życia wg kwestionariusza MSQ, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych, ocena niesprawności wynikającej z migreny wg kwestionariusza MIDAS, ocena stopnia ciężkości choroby wg skali PGI-S, bezpieczeństwo.</p>

Badanie	Punkty końcowe
---------	----------------

* Wszystkie kluczowe cele drugorzędne miały zostać przebadane zarówno w populacji całkowitej (migrena epizodyczna i przewlekła), jak i subpopulacji z migreną epizodyczną, chyba że określono inaczej.

HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta; MHD – dni z migrenowymi bólami głowy; MSQ – kwestionariusz oceny jakości życia specyficzny dla migreny; TEAE – zdarzenie niepożądane spowodowane leczeniem; SAE – poważne niepożądane zdarzenie.

25.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 166 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 166. Randomizacja i zaślepienie w badaniach włączonych.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
CGAB	Pacjentów przypisywano za pomocą wygenerowanej komputerowo sekwencji losowej z zastosowaniem interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej do placebo lub GAL w dawce 5, 50, 120 lub 300 mg (2: 1: 1: 1: 1) podawanych podskórnie raz w miesiącu przez 3 miesiące.	Pacjenci, badacze oraz pozostały personel zaangażowany w prowadzenie badania byli zaślepieni na indywidualne przydziały leczenia
CONQUER	Randomizacja została przeprowadzona na podstawie wygenerowanej komputerowo sekwencji losowej za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej, podzielonego według kraju i częstości występowania migreny.	Sponsor, badacze, personel badawczy i uczestnicy zostali zamaskowani do przydziału leczenia na czas trwania całego badania. GAL i placebo były dostarczane we wstępnie napełnionych, jednorazowych strzykawkach, których nie można było od siebie odróżnić i które zawierały te same obojętne składniki. W celu maskowania pacjenci losowo przydzieleni do grupy placebo otrzymali również dwa wstrzyknięcia podczas pierwszej wizyty.
EVOLVE-1	Pacjenci, którzy spełnili kryteria rejestracji, zostali losowo przydzieleni do leczenia za pomocą wygenerowanej komputerowo sekwencji randomizacji przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej.	Personel ośrodka i pacjenci pozostawali ślepi na przydział leczenia.
EVOLVE-2	Pacjentów przydzielono metodą podwójnie ślepej próby za pomocą wygenerowanej komputerowo sekwencji randomizacji przy użyciu interaktywnego systemu odpowiedzi sieciowej (IWRs) do placebo lub GAL.	Aby zachować zaślepienie, GAL i placebo były dostarczane jako 1 ml, wstępnie napełnione, jednorazowe strzykawki z etykietami specyficznymi dla badania. Strzykawki były uniemożliwiały rozróżnienie substancji. Pacjenci we wszystkich grupach otrzymywali

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
		dwa wstrzyknięcia podczas każdej wizyty w celu zachowania zaślepienia przez cały okres trwania badania.
REGAIN	Przypisanie do leczenia odbywało się za pomocą wygenerowanej komputerowo sekwencji losowej z interaktywnym systemem odpowiedzi w sieci. Randomizacja obejmowała stratyfikację w poszczególnych krajach, nadużywanie leków na ostry ból głowy, oraz obecność współistniejącej profilaktyki migreny.	Aby zachować zaślepienie, pacjenci we wszystkich grupach otrzymywali dwa wstrzyknięcia 1 ml podczas każdej comiesięcznej wizyty (2 wstrzyknięcia placebo, 1 wstrzyknięcie placebo i 1 wstrzyknięcie GAL 120 mg lub 2 wstrzyknięcia GAL 120 mg) w maskowanych, napełnionych strzykawkach. Pacjenci w grupie GAL w dawce 120 mg otrzymali 240 mg podczas pierwszej wizyty, a następnie 120 mg w kolejnych miesiącach. Wszyscy pacjenci musieli pozostać w gabinecie przez 30 minut po podaniu pierwszej dawki.

GAL – galkanezumab.

25.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

Tab. 167. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach włączonych.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
CGAB	Głównym celem była ocena, ≥ 1 dawka GAL była skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu migrenie. Przewagę określano, gdy prawdopodobieństwo późniejszej większej poprawy w którejkolwiek grupie dawkowania GAL w porównaniu z placebo, mierzone średnią zmianą w stosunku do wartości wyjściowej liczby MHD w 3. Miesiącu.	Analizę przeprowadzono na populacji ITT, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani i otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Do oceny zastosowano dwa testy statystyczne. Podstawowe analizy przeprowadzono stosując Bayesowski model odpowiedzi na dawkę podczas SP 3. Przedziały 90% BCI obliczono dla późniejszej średniej zmiany MHD od wartości wyjściowej. Ponieważ model bayesowski dawka-odpowieź dostarczył jedynie szacunków efektu leczenia w miesiącu 3, zastosowano analizę uzupełniającą jako podstawowy miernik skuteczności do oszacowania efektu leczenia w każdym z 3 miesięcy w SP 3, a także ogólnie w ciągu 3 miesięcy. Zmienne ciągłe dla drugorzędowych punktów końcowych oraz wskaźniki odpowiedzi (50% i 100%) analizowano za pomocą analizy powtarzanych pomiarów. Zmiana od

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		punktu odniesienia do punktu końcowego przy użyciu ostatniej obserwacji przeniesionej do MSQ i HIT-6 została przeanalizowana przy użyciu modelu analizy kowariancji.
CONQUER	Głównym celem było porównanie GAL i placebo na podstawie ogólnej średniej zmiany MHD miesiącu w ciągu 3-miesięcznego okresu leczenia w stosunku do wartości wyjściowej w populacji całkowitej (migrena epizodyczna i migrena przewlekła).	<p>Populacja analizy skuteczności i bezpieczeństwa obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni i otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Wymagano >50% zgodności z eDiary w danym miesiącu, aby miesiąc został uznany za możliwy do oszacowania. Przedstawiono 95% CI lub SE dla różnicy średnich najmniejszych kwadratów lub ilorazów szans (OR) między leczonymi grupami.</p> <p>Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych zmiennych ciągłych z powtarzanymi pomiarami została przeanalizowana przy użyciu ograniczonego podejścia opartego na maksymalnym prawdopodobieństwie powtarzania pomiarów w połączeniu z algorytmem Newtona-Raphsona. Do modelowania błędów zastosowano typową nieustrukturyzowaną strukturę kowariancji. Jeśli model nie osiągnął zbieżności, zaimplementowano algorytm punktacji Fishera. Jeśli model nadal nie był zbieżny, model był dopasowywany za pomocą macierzy kowariancji w kolejnym rzędzie, aż do osiągnięcia zbieżności modelu. Przybliżenie Kenwarda-Rogera zostało użyte do oszacowania mianowników stopni swobody. W przypadku zmiennych ciągłych bez powtarzanych pomiarów, zmianę od punktu odniesienia do punktu końcowego przeniesienia ostatniej obserwacji analizowano przy użyciu modelu analizy kowariancji.</p> <p>Zmienne binarne z powtarzanymi pomiarami były analizowane w uogólnionym liniowym modelu mieszanym jako analiza powtarzanych pomiarów opartych na pseudo-wiarygodności. W przypadku kategoriycznych zmiennych skuteczności bez powtarzanych pomiarów dokonano porównań między leczonymi grupami przy użyciu regresji logistycznych. W przypadku zmiennych kategoriálních dotyczących bezpieczeństwa i zmiennych kategoriálních dotyczących demografii</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		<p>i charakterystyki wyjściowej, porównania między grupami terapeutycznymi przeprowadzono przy użyciu dokładnego testu Fishera.</p> <p>Testy istotności oparto na średnich najmniejszych kwadratów lub OR z dwustronnym alfa 0,05 (dwustronne 95% CI).</p>
EVOLVE-1	<p>Głównym celem była ocena, czy ≥ 1 dawka GAL wykazywała wyższą skuteczność od placebo pod względem ogólnej średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w miesięcznych MHD.</p>	<p>Analizy przeprowadzono w populacji ITT (pacjenci losowo przydzieleni, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku). Ciągłe długoterminowe punkty końcowe skuteczności zostały przeanalizowane przy użyciu analiz powtarzanych pomiarów w modelu mieszanym. Długoterminowe miary binarne skuteczności zostały przeanalizowane przy użyciu analizy jakościowej, opartej na pomiarach powtarzanych. W przypadku niepowtarzalnych pomiarów odpowiedzi binarnych, przeprowadzono analizę regresji logistycznej.</p>
EVOLVE-2	<p>Głównym celem była ocena, czy co najmniej jeden z badanych schematów dawkowania GAL był lepszy niż placebo w zapobieganiu migrenowym bólowi głowy u pacjentów z migreną epizodyczną. W analizie pierwotnej oceniano skuteczność każdego schematu dawkowania GAL w porównaniu z placebo na podstawie ogólnej średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej liczby miesięcznych MHD podczas 6-miesięcznej fazy leczenia.</p>	<p>Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji ITT, w której każdy zrandomizowany pacjent otrzymał co najmniej jedną dawkę GAL lub placebo. Zmiany od wartości wyjściowej dla ciągłych pomiarów skuteczności oszacowano dla każdego leczenia na podstawie analiz powtarzalnych pomiarów modelu mieszanego efektu.</p> <p>Gdy celem ciągłych drugorzędowych pomiarów skuteczności była ocena ogólnej średniej zmiany podczas 6-miesięcznej fazy leczenia, punktem końcowym dla porównania GAL z placebo był główny efekt leczenia z analizy MMRM w miesiącach 1-6. Kategoryzacyjne długoterminowe miary skuteczności zostały przeanalizowane za pomocą kategorycznej analizy powtarzanych pomiarów.</p> <p>Zgodnie z określoną procedurą testowanie kluczowych drugorzędowych punktów końcowych miało rozpocząć się sekwencyjnie po przetestowaniu głównego punktu końcowego. Binarne punkty bezpieczeństwa badano przy użyciu dokładnego testu Fishera.</p> <p>W przypadku ciągłych punktów bezpieczeństwa, zmiany w stosunku do wartości wyjściowej oceniano za pomocą modelu ANCOVA.</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
REGAIN	Główny celem była ocena czy co najmniej 1 dawka GAL (120 lub 240 mg) była skuteczniejsza niż placebo w zapobieganiu migrenie u pacjentów z migreną przewlekłą, mierzona jako ogólna średnia zmiana w stosunku do wartości wyjściowej liczby miesięcznych MHD w 3-miesięcznym podwójnie zaślepionym okresie leczenia.	Analizę przeprowadzono w populacji wszystkich zrandomizowanych pacjentów otrzymujących co najmniej 1 dawkę badanego leku. Analizę skuteczności przeprowadzono na podstawie ITT. Analiza ciągłych powtarzanych pomiarów skuteczności przy użyciu ograniczonej techniki mieszanych modeli opartej na maksymalnym prawdopodobieństwie, powtarzanych pomiarów z określonymi modelowymi warunkami. W przypadku ciągłych punktów bezpieczeństwa i skuteczności z celami ocenianymi po 3 miesiącach zastosowano analizę modelu kowariancji. Wskaźniki odpowiedzi reprezentowały średni odsetek respondentów z kategorią, opartej na pseudo prawdopodobieństwie analizy powtarzanych pomiarów, oceniającej ogólny wskaźnik odpowiedzi w miesiącach 1, 2 i 3. Zastosowano dokładny test Fishera, aby przeanalizować cechy demograficzne i wyjściowe. W binarnych punktach bezpieczeństwa zastosowano test Cochran-Mantel-Haenszela do porównań międzygrupowych.

25.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

Tab. 168. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych.

Badanie	Punkt końcowy	Postępowanie z danymi utraconymi
CGAB	wszystkie	brak danych utraconych
CONQUER	wszystkie	brak danych utraconych
EVOLVE-1,	wszystkie	brak danych utraconych
EVOLVE-2	wszystkie	brak danych utraconych
REGAIN	wszystkie	brak danych utraconych

26 Charakterystyka badań włączonych w przeglądzie badań pierwotnych dla komparatorów

26.1 Zestawienie kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów

Poniżej zestawiono kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach pierwotnych dla komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie (por. Tab. 169).

Tab. 169. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
ERE	
ARISE	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: pacjenci w wieku 18 - 65 lat, zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem migrenowym trwającym 4-14 dni w miesiącu, przy czym średnia liczba dni z bólem głowy nie przekracza 15 dni.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA: rozpoznanie migreny po 50 r.ż., historia klastrowych bólów głowy lub migreny hemiplegicznej, niepowodzenie poprawnie prowadzonej terapii >2 liniami leczenia profilaktycznego lekami pochodzącymi z 2 różnych kategorii, leczenie profilaktyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub w przypadku przyjmowania toksyny botulinowej A - 4 miesięcy, współistniejące schorzenia mogące prowadzić do nieukończenia badania.</p>
LIBERTY	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: pacjenci w wieku 18 - 65 lat, zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem migrenowym trwającym 4-14 dni w miesiącu, przy czym średnia liczba dni z bólem głowy nie przekracza 15 dni, przebyta terapia 2-4 liniami leczenia profilaktycznego.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA: rozpoznanie migreny po 50 r.ż., historia klastrowych bólów głowy, chorób psychiatrycznych, drgawek, migreny hemiplegicznej, innych przewlekłego bólu, chorób wątroby lub nowotworowych, > 4 przebyte, poprawnie przeprowadzone terapie profilaktyczne, nadużywanie doraźnych środków przeciwbólowych, leczenie profilaktyczne w ciągu ostatniego miesiąca lub w przypadku przyjmowania toksyny botulinowej A - 4 miesięcy, współistniejące schorzenia mogące prowadzić do nieukończenia badania.</p>
STRIVE	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA: pacjenci w wieku 18 - 65 lat, zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem migrenowym trwającym co najmniej 6 dni w miesiącu, przy czym średnia liczba dni z bólem głowy nie przekracza 15 dni.</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie migreny po 50 r.ż., historia klasterowych bólów głowy lub migreny hemiplegicznej, niepowodzenie poprawnie prowadzonej terapii >2 liniami leczenia profilaktycznego preparatami pochodzącymi z 2 różnych kategorii, leczenie profilaktyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub w przypadku przyjmowania toksyny botulinowej A - 4 miesięcy,.
Sun 2016	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 - 60 lat, zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem migrenowym trwającym 4-14 dni w miesiącu, przy czym średnia liczba dni z bólem głowy nie przekracza 15 dni. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie migreny po 50 r.ż., historia klasterowych bólów głowy lub migreny hemiplegicznej, niepowodzenie poprawnie prowadzonej terapii >2 liniami leczenia profilaktycznego preparatami pochodzącymi z 2 różnych kategorii, nadużywanie doraźnych środków przeciwbólowych, leczenie profilaktyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub w przypadku przyjmowania toksyny botulinowej A - 4 miesięcy, współistniejące schorzenia mogące prowadzić do nieukończenia badania.
Tepper 2017a	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 - 65 lat, zdiagnozowana migrena przewlekła z bólem głowy trwającym ≥ 15 dni w miesiącu, przy czym ≥ 8 dni dotyczy migrenowego bólu głowy. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> rozpoznanie migreny po 50 r.ż., historia klasterowych bólów głowy, migreny hemiplegicznej lub przewlekłej z ciągłym bólem, tj. brak okresów bez bólu głowy w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie, niepowodzenie poprawnie prowadzonej terapii >3 liniami leczenia profilaktycznego lekami pochodzącymi z 3 różnych kategorii, leczenie profilaktyczne w ciągu ostatnich 2 miesięcy lub w przypadku przyjmowania toksyny botulinowej A - 4 miesięcy.
FRE	
Bigal 2015	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 - 65 lat, zdiagnozowana co najmniej 12 miesięcy wcześniej migrena (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICHD-III B, zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem głowy trwającym 8-14 dni w miesiącu, przy czym ≥ 8 dni dotyczy migrenowego bólu głowy. <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie toksyną botulinową A w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania, migrena przewlekła, stosowanie barbituranów lub opioidów w ciągu >4 dni w trakcie fazy wstępnej badania, niepowodzenie terapii ≥ 3 liniami leczenia profilaktycznego migreny.
Bigal 2015b	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku 18 - 65 lat,

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>zdiagnozowana migrena przewlekła (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICHD-III B),</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>leczenie toksyną botulinową A w ciągu ostatnich 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</p> <p>stosowanie barbituranów lub opioidów w ciągu >4 dni w trakcie fazy wstępnej badania,</p> <p>niepowodzenie terapii ≥ 3 liniami leczenia profilaktycznego migreny</p>
Dodick 2018a	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <p>pacjenci w wieku 18 - 70 lat,</p> <p>zdiagnozowana co najmniej 12 miesięcy wcześniej migrena (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICHD-III B),</p> <p>zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem migrenowym trwającym co najmniej 6-14 dni w miesiącu, przy czym ból spełniał kryteria bólu ICHD-III B przez >4 dni</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>leczenie toksyną botulinową A w ciągu ostatnich 4 miesięcy,</p> <p>stosowanie innych metod leczenia, takich jak blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</p> <p>stosowanie barbituranów lub opioidów w ciągu >4 dni w trakcie fazy wstępnej badania,</p> <p>niepowodzenie terapii ≥ 2 liniami leczenia profilaktycznego migreny</p>
FOCUS	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <p>pacjenci w wieku 18 - 70 lat,</p> <p>rozpoznanie migreny przed ukończeniem 50 r.ż.,</p> <p>dobry stan zdrowia,</p> <p>występowanie migreny w okresie 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</p> <p>występowanie migreny epizodycznej lub przewlekłej w momencie rozpoczęcia badania,</p> <p>napadowa lub przewlekła migrena na początku badania, zgodnie z definicją w protokole i na podstawie prospektywnych informacji zebranych podczas 28-dniowego okresu wstępnego,</p> <p>zdiagnozowana migrena epizodyczna z bólem migrenowym trwającym co najmniej 6 dni w miesiącu, przy czym średnia liczba dni z bólem głowy nie przekracza 15 dni oraz co najmniej 4 dni spełniały którekolwiek z kryteriów ICHD-3 beta: dla migreny z aurą lub bez, prawdopodobna migrena lub stosowanie tryptanów lub pochodnych sporyszu w leczeniu utrwalonego bólu głowy,</p> <p>migrena przewlekła z bólem głowy przez co najmniej 15 dni w miesiącu, przy czym co najmniej 8 dni spełnia kryteria ICHD-3 beta,</p> <p>udokumentowane niepowodzenie w ciągu ostatnich 10 lat od dwóch do czterech z następujących klas farmakologicznych leków zapobiegających migrenie: β-blokery (propranolol, metoprolol, atenolol lub bisoprolol), leki przeciwdrgawkowe (topiramate), trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina), blokery kanału wapniowego (flunaryzyna), antagoniści receptora angiotensyny II (kandesartan), toksyna botulinowa A lub kwas walproinowy.</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>stosowanie leczenia profilaktycznego przeciw migrenie,</p> <p>stosowanie toksyny botulinowej A w leczeniu migreny lub innych powodów medycznych lub kosmetycznych, gdzie występuje konieczność podania zastrzyku w głowę, twarz lub szyję w okresie 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</p>

Badanie	Kryteria włączenia i wykluczenia
	<p>stosowanie leków opioidowych lub zawierających barbiturany przez >4 dni w okresie <i>run-in</i>,</p> <p>stosowanie innego leku lub urządzenia stosowanego w leczeniu migreny w okresie 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</p> <p>stosowanie tryptanów lub ergotaminy jako leczenia profilaktycznego migreny,</p> <p>stosowanie NLPZ w celu leczenia profilaktycznego migreny lub zażywanie prawie codziennie w przypadku innych wskazań, z wyjątkiem aspiryny w niewielkich dawkach,</p> <p>wcześniejsza terapia przeciwciałami CGRP,</p> <p>klinicznie istotne choroby lub problemy psychiatryczne, które mogą wpływać na bezpieczeństwo pacjenta lub jego udział w badaniu,</p> <p>choroby sercowo-naczyniowe lub niedokrwienie naczyń lub zdarzenia zakrzepowozatorowe w historii.</p>
Silberstein 2017	<p>KRYTERIA WŁĄCZENIA:</p> <p>pacjenci w wieku 18 - 70 lat,</p> <p>zdiagnozowana co najmniej 12 miesięcy wcześniej migrena (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICHD-III B),</p> <p>ból głowy trwający ≥ 15 dni w miesiącu (niezależnie od nasilenia i czasu trwania), przy czym ból spełniał kryteria bólu ICHD-III B przez powyżej 8 dni,</p> <p>KRYTERIA WYKLUCZENIA:</p> <p>leczenie toksyną botulinową A w ciągu ostatnich 4 miesięcy,</p> <p>stosowanie innych metod leczenia, takich jak blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy w ciągu 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania,</p> <p>stosowanie barbituranów lub opioidów w ciągu >4 dni w trakcie fazy wstępnej badania,</p> <p>niepowodzenie terapii 2-4 liniami leczenia profilaktycznego migreny.</p>

ERE – erenumab; FRE – fremanezumab.

26.2 Charakterystyka początkowa pacjentów

Poniżej zestawiono charakterystyki początkowe pacjentów włączonych do poszczególnych badań (por. Tab. 170, Tab. 171).

26.2.1 Charakterystyka początkowa pacjentów – erenumab

Tab. 170. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu ARISE.

Parametr	Placebo [N=291]	ERE, 70 mg [N=286]
Wiek (zakres), lata	42 \pm 12	42 \pm 11
Kobiety, n (%)	247 (84,9)	245 (85,7)
Rasa biała, n (%) [#]	259 (89,0)	259 (90,6)
Waga, n (%) [@]	76 \pm 19	77 \pm 19
BMI, n (%)	27,4 \pm 6,1	27,4 \pm 6,3
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata	22 \pm 11	21 \pm 10

Parametr		Placebo [N=291]	ERE, 70 mg [N=286]
Długość trwania choroby, lata		20±12	22±13
Aura w historii (tak), n (%)		144 (49,5)	146 (51,0)
Stosowanie leków zapobiegających migrenie, n (%)	Brak stosowania obecnie i w przeszłości	150 (51,5)	144 (50,3)
	Stosowane w przeszłości		
	Aktualnie stosowane		
Stosowanie doraźnych leków na ból głowy, n (%)	Brak	125 (43,0)	123 (43,0)
	Specyficzne dla migreny	16 (5,5)	19 (6,6)
	Nieswoiste dla migreny	283 (97,3)	280 (97,9)
Historia jakiegokolwiek wcześniejszego zastosowania leczenia zapobiegawczego, nie (%)		174 (59,8)	178 (62,2)
		236 (81,1)	224 (78,3)
		132 (45,4)	134 (46,9)
Historia niepowodzeń leczenia zapobiegawczego ⁵ , n (%)		115 (87,1)	117 (87,3)
Ocena migreny podczas fazy wyjściowej, n (%)			
Liczba dni z migreną w miesiącu		8,4±2,6	8,1±2,7
Liczba ataków migreny w miesiącu		5,2±1,5	5,1±1,5
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu		9,3±2,7	9,1±2,7
Liczba dni w miesiącu, w których stosowano doraźne leki specyficzne dla migreny †		3,4±3,6	3,7±3,6
Miesięczny wynik MPFID-EA&		13,2±8,9	12,6±8,6
Miesięczny wynik MPFID-PI&		11,5±9,2	10,8±9,1

*Wartości plus-minus to średnie odchylenie standardowe.

#Rasa zostało zgłoszone przez samych siebie.

@Wskaźnik masy ciała to masa ciała w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.

⁵ Niepowodzenie spowodowane brakiem skuteczności lub złą tolerancją wśród pacjentów, którzy wcześniej stosowali leczenie zapobiegawcze.

Wyniki MPFID mieszczą się w zakresie od 0 do 100, przy czym wyższe wyniki wskazują na większy wpływ.

ERE – erenumab; MPFID – Dziennik wpływów na funkcje fizyczne migreny.

Tab. 171. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu LIBERTY.

Parametr		ERE, 140 mg [n=121]	Placebo [n=125]
Wiek, lata		44,6 (10,5)	44,6 (10,5)
Płeć, n (%)	Mężczyźni	24 (20)	22 (18)
	Kobiety	97 (80)	103 (82)
Rasa, n (%)	Biała	112 (93)	112 (93)
	Inna	9 (7)	10 (8)
Pochodzenie etniczne*, n(%)	Hiszpanie lub Latynosi	9 (7)	5 (4)
	Inne	104 (86)	109 (87)

Parametr		ERE, 140 mg [n=121]	Placebo [n=125]
Waga, kg		72,8 (14,4)	72,1 (16,2)
BMI (kg/m ²)		25,0 (4,2)	24,9 (5,1)
Liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii zapobiegawczych migreny †, n (%)	2	43 (36)	52 (42)
	3	44 (36)	49 (39)
	4	33 (27)	23 (18)
Wcześniejsze nieskuteczne leki zapobiegawcze‡, n (%)	Amitryptylina	49 (40)	63 (50)
	Kandesartan	26 (21)	26 (21)
	Flunaryzyna	32 (26)	38 (30)
	Lizynopryl	2 (2)	0
	Metoprolol	46 (38)	48 (38)
	Propranolol	60 (50)	51 (41)
	Topiramet	105 (87)	104 (83)
	Walproinian	43 (36)	25 (20)
	Wenlafaksyna	6 (5)	7 (6)
	Inny§	9 (7)	13 (10)
Liczba dni z migreną w miesiącu, n (%)	Z aurą	42 (35)	45 (36)
	Bez aury	79 (65)	80 (64)
Liczba dni z migreną w miesiącu, dni (SD)		10,1 (2,8)	10,1 (2,7)
Liczba dni z migreną w miesiącu,	4-7,	36 (30)	38 (30)
	8-14,	85 (70)	87 (70)
Stosowanie doraźnych leków na ból głowy¶, n (%)	Specyficzne dla migreny	102 (84)	109 (87)
	Niespecyficzne dla migreny	13 (11)	14 (11)
Liczba dni w miesiącu, w których stosowano doraźne leki specyficzne dla migreny, n (SD)		4,8 (2,9)	4,4 (2,8)

* Brak danych dotyczących pochodzenia etnicznego dla ośmiu pacjentów w grupie ERE i 11 w grupie placebo.

† Jeden pacjent z każdej grupy bezskutecznie zastosował mniej niż dwa zabiegi zapobiegawcze.

‡ Nie obejmuje pacjentów uznanych za nienadających się do leczenia.

§ Obejmuje cynaryzynę, indoraminę, nadolol, oksetoron i pizotifen.

¶ Sześciu pacjentów w grupie ERE i dwóch w grupie placebo nie stosowało początkowo doraźnych leków na ból głowy.

BMI – indeks masy ciała; ERE – erenumab; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 172. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu STRIVE.

Parametr		Placebo [N=319]	ERE, 70 mg [N=317]	ERE, 140 mg [N=317]
Wiek (zakres), lata		41,3±11,2 (18-65)	41,1±11,3 (18-63)	40,4±11,1 (19-65)
Kobiety, n (%)		274 (85,9)	268 (84,5)	272 (85,3)
Region geograficzny, n (%)	Ameryka Pn,	158 (49,5)	159 (50,2)	160 (50,2)
	Inny †	161 (50,5)	158 (49,8)	159 (49,8)
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata		21,2±10,2	21,4±11,0	20,7±9,9
Stosowanie doraźnych leków na ból głowy, n (%)	Specyficzne dla migreny	191 (59,9)	179 (56,5)	192 (60,2)
	Nieswoiste dla migreny	244 (76,5)	243 (76,7)	256 (80,3)
Stosowanie leków zapobiegających migrenie §, n (%)	Brak stosowania obecnie i w przeszłości	178 (55,8)	175 (55,2)	187 (58,6)
	Stosowane w przeszłości	131 (41,1)	133 (42,0)	124 (38,9)
	Aktualne stosowane ¶	10 (3,1)	9 (2,8)	8 (2,5)
Historia niepowodzeń leczenia zapobiegawczego #, n (%)		127 (39,8)	127 (40,1)	116 (36,4)
Brak skuteczności		90 (28,2)	89 (28,1)	83 (26,0)
Niedopuszczalne działania niepożądane		78 (24,5)	65 (20,5)	62 (19,4)
Ocena migreny podczas fazy wyjściowej, n (%)				
Liczba dni z migreną w miesiącu		8,2±2,5	8,3±2,5	8,3±2,5
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu		9,3±2,6	9,1±2,6	9,3±2,5
Liczba ataków migreny w miesiącu		5,1±1,5	5,2±1,5	5,2±1,4
Liczba dni w miesiącu, w których stosowano doraźne leki specyficzne dla migreny ‡		3,4±3,4	3,2±3,4	3,4±3,5
Wynik MPFID *		13,7±9,1	14,0±8,9	13,1±8,3
Wynik MPFID *		12,2±9,4	12,6±9,6	12,0±9,0

Wartości ± to średnie ± SD. Dane w tabeli dotyczą wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. W charakterystyce wyjściowej nie zaobserwowano istotnych różnic między grupami. W związku z zaokrągleniem wartości procentowe mogą nie sumować się do 100.

† obejmuje Austrię, Belgię, Czechy, Finlandię, Niemcy, Holandię, Polskę, Słowację, Szwecję, Turcję i Wielką Brytanię;

‡ Na początku badania 557 pacjentów (58,5%) stosowało leki na bazie tryptanu, a 4 pacjentów (0,4%) stosowało leki na bazie ergotaminy (analiza bezpieczeństwa);

§ Podsumowanie leczenia lekami zapobiegającymi migrenie jest oparte na zebranych rzeczywistych danych, a nie na stratyfikacji randomizacji;

¶ Dopuszczono stosowanie jednego stabilnego leku zapobiegającego migrenie, zgodnie z późną poprawką do protokołu. Trzech pacjentów (0,3%) stosowało topiramát, 7 (0,7%) – beta-blokery, 7

Parametr	Placebo [N=319]	ERE, 70 mg [N=317]	ERE, 140 mg [N=317]
----------	-----------------	--------------------	---------------------

(0,7%) – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, 4 (0,4%) – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i norepinefryny, 1 (0,1%) – flunaryzyny, werapamilu lub lomeryzyny; 2 (0,2%) – lizynopryl lub kandesartan, 3 (0,3%) – inne leki;

Kategorie niepowodzeń leczenia nie wykluczały się wzajemnie; pacjent mógł zostać zaliczony do obu kategorii;

* *The Migraine Physical Function Impact Diary* (MPFID) zawiera 7-elementową domenę codziennych czynności i 5-elementową domenę upośledzenia fizycznego, a także pytanie do oceny ogólnego wpływu migreny. Wyniki uśredniono w okresie 1 miesiąca, a następnie przekształcono liniowo do 100-punktowej skali, przy czym wyższe wyniki reprezentowały większy wpływ migreny na funkcjonowanie.

ERE – erenumab; MPFID – Dziennik wpływów na funkcje fizyczne migreny.

Tab. 173. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Sun 2016.

Parametr		Placebo [N=160]	ERE, 70 mg [N=107]
Wiek, lata		41,4 (10,0)	42,6 (9,9)
Płeć	Kobiety	132 (83%)	82 (77%)
	Mężczyźni	28 (18%)	25 (23%)
BMI (kg/m ²)		25,9 (4,9)	25,8 (4,9)
Pochodzenie etniczne, rasa	Biała	142 (89%)	103 (96%)
	Czarna	13 (8%)	2 (2%)
	Azjatycka	2 (1%)	1 (1%)
	Inna	3 (2%)	1 (1%)
Region pochodzenia	Ameryka Pn.	85 (53%)	58 (54%)
	Europa	75 (47%)	49 (46%)
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata		21,2 (10,9)	21,7 (9,9)
Czas trwania choroby lata		20,7 (11,5)	21,5 (11,7)
Historia leczenia zapobiegawczego	Brak	94 (59%)	60 (56%)
	Wcześniejsze terapie	66 (41%)	47 (44%)
	Niepowodzenie leczenia	60 (38%)	34 (32%)
	Inna	6 (4%)	13 (12%)
Liczba dni z migreną w miesiącu		8,8 (2,7)	8,6 (2,5)
Liczba ataków migreny w miesiącu		5,4 (1,5)	5,4 (1,5)

Dane są średnią (SD) lub liczbą (%). Dane dotyczą wszystkich zrandomizowanych pacjentów z pełnego zestawu analiz. Niektóre wartości procentowe nie sumują się do 100% z powodu zaokrągleń. * Inne obejmuje rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, osoby o różnym pochodzeniu etnicznym lub inne.

† Niepowodzenie leczenia obejmuje przerwanie leczenia z powodu braku skuteczności lub działania niepożądanego.

ERE – erenumab.

Tab. 174. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Tepper 2017a.

Parametr		Placebo [N=286]	ERE, 70 mg [N=191]	ERE, 140 mg [N=190]
Wiek, lata (SD)		42,1 (11,3)	41,4 (11,3)	42,9 (11,1)
Wiek, zakres		18-66*	18-64	18-64
Płeć, n (%)	Kobiety	226 (79)	166 (87)	160 (84%)
	Mężczyźni	60 (21)	25 (13)	30 (16%)
BMI (kg/m ²) (SD)		26,3 (5,1)	26,0 (5,3)	26,0 (5,4)
Pochodzenie etniczne, rasa, n (%)	Biała	268 (94)	176 (92)	184 (97%)
	Czarna	11 (4)	10 (5)	6 (3%)
	Azjatycka	4 (1)	4 (2)	0
	Inna	3 (1)	1 (<1)	0
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata (SD)		20,4 (10,0)	21,1 (10,5)	21,5 (10,6)
Czas trwania choroby lata (SD)		22,2 (12,6)	20,7 (12,8)	21,9 (11,8)
Migrena z aurą w przeszłości, n (%)		124 (43)	81 (42)	71 (37)
Nadużywanie leków, n (%)		117 (41)	79 (41)	78 (41)
Historia niepowodzeń leczenia zapobiegawczego, n (%)	Brak	86 (30)	64 (34)	64 (34%)
	Niepowodzenie ≥1 terapii	200 (70)	127 (67)	126 (66%)
	Niepowodzenie ≥2 terapii	142 (50)	93 (49)	92 (48%)
Wcześniejsze stosowanie topiramatu, n (%)		150 (52)	89 (47)	97 (51)
Wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej, n (%)		65 (23)	50 (26)	43 (23)
Ocena migreny podczas fazy wyjściowej				
Liczba dni z migreną w miesiącu (SD)		18,2 (4,7)	17,9 (4,4)	17,8 (4,7)
Liczba godzin z migreną w miesiącu (SD)		235,3 (126,1)	223,6 (126,6)	215,1 (123,5)
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu (SD)		21,1 (3,9)	21,1 (3,9)	20,7 (3,8)
Liczba ataków migreny w miesiącu (SD)		4,2 (1,7)	4,5 (1,7)	4,3 (1,6)
Liczba dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe specyficzne w leczeniu migreny (SD)		9,5 (7,6)	8,8 (7,2)	9,7 (7,0)
Stosowanie leków doraźnych leków przeciwbólowych specyficznych w leczeniu migreny, n (%)		225 (79)	143 (75)	149 (78)

Dane są średnią (SD) lub n (%), o ile nie podano inaczej. Tabela oparta na zestawie analizy do randomizacji. Niektóre wartości procentowe nie sumują się do 100% z powodu zaokrąglenia.

* Jeden pacjent miał 65 lat w momencie badania przesiewowego, ale przed randomizacją skończył 66 lat.

Parametr	Placebo [N=286]	ERE, 70 mg [N=191]	ERE, 140 mg [N=190]
----------	-----------------	--------------------	---------------------

† Obejmuje rdzennych mieszkańców Hawajów i innych wysp Pacyfiku, o różnym pochodzeniu etnicznym lub inne.

‡ Obejmuje pacjentów, którzy wcześniej nie byli leczeni oraz pacjentów, którzy wcześniej stosowali leki profilaktyczne, ale nie mieli niepowodzenia leczenia z powodu braku skuteczności lub tolerancji.

§ Niepowodzenie spowodowane brakiem skuteczności lub złą tolerancją. Tylko tryptany i pochodne sporyszu.

ERE – erenumab; SD – odchylenie standardowe.

26.2.2 Charakterystyka początkowa pacjentów – fremanezumab

Tab. 175. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu FOCUS.

Parametr	Placebo [N=279]	FRE kwartalnie, 675 mg [N=276]	FRE miesięcznie, 225 mg [N=283]
Wiek, lata (SD)	46,8 (11,1)	45,8 (11,0)	45,9 (11,1)
Wiek, zakres	18-45	121 (43)	125 (45)
	46-65	149 (53)	144 (52)
	>65	9 (3)	7 (3)
Płeć, n (%)	Kobiety	233 (84)	229 (83)
	Mężczyźni	46 (16)	47 (17)
Rasa, n (%)	Biała	262 (94)	262 (95)
	Czarna	2 (<1)	2 (<1)
	Azjatycka	1 (<1)	0
	Rdzenni amerykańcy lub mieszkańcy Alaski	0	0
	Inna	1 (<1)	2 (<1)
	Brak danych	13 (5)	10 (4)
Waga, kg	71,4 (13,7)	70,7 (13,4)	71,0 (13,7)
Wzrost, cm	167,7 (9,0)	167,7 (8,1)	167,3 (7,7)
BMI (kg/m ²) (SD)	25,3 (4,1)	25,1 (4,1)	25,3 (4,3)
Czas od zdiagnozowania migreny, lata (SD)	24,3 (13,6)	24,3 (12,8)	24,0 (13,7)
Klasyfikacja migreny	Epizodyczna	112 (40)	107 (39)
	Przewlekła	167 (60)	169 (61)
Historia niepowodzeń leczenia	β-adrenolityki	160 (57)	146 (53)
	Leki przeciwdrgawkowe	186 (67)	213 (77)

Parametr		Placebo [N=279]	FRE kwartalnie, 675 mg [N=276]	FRE miesięcznie, 225 mg [N=283]
zapobiegawczego w ciągu ostatnich 10 lat, n (%)	Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne	137 (49)	124 (45)	127 (45%)
	Flunaryzyna	59 (21)	41 (15)	45 (16%)
	Kandesartan	51 (18)	53 (19)	46 (16%)
	Toksyna botulinowa	76 (27)	75 (27)	71 (25%)
	Kwas walproinowy	83 (30)	86 (31)	92 (33%)
Liczba klas leków, które nie poskutkowały we wcześniejszych terapiach, n (%)	2	142 (51)	140 (51)	133 (47%)
	3	82 (29)	85 (31)	98 (35%)
	4	54 (19)	49 (18)	
Liczba dni z migreną w miesiącu na początku badania (SD)		14,3 (6,1)	14,1 (5,6)	14,1 (5,6)
Liczba dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu na początku badania (SD)		12,8 (5,9)	12,4 (5,8)	12,7 (5,8)
Liczba dni, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe specyficzne w leczeniu migreny na początku badania (SD)		12,3 (6,3)	12,8 (6,2)	12,8 (6,2)

Dane są średnią (SD) lub n (%).

FRE – fremanezumab; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 176. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Bigal 2015

Parametr		Placebo [N=104]	FRE, 225mg [N=96]	FRE, 675mg [N=97]
Wiek, lata (SD)		42,0 (11,6)	40,8 (12,4)	40,7 (12,6)
Wzrost, cm (SD)		165,3 (9,2)	165,1 (6,3)	166,2 (8,9)
Waga, kg (SD)		74,3 (15,9)	73,2 (14,5)	75,7 (15,3)
BMI (kg/m ²) (SD)		27,2 (5,2)	26,9 (5,2)	27,4 (5,1)
Płeć, n (%)	Kobiety	92 (88)	87 (91)	82 (85%)
	Mężczyźni	12 (12)	9 (9)	15 (15%)
Rasa, n (%)	Biała	85 (82)	74 (77)	74 (76%)
	Czarna	13 (13)	19 (20)	18 (19%)
	Azjatycka	2 (2)	1 (1)	1 (1%)
	Inna	0	0	0
Liczba lat z migreną, lata (SD)		21,1 (14,1)	18,9 (12,9)	16,9 (12,3)
Stosowanie leków profilaktycznych, n (%)	tak	28 (27)	32 (34)	26 (27%)
	nie	76 (73)	64 (66)	71 (73%)

Parametr	Placebo [N=104]	FRE, 225mg [N=96]	FRE, 675mg [N=97]
Zaprzestanie stosowania leków zapobiegawczych w przeszłości z powodu braku skuteczności, n (%)	28 (27)	32 (33)	28 (29)
Pacjenci stosujący tryptany ≥ 11 dni w miesiącu, n (%)	13 (13)	11 (12)	7 (7)
Liczba dni z migreną w miesiącu (SD)	11,5 (2,24)	11,5 (1,9)	11,3 (2,2)
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu (SD)	12,4 (2,3)	12,6 (3,1)	12,5 (2,65)
Liczba dni z zastosowaniem doraźnych leków w miesiącu (SD)	10,4 (3,6)	10,4 (3,6)	9,8 (4,0)
Liczba dni z zastosowaniem trptanów w miesiącu (SD)	8,5 (3,4)	8,2 (4,0)	6,9 (3,5)
Liczba dni ze średnim lub silnym bólem głowy w miesiącu (SD)	9,8 (2,7)	10,0 (3,1)	9,6 (2,9)
Liczba godzin ze średnim lub silnym bólem głowy w miesiącu (SD)	53,7 (45,7)	45,9 (27,2)	48,4 (27,9)
Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu (SD)	82,1 (49,3)	76,1 (36,7)	80,4 (36,6)
Liczba dni z nudnościami lub wymiotami w miesiącu (SD)	5,8 (4,3)	6,2 (4,1)	5,9 (4,0)
Liczba dni z fotofobią i fonofobią w miesiącu (SD)	7,6 (4,7)	7,8 (4,3)	7,6 (4,2)
wynik MIDAS (SD)	48,4 (47,5)	45,7 (42,6)	48,4 (46,1)

Dane są średnią (SD) lub n (%).

FRE – fremanezumab; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 177. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Bigal 2015b.

Parametr	Placebo [N=89]	FRE, 675/225mg [N=88]
Wiek, lata (SD)	40,7 (11,5)	40,0 (11,6)
Wzrost, cm (SD)	166,4 (8,1)	165,4 (8,3)
Waga, kg (SD)	71,3 (13,1)	74,2 (17,0)
BMI (kg/m ²) (SD)	25,7 (4,5)	27,0 (5,2)
Płeć, n (%)	Kobiety	76 (85)
	Mężczyźni	13 (15)
Rasa, n (%)	Biała	76 (85)
	Czarna	9 (10)
	Azjatycka	1 (1)
	Inna	3 (3)
Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu (SD)	169,1 (113,11)	159,1 (90,73)

Parametr		Placebo [N=89]	FRE, 675/225mg [N=88]
Liczba godzin z co najmniej umiarkowanym bólem głowy w miesiącu (SD)		91,90 (74,68)	90,7 (59,71)
Liczba dni z co najmniej umiarkowanym bólem głowy w miesiącu (SD)		13,9 (5,6)	13,8 (6,3)
Liczba dni z bólem głowy w miesiącu (SD)		16,5 (6,3)	16,5 (6,7)
Liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu (SD)		16,8 (5,0)	17,2 (5,4)
Liczba dni z zastosowaniem doraźnych leków w miesiącu (SD)		15,7 (6,2)	15,1 (7,0)
Liczba dni z zastosowaniem tryptanów w miesiącu (SD)		10,0 (5,3)	9,2 (5,6)
Liczba lat z migreną (SD)		20,4 (13,1)	15,8 (11,2)
Stosowanie leków profilaktycznych, n (%)	tak	38 (43)	35 (40)
	nie	51 (57)	53 (60)

BMI – indeks masy ciała; FRE – fremanezumab; SD – odchylenie standardowe.

Tab. 178. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Dodick 2018a.

Parametr	FRE, dawka miesięczna [N=290]	FRE, dawka kwartalna [N=291]	Placebo [N=294]
Wiek, lata (SD)	42,9 (12,7)	41,1 (11,4)	41,3 (12,0)
Kobiety, n (%)	244 (84,1)	251 (86,3)	247 (84,0)
BMI (kg/m ²) [*] (SD)	26,2 (5,2)	27,0 (5,1)	27,2 (4,9)
Historia choroby			
Liczba lat od wstępnej diagnozy migreny, średnia (SD)	20,7 (12,9)	20,0 (12,1)	19,9 (11,9)
Obecne stosowanie leków profilaktycznych, liczba (%)	62 (21,4)	58 (19,9)	62 (21,1)
Obecne stosowanie leków doraźnych, liczba (%)	279 (96,2)	281 (96,6)	280 (95,2)
Wcześniejsze stosowanie topiramatu [§] , liczba (%)	64 (22,1)	51 (17,5)	53 (18,0)
Charakterystyka choroby w 28-dniowym okresie przed leczeniem, średnia (SD)			
Liczba dni z migreną [^]	8,9 (2,6)	9,3 (2,7)	9,1 (2,7)
Liczba dni z co najmniej umiarkowanym bólem głowy w miesiącu [#]	6,8 (2,9)	7,2 (3,1)	6,9 (3,1)

Parametr	FRE, dawka miesięczna [N=290]	FRE, dawka kwartalna [N=291]	Placebo [N=294]
Liczba dni z zastosowaniem doraźnych leków w miesiącu	7,7 (3,4)	7,8 (3,7)	7,7 (3,6)
Liczba dni z zastosowaniem doraźnych leków specyficznych dla migreny w miesiącu	6,1 (3,1)	6,6 (3,1)	7,1 (3,0)
Wynik MIDAS [®]	38,0 (33,2)	41,7 (33,0)	37,3 (27,6)

^{*} Obliczana jako waga w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach

[®] Jeden z zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków zapobiegających migrenie epizodycznej.

[^] Dzień z migreną definiowano jako dzień kalendarzowy, w którym pacjent zgłaszał ból głowy trwający co najmniej 2 kolejne godziny i spełniający kryteria migreny (z aurą lub bez aury) lub prawdopodobną migrenę (podtyp, w którym brakuje tylko 1 kryterium migreny), lub dzień, w którym ból głowy o dowolnym czasie trwania był leczony lekami przeciwmigrenowymi (tryptany lub sporysze).

[#] Dzień z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu zdefiniowano jako dzień kalendarzowy, w którym pacjent zgłaszał ból głowy trwający co najmniej 4 godziny, ze szczytem o co najmniej umiarkowanym nasileniu, lub dzień, w którym zastosowano leki specyficzne dla ostrej migreny (tryptany lub sporysze).) stosowano w leczeniu bólu głowy o dowolnym nasileniu i czasie trwania.

[®] W przypadku oceny niepełnosprawności migreny (MIDAS) wynik mieści się w zakresie od 0 do 270, przy czym od 0 do 5 wskazuje na niewielką lub brak niepełnosprawności; 6 do 10 lat, lekka niepełnosprawność; 11 do 20 lat, umiarkowana niepełnosprawność; i powyżej 21 lat, ciężka niepełnosprawność.

BMI – indeks masy ciała; FRE – fremanezumab; SD – odchylenie standardowe; MIDAS – ocena poziomu niepełnosprawności migrenowej.

Tab. 179. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Silberstein 2017.

Parametr	FRE, dawka kwartalna [N=376]	FRE, dawka miesięczna [N=379]	Placebo [N=375]
Wiek, lata (SD)	42.0±12.4	40.6±12.0	41.4±12.0
BMI (kg/m ²) [*] (SD)	26.6±5.4	26.5±5.1	26.5±5.0
Kobiety, n (%)	331 (88)	330 (87)	330 (88)
Historia choroby			
Liczba lat od wstępnej diagnozy migreny, średnia (SD)	19.7±12.8	20.1±12.0	19.9±12.9
Obecne stosowanie leków profilaktycznych, liczba (%)	77 (20)	85 (22)	77 (21)
Obecne stosowanie leków doraźnych, liczba (%)	359 (95)	360 (95)	358 (95)
Wcześniejsze stosowanie topiramatu, liczba (%)	106 (28)	117 (31)	117 (31)

Parametr	FRE, dawka kwartalna [N=376]	FRE, dawka miesięczna [N=379]	Placebo [N=375]
Wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej, liczba (%)	66 (18)	50 (13)	49 (13)
Charakterystyka choroby w 28-dniowym okresie przed leczeniem, średnia (SD)			
Liczba dni z bólem głowy [^]	13.2±5.5	12.8±5.8	13.3±5.8
Liczba dni o każdym nasileniu i długości trwania	20.4±3.9	20.3±4.3	20.3±4.2
Liczba dni z migrenowym bólem głowy [#]	16.2±4.9	16.0±5.2	16.4±5.2
Liczba dni z zastosowaniem doraźnych leków w miesiącu	13.1±6.8	13.1±7.2	13.0±6.9
Liczba dni z zastosowaniem doraźnych leków specyficznych dla migreny w miesiącu	11.3±6.2	11.1±6.0	10.7±6.3
Wynik HIT-6	64.3±4.7	64.6±4.4	64.1±4.8

* Wartości plus - minus to średnie ± SD. Populacja przeznaczona do leczenia obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji. Pacjenci w grupie fremanezumabu kwartalnie otrzymywali 675 mg na początku badania i placebo w tygodniach 4 i 8; osoby w grupie fremanezumabu miesięcznie otrzymywały 675 mg na początku badania i 225 mg w 4 i 8 tygodniu; a osoby z grupy placebo otrzymywały placebo na początku badania oraz w tygodniach 4 i 8. Nie było znaczących różnic między grupami na początku badania dla żadnej cechy.

[^] Wskaźnik masy ciała to waga w kilogramach podzielona przez kwadrat wzrostu w metrach.

[#] Dzień z bólem głowy zdefiniowano jako dzień kalendarzowy, w którym ból głowy utrzymywał się przez co najmniej 4 kolejne godziny i miał szczytowe nasilenie co najmniej na poziomie umiarkowanym lub dzień, w którym w leczeniu zastosowano leki specyficzne dla ostrej migreny (tryptany lub sporsze). ból głowy o dowolnym nasileniu lub czasie trwania.

Dzień z migreną zdefiniowano jako dzień kalendarzowy, w którym ból głowy utrzymywał się co najmniej 4 kolejne godziny i spełniał kryteria migreny (z aurą lub bez) lub prawdopodobnej migreny (podtyp, w którym brakuje tylko jednego kryterium migreny), lub dzień, w którym w leczeniu bólu głowy o dowolnym czasie trwania stosowano leki na ostrą migrenę (tryptany lub sporsze).

Sześciopozycyjny kwestionariusz Headache Impact Test (HIT-6) ocenia niepełnosprawność związaną z bólem głowy w ciągu ostatnich 4 tygodni, z wynikami w zakresie od 36 do 78, a wyższe wyniki odzwierciedlają większą niepełnosprawność.

BMI – indeks masy ciała; FRE – fremanezumab; SD – odchylenie standardowe; HIT-6 – test oceniający wpływ bólu na życie pacjenta.

26.3 Ekspozycja na leczenie i czas obserwacji

W Tab. 180 szczegółowo opisano sposób dawkowania oraz czas obserwacji w poszczególnych badaniach.

Tab. 180. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji we włączonych badaniach.

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
ARISE	ERE, 70 mg	Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej erenumab 70 mg lub placebo (comiesięczne wstrzyknięcia podskórne)	Badanie obejmowało fazę przesiewową (do 3 tygodni), 4-tygodniową fazę początkową, 12-tygodniową fazę leczenia z podwójnie ślepą próbą i 28-tygodniową otwartą fazę leczenia. Wizyta kontrolna dotycząca bezpieczeństwa została zakończona 12 tygodni po ostatniej dawce badanego produktu.
	Placebo		
LIBERTY	ERE, 140 mg	Pacjenci w grupie erenumabu otrzymali dwa podskórne wstrzyknięcia erenumabu 70 mg / 1 ml (całkowita dawka 140 mg); osoby z grupy placebo otrzymały odpowiednią dawkę placebo.	Badanie obejmowało fazę przesiewową (0-2 tygodnie), fazę początkową (4 tygodnie), fazę leczenia metodą podwójnie ślepej próby (12 tygodni), fazę leczenia otwartego (156 tygodni) i fazę obserwacji (12 tygodni).
	Placebo		
STRIVE	ERE, 70 mg	Pacjenci otrzymywali comiesięczne podskórne wstrzyknięcia 70 mg erenumabu, 140 mg erenumabu lub placebo.	Badanie obejmowało cztery fazy: badanie przesiewowe (≤ 3 tygodnie wstępnego badania przesiewowego i 4-tygodniowa faza wyjściowa); faza leczenia z podwójnie ślepą próbą (24 tygodnie); faza aktywnego leczenia, w której pacjenci byli poddawani ponownej randomizacji i otrzymywali 70 mg lub 140 mg erenumabu (28 tygodni); oraz faza obserwacji bezpieczeństwa (12 tygodni).
	ERE, 140 mg		
	Placebo		
Sun 2016	ERE, 7 mg	Kwalifikujących się pacjentów losowo przydzielono w stosunku 3: 2: 2: 2 do placebo, ERE 334 7 mg, ERE 334 21 mg lub ERE 334 70 mg,	Badanie to składa się z czterech faz: badań przesiewowych (do 3 tygodni wstępnych badań przesiewowych i 4 tygodni wyjściowych), podwójnie ślepej próby (12 tygodni), otwartego przedłużenia (do 256 tygodni) i obserwacji pod kątem bezpieczeństwa (12 tygodni po ostatniej dawce badanego produktu).
	ERE, 21 mg		
	ERE, 70 mg		
	Placebo		
Tepper 2017a	ERE, 70 mg	Kwalifikujących się pacjentów losowo przydzielono (3: 2: 2)	Badanie obejmowało wstępną fazę przesiewową (do 3 tygodni),
	ERE, 140 mg		

Badanie	Grupa	Dawkowanie	Czas obserwacji
	Placebo	do grupy otrzymującej placebo, erenumab 70 mg lub erenumab 140 mg raz na 4 tygodnie przez 12-tygodniową podwójnie zaślepioną fazę leczenia.	fazę podstawową (4 tygodnie), fazę leczenia z podwójnie ślełą próbą (12 tygodni) i fazę obserwacji bezpieczeństwa (12 tygodni).
Fremanezumab			
FOCUS	FRE miesięcznie, 225 mg	Uczestników przydzielono losowo (1: 1: 1) do przyjmowania FRE kwartalnie lub miesięcznie lub do przyjmowania placebo.	Badanie składało się z wizyty przesiewowej, okresu próbnego (28 dni), 12-tygodniowego okresu leczenia z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo, 12-tygodniowego okresu otwartej próby i wizyty kontrolnej 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki fremanezumabu.
	FRE kwartalnie, 675 mg		
	Placebo		
Bigal 2015	FRE miesięcznie, 225 mg	Uczestników przydzielono losowo do przyjmowania FRE kwartalnie lub miesięcznie lub do przyjmowania placebo	Badanie składało się z 28-dniowej fazy wstępnej, 12-tygodniowej właściwej fazy badania z zaślepieniem
	FRE kwartalnie, 675 mg		
	Placebo		
Bigal 2015b	FRE miesięcznie, 675/225 mg	Uczestników przydzielono losowo do przyjmowania FRE w miesięcznej dawce 225 mg z dawką początkową 675 mg; lub w dawce 900 mg lub do przyjmowania placebo	Badanie składało się z 28-dniowej fazy wstępnej, 12-tygodniowej właściwej fazy badania z zaślepieniem
	FRE kwartalnie, 900 mg		
	Placebo		
Silberstein 2017	FRE miesięcznie, 675/225 mg	Uczestników przydzielono losowo do przyjmowania FRE w miesięcznej dawce 225 mg z dawką początkową 675 mg; lub w kwartalnej dawce 675 mg lub do przyjmowania placebo	Badanie składało się z 28-dniowej fazy wstępnej, 12-tygodniowej właściwej fazy badania z zaślepieniem
	FRE kwartalnie, 675 mg		
	Placebo		
Dodick 2018a	FRE miesięcznie, 225 mg	Uczestników przydzielono losowo do przyjmowania FRE w miesięcznej dawce 225 mg lub w kwartalnej dawce 675 mg lub do przyjmowania placebo	Badanie składało się z 28-dniowej fazy wstępnej, 12-tygodniowej właściwej fazy badania z zaślepieniem
	FRE kwartalnie, 675 mg		
	Placebo		

ERE – erenumab; FRE – fremanezumab.

26.4 Chorzy, którzy nie ukończyli badania

W Tab. 181 zestawiono pacjentów, którzy nie ukończyli badania wraz z przyczynami. Informacja ta była niedostępna dla badaczy.

Tab. 181. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania – erenumab.

	ARISE		LIBERTY		STRIVE			Sun 206		Tepper 2017a		
	ERE, 70 mg	Placebo	ERE, 140 mg	Placebo	ERE, 70 mg	ERE, 140 mg	Placebo	ERE, 70 mg	Placebo	ERE, 70 mg	ERE, 140 mg	Placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	283	289	121	125	284	292	282	106	153	190	188	282
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n	27	32	3	3	33	27	37	4	10	6	4	13
Przyczyna nieukończenia, n												
Decyzja sponsora	1	1	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-
Wycofanie zgody pacjenta, n	21	22	1	1	21	28	27	1	8	2	1	6
Utrata z obserwacji, n	3	6	-	-	5	5	9	-	-	1	1	2
Zdarzenia niepożądane, n	2	1	-	-	-	-	-	3	2	-	-	2
Ustalona niekwalifikowalność	-	1	-	-	-	-	-	-	-	3	-	2
Brak zgodności	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Naruszenie protokołu, n	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-

	ARISE		LIBERTY		STRIVE		Sun 206		Tepper 2017a	
	ERE, 70 mg	Placebo	ERE, 140 mg	Placebo	ERE, 70 mg	ERE, 140 mg	Placebo	ERE, 70 mg	ERE, 140 mg	Placebo
Ciąża, n	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-

Tab. 182. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania – fremanezumab.

	Bigal 2015			Bigal 2015b		Dodick 2018a			FOCUS			Silberstein 2017		
	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg	placebo	FRE, 675/225 mg	placebo	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg	placebo	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg	placebo	FRE, 675/225 mg	FRE, 675 mg	placebo
Liczba randomizowanych pacjentów	96	96	104	88	89	289	291	294	283	276	279	379	375	376
Liczba pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	13	8	6	16	12	28	27	29	11	4	13	36	27	33
Przyczyna nieukończenia, n (%)														
Wycofanie zgody pacjenta, n	3	3	-	4	3	13	8	5	4	1	1	11	10	12
Utrata z obserwacji, n	4	-	2	3	1	4	9	12	-	-	1	10	7	8
Naruszenie protokołu, n	1	-	2	3	2	7	3	2	2	-	5	2	2	2

	Bigal 2015			Bigal 2015b			Dodick 2018a			FOCUS			Silberstein 2017		
	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg	placebo	FRE, 675/225 mg	placebo	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg	placebo	FRE, 225 mg	FRE, 675 mg	placebo	FRE, 675/225 mg	FRE, 675 mg	placebo	
Niska skuteczność, n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	
Brak skuteczności, n	1	-	2	2	2	-	-	-	-	1	-	1	0	0	
Zdarzenia niepożądane, n	4 [*]	2 [*]	-	4 [*]	1 [*]	4	5	7	4	-	3	7	5	8	
Historia możliwego przejściowego ataku niedokrwiennego, n	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	
Historia guza rzekomego nerwu wzrokowego, n	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	
Cięża, n	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-	0	0	2	
Niezgodność, n	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	1	2	1	0	
Zgon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0	1 [^]	0	
Inne, n	-	-	-	-	3	-	-	-	1	-	1	3	1	1	

* zdarzenie niepożądane niezakończony zgonem

[^]Zgon w grupie dawkowania kwartalnego nastąpił z powodu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc; zostało to określone przez badacza i sponsora jako niezwiązane z leczeniem.

26.5 Opis punktów końcowych

Szczegółowy opis punktów końcowych raportowanych we włączonych badaniach przedstawiono w Tab. 183.

Tab. 183. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe
Erenumab	
ARISE	<p>Pierwszorzędowy: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych specyficznych dla migreny, zmiana wyników w kwestionariuszach MPFID-PI, MPFID-EA, HIT-6, MIDAS, MSQ, bezpieczeństwo.</p>
LIBERTY	<p>Pierwszorzędowy: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych specyficznych dla migreny, odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 75\%$ i 100% zmniejszenie liczby z MHD zmiana wyników w kwestionariuszach MPFID, bezpieczeństwo.</p>
STRIVE	<p>Pierwszorzędowy: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych specyficznych dla migreny, zmiana wyników w kwestionariuszach MPFID-PI, MPFID-EA, bezpieczeństwo.</p>
Sun 2016	<p>Pierwszorzędowy: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD, zmiana liczby ataków migreny w miesiącu, bezpieczeństwo.</p>
Tepper 2017a	<p>Pierwszorzędowy: zmiana w liczbie MHD w miesiącu względem wartości wyjściowej.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych specyficznych dla migreny, zmiana liczby godzin w miesiącu z bólem głowy, bezpieczeństwo.</p>
Fremanezumab	

Badanie	Punkty końcowe
Bigal 2015	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy zmiana w liczbie MHD w miesiącu.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu (niezależnie od nasilenia), średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo.</p>
Bigal 2015b	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy zmiana w liczbie dni z bólem głowy w miesiącu.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu (o co najmniej umiarkowanym nasileniu lub niezależnie od nasilenia), średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu, zmiana w liczbie dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo.</p>
Dodick 2018a	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: zmiana w liczbie dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD średnia zmiana liczby MHD w miesiącu, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną u pacjentów, którzy nie stosowali doraźnych leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo.</p>
FOCUS	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: średnia zmiana liczby MMD w miesiącu.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: odsetek pacjentów zgłaszających 50% zmniejszenie liczby MMD, zmiana w średniej miesięcznej liczbie dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu, zmiana średniej liczby migren w miesiącu, zmiana liczby dni w miesiącu z migreną wymagającą stosowania doraźnych leków przeciwbólowych, bezpieczeństwo.</p>
Silberstein 2017	<p>Pierwszorzędowy: zmiana w liczbie dni z bólem głowy w miesiącu w ciągu 12-tygodniowego okresu leczenia.</p> <p>Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe*: średnia zmiana liczby MHD w miesiącu, odsetek pacjentów zgłaszających $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby z MHD, zmiana liczby dni w miesiąc, w których stosowano doraźne leki przeciwbólne, bezpieczeństwo.</p>

26.6 Randomizacja i zaślepienie

W Tab. 184 przedstawiono opis randomizacji i zaślepienia badań włączonych do niniejszego przeglądu.

Tab. 184. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
Erenumab		
ARISE	Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 na podstawie schematu wygenerowanego przez sponsora przed rozpoczęciem badania. Randomizacji dokonano przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS).	Pacjenci, badacze oraz pozostali personel zaangażowany w prowadzenie badania nie posiadali dostępu do kodów randomizacji ani list.
LIBERTY	Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 na podstawie schematu wygenerowanego przez zewnętrzną firmę. Randomizacji dokonano przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS).	Pacjenci, badacze oraz pozostali personel zaangażowany w prowadzenie badania nie posiadali dostępu do kodów randomizacji ani list.
STRIVE	Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1:1 na podstawie schematu wygenerowanego przez sponsora przed rozpoczęciem badania. Randomizacji dokonano centralnie przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych IWRS).	Pacjenci, badacze oraz pozostali personel zaangażowany w prowadzenie badania nie posiadali dostępu do kodów randomizacji ani list.
Sun 2016	Pacjentów randomizowano w stosunku 3:2:2:2 na podstawie schematu wygenerowanego przez sponsora przed rozpoczęciem badania. Randomizacji dokonano przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych IWRS).	Pacjenci, badacze oraz pozostali personel zaangażowany w prowadzenie badania nie posiadali dostępu do kodów randomizacji ani list.
Tepper 2017	Pacjentów randomizowano w stosunku 3:2:2 na podstawie schematu wygenerowanego przez sponsora przed rozpoczęciem badania. Randomizacji dokonano centralnie przy zastosowaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych IWRS).	Pacjenci, badacze oraz pozostali personel zaangażowany w prowadzenie badania nie posiadali dostępu do kodów randomizacji ani list. Lek oraz placebo przechowywano w identycznych fiolkach oraz podawano w ten sam sposób.
Fremanezumab		
FOCUS	Za pomocą elektronicznej technologii interaktywnej odpowiedzi uczestnikom przydzielono losowo (1: 1: 1) do przyjmowani FRE kwartalnie lub miesięcznie lub do przyjmowania placebo..	Sponsor, badacze, personel badawczy i uczestnicy zostali zamaskowani przy

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
		przydziale leczenia w okresie podwójnie ślepej próby. Obie dawki fremanezumabu i placebo były zapakowane w identyczne ampułkostrzykawki.
Silberstein 2017	Randomizację (1:1:1) przeprowadzono za pomocą elektronicznej technologii interaktywnej odpowiedzi, ze stratyfikacją według płci, kraju i wyjściowego stosowania leków profilaktycznych	Pacjenci, badacze, sponsor i personel badawczy nie wiedzieli o przydziałach do grup badawczych.
Dodick 2018a	Randomizację przeprowadzono przy użyciu elektronicznej technologii interaktywnej odpowiedzi.	Pacjenci, badacze, sponsor i wyznaczony personel byli zaślepieni o przydziałach leczenia.
Bigal 2015	Schemat randomizacji (1:1:1) został opracowany centralnie przez wyznaczonego pracownika organizacji zajmującej się badaniami klinicznymi, który nie odgrywał już żadnej roli w badaniu.	W celu utrzymania maskowania formularze zgody pacjentów wskazywały harmonogram randomizacji w stosunku około 1: 1: 1. Wszystkie badane leki były pakowane i podawane przez personel, który był odpowiedzialny wyłącznie za przygotowanie i podanie badanego leku. Zastrzyki były wykonywane przez koordynatorów badania, którzy byli zamaskowani przy przydzielaniu leczenia. Każdy ośrodek miał dwóch zaślepionych koordynatorów badania, jednego odpowiedzialnego za podanie leczenia, a drugiego za ocenę kliniczną.
Bigal 2015b	Schemat randomizacji (1:1:1) został opracowany centralnie przez wyznaczonego pracownika organizacji zajmującej się badaniami klinicznymi, który nie odgrywał już żadnej roli w badaniu	Badacze nie byli w stanie rozróżnić placebo i FRE na podstawie koloru, lepkości lub charakterystyki podawania. Ośrodki zaangażowane w to badanie poproszono o powołanie dwóch koordynatorów badania podczas każdej wizyty w klinice, jednego do oceny

Badanie	Randomizacja	Zaślepienie
		do podawania leku. Pacjenci byli zamaskowani do przydziału leczenia; otrzymali taką samą liczbę zastrzyków, które były identyczne.

26.7 Hipoteza zerowa i typ analizy

W Tab. 185 przedstawiono hipotezę zerową i typ analizy badań włączonych do niniejszej analizy.

Tab. 185. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
Erenumab		
ARISE	Głównym celem było potwierdzenie wpływu erenumabu w porównaniu z placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego polegającego na zmianie w stosunku do wartości wyjściowej MHD miesięczną (MMD) w ostatnim miesiącu (miesiąc 3) fazy leczenia metodą podwójnie ślepej próby.	Analizy podstawowe przeprowadzono po zakończeniu 12-tygodniej obserwacji lub wcześniej, jeśli pacjenci przedwcześnie zakończyli badanie. Poziomy istotności statystycznej pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych zostały określone po skorygowaniu liczebności przy użyciu z góry określonej hierarchicznej procedury utrzymywania bramek i procedur testowych opartych na Hochbergu w celu utrzymania dwustronnego wskaźnika błędów typu I w odniesieniu do badania na poziomie 0,05. Zmienne ciągłe analizowano za pomocą liniowego modelu efektów mieszanych bez przypisywania brakujących danych. Zmienne dychotomiczne analizowano za pomocą stratyfikowanego testu Cochran-Mantel-Haenszela i stosując imputację braku odpowiedzi, w której brakujące dane uznano za brak odpowiedzi. Pełny zestaw analiz obejmował wszystkich pacjentów, którzy zostali zrandomizowani do badania. Zestaw analiz skuteczności obejmował wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę randomizowanego leczenia i mieli co najmniej jedną zmianę w stosunku do pomiaru początkowego dla MMD podczas fazy leczenia z podwójnie ślepej próbą, analizowanej zgodnie z leczeniem randomizowanym. Zestaw do analizy bezpieczeństwa, który obejmował wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali jedną lub więcej dawek badanego produktu. próby.
LIBERTY	Głównym celem było porównanie skuteczności i tolerancji erenumabu z placebo w dobrze określonej grupie pacjentów z migreną epizodyczną, którzy	Pełny zestaw, który został wykorzystany do analiz skuteczności, obejmował wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy rozpoczęli przyjmowanie badanego leku, wykonali co najmniej jeden miesięczny pomiar dnia migreny po wizycie początkowej w fazie leczenia metodą podwójnie ślepej próby i zostali przeanalizowani na podstawie

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	wcześniej nie reagowali odpowiednio na 2-4 terapie profilaktyczne lub którzy nie tolerowali tych terapii.	<p>zaplanowane, randomizowane leczenie. Analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku. Analizy oparto na faktycznym leczeniu.</p> <p>Zastosowano test Cochрана-Mantela-Haenszela do zmierzenia związku między 50% odsetkiem odpowiedzi a grupą leczoną; Analiza została stratyfikowana według częstości występowania migreny, z jednostronnym poziomem istotności 0,025 (0,05 dwustronnym). Podano wartości OR, 95% CI i dwustronne wartości p. Pacjenci z brakującymi danymi dotyczącymi miesięcznych dni z migreną w 3. miesiącu fazy leczenia z podwójnie ślełą próbą zostali uznani za niereagujących. Ciągłą zmianę w stosunku do wyjściowych punktów końcowych skuteczności analizowano za pomocą liniowego modelu efektów mieszanych. Dychotomiczne drugorzędowe punkty końcowe skuteczności pochodzące z odpowiednich ciągłych punktów końcowych analizowano za pomocą stratyfikowanego testu Cochрана-Mantela-Haenszela po przypisaniu brakujących danych jako braku odpowiedzi. Przedstawiono oszacowania (różnica w leczeniu lub OR) erenumabu w porównaniu z placebo z powiązаныmi 95% wartościami CI i p.</p>
STRIVE	Głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy i ciągłe drugorzędowe punkty końcowe analizowano za pomocą liniowego modelu efektów mieszanych bez przypisywania brakujących danych. Analizy wrażliwości przeprowadzono z wielokrotną imputacją przy założeniach braku losu i braku losu. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, polegającego na zmniejszeniu o 50% lub więcej średniej MHD w miesiącu, zastosowano stratyfikowany test Cochрана - Mantela - Haenszela po przypisaniu brakujących danych jako braku odpowiedzi. Analizy wrażliwości dla tego punktu końcowego obejmowały uogólniony liniowy model efektów mieszanych bez imputacji brakujących danych. Istotność różnic międzygrupowych w odniesieniu do pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych określono po dostosowaniu liczebności z wcześniej określoną hierarchiczną procedurą <i>gatekeeping</i> i procedurami testowania opartymi na poziomie alfa 0,05. Pierwszorzędowy punkt końcowy badano oddzielnie dla każdej dawki erenumabu na poziomie alfa 0,04 dla 70 mg i 0,01 dla 140 mg. Pełna analiza obejmowała wszystkich pacjentów poddanych randomizacji.</p>
Sun 2016	Głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w	Oczekiwano, że planowana wielkość próby 156 pacjentów w grupie placebo i 104 pacjentów w każdej z grup AMG 334 zapewni 80% mocy dla testu dwustronnego z poziomem istotności 0,05, przy założeniu takiej samej wielkości efektu jak w

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	profilaktyce migreny epizodycznej	<p>randomizowanej grupie kontrolnej. Dla pierwszorzędowego punktu końcowego i drugorzędowego punktu końcowego średnią metodą najmniejszych kwadratów w każdym punkcie czasowym obliczono z uogólnionego liniowego modelu mieszanego efektu dla powtarzanych pomiarów. W przypadku drugorzędowego punktu końcowego, skorygowane ilorazy szans (OR) obliczono z uogólnionego liniowego modelu mieszanego dla powtarzanych pomiarów. Pierwszorzędowy punkt końcowy został dostosowany do wielokrotnych porównań przy użyciu procedury testowania sekwencyjnego, co pozwoliło na przetestowanie każdej z dawek AMG 334 w porównaniu z placebo. Testy statystyczne przeprowadzono tylko dla grupy z następną niższą dawką, jeśli istniała istotna różnica między grupą z wyższą dawką a placebo. Pacjenci w pełnym zestawie analiz byli analizowani zgodnie z randomizowanym leczeniem, niezależnie od otrzymanego leczenia. Analizy skuteczności przeprowadzono z wykorzystaniem podzbioru pełnego zestawu analiz, zdefiniowanego jako wszyscy losowo przydzieleni pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu podczas leczenia metodą podwójnie ślepej próby i mieli co najmniej 4 dni z migreną w okresie wyjściowym. Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego produktu i byli analizowani na podstawie rzeczywistego leczenia.</p>
Tepper 2017a	Głównym celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej	<p>Planowana wielkość próby 279 dla grupy placebo i 186 dla grupy otrzymującej erenumab 70 mg zapewniła moc 85% przy zastosowaniu testu t dla dwóch próbek z dwustronnym istotnym poziomem 0,04. Test wyższości erenumabu w pierwszorzędowym punkcie końcowym był testowany oddzielnie na poziomie istotności 0,004 dla grupy erenumabu 70 mg i 0,01 dla grupy erenumabu 140 mg. Jeżeli pierwszorzędowy punkt końcowy różnił się istotnie od placebo przy każdym poziomie dawki, drugorzędowe punkty końcowe miały być badane oddzielnie przy użyciu metody Hochberga na tych samych poziomach istotności. Jeżeli drugorzędowe punkty końcowe różniły się istotnie dla grupy leczonej erenumabem w porównaniu z placebo, odpowiadający poziom istotności miał zostać przeniesiony do testowania hipotezy dotyczącej pierwszorzędowego punktu końcowego dla drugiej grupy leczonej erenumabem, jeśli nie różnił się on istotnie od pierwotnego poziomu istotności. Jeśli drugorzędowe punkty końcowe były ujemnie skorelowane, do odpowiednich testów zastosowano metodę Holma, a nie metodę Hochberga. W przypadku 50% wtórnego punktu końcowego, który uzyskał odpowiedź, zastosowano stratyfikowany test Cochrań-Mantela-Haenszela po tym, jak brakujące dane zostały uznane za brak</p>

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		odpowiedzi. Zgłosiliśmy skorygowane ilorazy szans (OR) w porównaniu z placebo, 95% CI i wartościami p.
Fremanezumab		
Bigal 2015	Celem badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności fremanezumabu w profilaktyce migreny epizodycznej o wysokiej częstotliwości.	Wielkość próby i moc obliczono dla pierwszorzędowego punktu końcowego, aby zapewnić co najmniej 90% mocy do wykrycia różnicy 1 · 5 dni między placebo a aktywnym leczeniem. Wartości brakujących dni kalendarzowych w danym miesiącu obliczono proporcjonalnie do 4-tygodniowych okresów po leczeniu z danymi z dziennika z 20-27 dni. Dla punktów końcowych zmiana danego parametru względem wartości wyjściowej w tygodniach 9-12 została przeanalizowana przy użyciu modelu powtarzanych pomiarów (MMRM) z modelem mieszanych efektów. Zastosowano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji do powtarzanych ustaleń w obrębie pacjentów i skonstruowano 95% przedziały ufności dla najmniejszego kwadratu średniej różnicy między każdą z grup. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne przy błędzie typu I (α) wynoszącym 0 · 05 zastosowano podejście Hochberga, aby skorygować liczebność w analizie pierwotnych i wtórnych zmiennych skuteczności. Wszystkie zmienne dotyczące skuteczności analizowano pod kątem populacji przeznaczonej do leczenia, która obejmowała wszystkich uczestników, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i zapewniali co najmniej jeden pomiar punktu końcowego. Wszyscy leczeni uczestnicy zostali uwzględnieni w analizie bezpieczeństwa.
Bigal 2015b	Celem tego badania była ocena bezpieczeństwa, tolerancji i skuteczności dwóch różnych dawek fremanezumabu w profilaktyce leczenia przewlekłej migreny.	Pierwszorzędowe, drugorzędowe i eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności analizowano przy użyciu metody analizy powtarzanych pomiarów modelu mieszanych efektów (MMRM). Wykorzystano nieustrukturyzowaną macierz kowariancji do powtarzanych ustaleń u pacjentów i 95% przedziały ufności dla najmniejszej średniej różnicy kwadratowej między grupami. Wszystkie testy statystyczne były dwustronne przy błędzie typu I (α) wynoszącym 0 · 05. Zastosowano podejście Hochberga, aby skorygować liczebność w analizie pierwotnych i wtórnych zmiennych skuteczności. Wszystkie zmienne skuteczności przeanalizowano pod kątem populacji przeznaczonej do leczenia, która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do grupy leczonej, otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i zapewniali co najmniej jeden pomiar punktu końcowego.
Dodick 2018a	Celem tego badania III fazy była ocena skuteczności, działań niepożądanych i	Analizy skuteczności przeprowadzono w pełnym zbiorze analiz, który obejmował wszystkich zrandomizowanych pacjentów (populacja z zamiarem leczenia), którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
	immunogenności dwóch schematów dawkowania fremanezumabu w profilaktyce migreny epizodycznej.	badanego leku i mieli co najmniej 10 dni oceny skuteczności po punkcie początkowym dla pierwotnego punktu końcowego. Analizy zdarzeń niepożądanych przeprowadzono u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku. Pierwszorzędowy punkt końcowy został przeanalizowany metodą analizy kowariancji. Skonstruowano 95% przedziały ufności dla różnic średniej najmniejszych kwadratów (LSM) między każdą grupą fremanezumabu i grupą placebo. Test sumy rang Wilcozona został przeprowadzony jako podstawowa analiza, jeśli wystąpiło odchylenie od założeń, zgodnie z oceną testu Shapiro-Wilka. Te same analizy zastosowano dla odpowiednich drugorzędowych punktów końcowych. Zastosowano model analizy powtarzanych pomiarów efektów mieszanych jako analizę wrażliwości w celu oszacowania średniej zmiany w stosunku do wartości wyjściowej w punktach końcowych dla całego 3-miesięcznego okresu leczenia i dla każdego miesiąca w celu wsparcia analizy pierwotnej.
FOCUS	Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu w porównaniu z placebo u pacjentów z migreną epizodyczną lub przewlekłą, u których udokumentowano wcześniejsze niepowodzenie w terapii 2-4 klasami leków stosowanych w profilaktyce migreny.	Pierwszorzędowy wynik skuteczności został przeanalizowany metodą analizy kowariancji (ANCOVA). Analizy wrażliwości przeprowadzono z zastosowaniem modelu analizy powtarzanych pomiarów z efektami mieszanymi. W każdej grupie terapeutycznej przedstawiono średnią najmniejszych kwadratów (LSM) zmian w stosunku do wartości wyjściowej z błędem standardowym (SE), a dla obu grup otrzymujących fremanezumab przedstawiono różnicę LSM względem placebo z 95% CI. Ciągłe drugorzędowe i eksploracyjne wyniki skuteczności analizowano podobnie jak pierwszorzędowe wyniki skuteczności. Dla odsetka osób reagujących zastosowano model regresji logistycznej. Uczestnicy, którzy wcześniej przerwali leczenie, zostali uznani za niereagujących na ogólną analizę i przez każdy miesiąc po jego przerwaniu. Ilorazy szans (OR), 95% CI dla OR i wartości p przedstawiono dla każdej grupy dawkowania fremanezumabu (dawki kwartalne i miesięczne). Niepożądane zdarzenia podsumowano za pomocą liczb i wartości procentowych. Wszystkie wartości porównano z predefiniowanymi kryteriami w celu zidentyfikowania potencjalnie istotnych klinicznie wartości lub zmian.
Silberstein 2017	Celem badania była ocena skuteczności, bezpieczeństwa i profilu działań niepożądanych dwóch schematów podawania podskórnego fremanezumabu w profilaktyce przewlekłej migreny.	Szacunki oparte na badaniu przewidywały, że próba 867 pacjentów, którzy ukończyli badanie i mogli zostać poddani ocenie, zapewni 90% mocy do wykrycia średniej w średniej liczbie dni z bólem głowy w miesiącu między grupą fremanezumabu a grupą placebo przy dwustronnym poziomie alfa 0,05. Przy przewidywanym wskaźniku przerwania leczenia wynoszącym 15%, 1020 uczestników zostało zaplanowanych do randomizacji w tym badaniu. Analizy skuteczności przeprowadzono w

Badanie	Hipoteza zerowa	Typ analizy
		zmodyfikowanej populacji z zamiarem leczenia, która obejmowała wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę schematu badania i mieli co najmniej 10 dni oceny skuteczności po rozpoczęciu leczenia w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego. Analizy bezpieczeństwa obejmowały wszystkich losowo przydzielonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę według schematu badawczego.

26.8 Sposób postępowania z danymi utraconymi

W Tab. 186 przedstawiono sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych do analizy.

Tab. 186. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.

Badanie	Punkty końcowe	Postępowanie z danymi utraconymi
Erenumab		
ARISE	wszystkie	brak danych utraconych
LIBERTY	wszystkie	brak danych utraconych
STRIVE	wszystkie	brak danych utraconych
Sun 2016	wszystkie	brak danych utraconych
Tepper 2017a	wszystkie	brak danych utraconych
Fremanezumab		
Bigal 2015	wszystkie	brak danych utraconych
Bigal 2015b	wszystkie	brak danych utraconych
Dodick 2018a	wszystkie	brak danych utraconych
FOCUS	wszystkie	brak danych utraconych
Silberstein 2017	wszystkie	brak danych utraconych

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania w selekcji i włączaniu badań do analizy klinicznej.	15
Rys. 2. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla GAL – opracowania wtórne (diagram PRISMA).	19
Rys. 3. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla GAL - badania pierwotne, analiza skuteczności (diagram PRISMA).	57
Rys. 4. Selekcja badań włączonych do przeglądu systematycznego dla komparatorów – badania pierwotne (diagram PRISMA).	71
Rys. 5. Zmiana w MHD dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.	101
Rys. 6. Zmiana w MHD, w których stosowano leki przeciwbólowe dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.	103
Rys. 7. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.	109
Rys. 8. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.	109
Rys. 9. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.	111
Rys. 10. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.	111
Rys. 11. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.	113
Rys. 12. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.	113
Rys. 13. Zmiana w MSQ RF-R dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.	114
Rys. 14. Zmiana wyniku w skali MIDAS dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: Różnica średnich.	116
Rys. 15. Zmiana w MHD dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	128
Rys. 16. Zmiana w MHD dla porównania ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	128
Rys. 17. Zmiana w MHD dla porównania ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	129
Rys. 18. Zmiana w MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	130
Rys. 19. Zmiana w MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe dla porównania ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	130

Rys. 20. Zmiana w MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe dla porównania ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	131
Rys. 21. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	138
Rys. 22. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	138
Rys. 23. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	138
Rys. 24. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	138
Rys. 25. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	139
Rys. 26. Redukcja MHD o $\geq 50\%$. – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	139
Rys. 27. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	141
Rys. 28. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	141
Rys. 29. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	143
Rys. 30. Redukcja MHD o 100%. – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	143
Rys. 31. Zmiana MSQ RF-R dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.....	144
Rys. 32. Zmiana w PGI-S dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.....	146
Rys. 33. Zmiana wyniku w skali MIDAS dla porównania GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: Różnica średnich.	148
Rys. 34. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.	156
Rys. 35. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.....	156
Rys. 36. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. FRE 225 mg w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: iloraz szans.....	162
Rys. 37. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną przewlekłą. Miara efektu: różnica ryzyka.....	162
Rys. 38. Rumień w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	165
Rys. 39. Rumień w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	165
Rys. 40. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	165

Rys. 41. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	165
Rys. 42. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	166
Rys. 43. Rumień w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	166
Rys. 44. Świąd w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	168
Rys. 45. Świąd w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	168
Rys. 46. Odczyn w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	170
Rys. 47. Odczyn w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	170
Rys. 48. Zawroty głowy – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	172
Rys. 49. Zawroty głowy – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	172
Rys. 50. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	175
Rys. 51. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	175
Rys. 52. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	175
Rys. 53. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	175
Rys. 54. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	176
Rys. 55. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 140 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	176
Rys. 56. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	176
Rys. 57. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 225 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	176
Rys. 58. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	177
Rys. 59. Ból w miejscu podania – porównanie FRE 675 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	177
Rys. 60. Obrzęk w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	179
Rys. 61. Obrzęk w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	179

Rys. 62. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	188
Rys. 63. Ból w miejscu podania – porównanie GAL vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.....	188
Rys. 64. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: iloraz szans.	188
Rys. 65. Ból w miejscu podania – porównanie ERE 70 mg vs. placebo w populacji z migreną epizodyczną. Miara efektu: różnica ryzyka.	188


Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICOS.	12
Tab. 2. Charakterystyka opracowań wtórnych włączonych do przeglądu.	20
Tab. 3. Podsumowanie oceny opracowań wtórnych wg skali AMSTAR 2.	28
Tab. 4. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL vs. placebo z opracowania Abu-Zaid 2020.	29
Tab. 5. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Alasad 2020.	31
Tab. 6. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Deng 2020.	32
Tab. 7. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL, ERE lub FRE vs. placebo z opracowania Frank 2021.	33
Tab. 8. Wybrane wyniki z opracowania Omaer 2021 w zakresie skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w prewencji migreny epizodycznej po 12 tygodniach.	35
Tab. 9. Wybrane wyniki z opracowania Omaer 2021 w zakresie skuteczności przeciwciał monoklonalnych CGRP w prewencji migreny przewlekłej po 12 tygodniach.	35
Tab. 10. Wybrane wyniki metaanalizy z opracowania Overeem 2021 – skuteczność.....	37
Tab. 11. Wybrane wyniki metaanalizy z opracowania Overeem 2021 – bezpieczeństwo. ..	37
Tab. 12. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL vs. placebo z opracowania Masoud 2021.	38
Tab. 13. Wybrane wyniki dotyczące stosowania GAL w porównaniu z placebo z opracowania Ren 2019.	40
Tab. 14. Wybrane wyniki metaanalizy dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Soni 2021a.	41
Tab. 15. Wybrane wyniki metaanalizy dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Soni 2021b.	42
Tab. 16. Wybrane wyniki metaanalizy dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Wang 2021.	43
Tab. 17. Wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z opracowania Xu 2019.	45
Tab. 18. Wyniki dotyczące stosowania GAL w porównaniu z placebo z opracowania Zhao 2020.	46
Tab. 19. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z raportu ICER – migrena przewlekła.....	48
Tab. 20. Wybrane wyniki dotyczące stosowania przeciwciał CGRP w porównaniu z placebo z raportu ICER – migrena epizodyczna.	49
Tab. 21. Badania pierwotne dotyczące GAL odnalezione w wyniku przeglądu opracowań wtórnych.	51
Tab. 22. Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrials.gov</i> – data ostatniego przeszukania: 21.12.2021 r.	58

Tab. 23	Przegląd badań pierwotnych dla interwencji dostępnych na <i>clinicaltrialsregister.eu</i> – data ostatniego przeszukania: 21.12.2021 r.	58
Tab. 24.	Skrócona charakterystyka badań włączonych do analizy.	60
Tab. 25.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniu RCT dla interwencji.	62
Tab. 26.	Ocena jakości badania Alex 2020 za pomocą kwestionariusza NOS.	63
Tab. 27	Ocena jakości badania GARLIT (Vernieri 2020) w skali NICE.	63
Tab. 28.	Podsumowanie danych z włączonych badań pierwotnych.	65
Tab. 29.	Podsumowanie danych z włączonych badań post-hoc.	66
Tab. 30.	Skrócona charakterystyka badań dla komparatorów włączonych do niniejszego przeglądu dla komparatorów.	72
Tab. 31.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla ERE. ...	75
Tab. 32.	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane w badaniach RCT dla FRE. ...	76
Tab. 33.	Zmiana liczby MHD w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych – CONQUER.	86
Tab. 34.	Zmiana liczby MHD w subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem ≥ 3 terapii w populacji z migreną przewlekłą.	86
Tab. 35.	Zmiana MHD – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.	87
Tab. 36.	Liczba dni MHD w subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem terapii – post-hoc.	88
Tab. 37.	Liczba dni MHD w subpopulacji z wcześniejszym niepowodzeniem terapii – CONQUER.	88
Tab. 38.	Liczba dni MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji po niepowodzeniu wcześniejszych terapii profilaktycznych.	89
Tab. 39.	Liczba dni MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.	90
Tab. 40.	Liczba dni MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji z migreną przewlekłą z ≥ 1 i ≥ 2 wcześniejszymi niepowodzeniami terapii.	91
Tab. 41.	Redukcja MHD o $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 75\%$ – populacja z migreną przewlekłą po niepowodzeniu ≥ 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.	93
Tab. 42.	Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.	95
Tab. 43.	Redukcja MHD o $\geq 75\%$ – porównanie pośrednie w populacji z migreną przewlekłą po niepowodzeniu co najmniej 3 wcześniejszych terapii profilaktycznych.	95
Tab. 44.	Redukcja MHD o $\geq 50\%$ i o $\geq 75\%$ – post-hoc.	97
Tab. 45.	Wynik MSQ.	100
Tab. 46.	Zmiana MHD.	101
Tab. 47.	Zmiana MHD – porównanie pośrednie.	102

Tab. 48. Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe.	102
Tab. 49. Zmiana MHD, w których stosowano leki przeciwbólowe – porównanie pośrednie.....	103
Tab. 50. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych.	104
Tab. 51. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych – porównanie pośrednie.....	104
Tab. 52. Liczba dni z bólem głowy.....	105
Tab. 53. Zmiana w liczbie dni z bólem głowy – porównanie pośrednie.	105
Tab. 54. Liczba godzin z migrenowym bólem głowy.	106
Tab. 55. Zmiana w liczbie godzin z migrenowym bólem głowy – porównanie pośrednie. .	106
Tab. 56. Liczba godzin z bólem głowy w miesiącu.	106
Tab. 57. Redukcja MHD o $\geq 50\%$	108
Tab. 58. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie.	109
Tab. 59. Redukcja MHD o $\geq 75\%$	110
Tab. 60. Redukcja MHD o 100%.	112
Tab. 61. MSQ RF-R.	114
Tab. 62. MSQ RF-P.....	114
Tab. 63. MSQ-EF.	115
Tab. 64. PGI-S.	115
Tab. 65. MIDAS.	116
Tab. 66. Zmiana MHD.....	117
Tab. 67. Zmiana MHD – porównanie pośrednie.	117
Tab. 68. Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe.	118
Tab. 69. Zmiana w liczbie dni, w których stosowano leki przeciwbólowe.....	118
Tab. 70. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych – porównanie pośrednie.....	119
Tab. 71. Redukcja MHD o $\geq 50\%$	120
Tab. 72. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie.	121
Tab. 73. Redukcja MHD o $\geq 75\%$	122
Tab. 74. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie pośrednie.	123
Tab. 75. Redukcja MHD o 100%.	124
Tab. 76. Redukcja MHD o 100%. – porównanie pośrednie.	125
Tab. 77. MSQ RF-R.	125
Tab. 78. MIDAS.	126
Tab. 79. Zmiana wyniku w skali MIDAS – porównanie pośrednie.	126
Tab. 80. Zmiana MHD.....	127
Tab. 81. Zmiana MHD – porównanie pośrednie.	129

Tab. 82. Zmiana MHD, w których stosowano doraźne leki przeciwbólowe.	129
Tab. 83. Zmiana MHD, u pacjentów stosujących leki przeciwbólowe – porównanie pośrednie.....	131
Tab. 84. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych.	131
Tab. 85. Zmiana w liczbie dni z zastosowaniem leków przeciwbólowych – porównanie pośrednie.....	132
Tab. 86. Liczba ataków migreny w miesiącu.....	133
Tab. 87. Liczba ataków migreny w miesiącu – porównanie pośrednie.	133
Tab. 88. Liczba dni z migreną i z prawdopodobną migreną.	133
Tab. 89. Liczba dni z prawdopodobną migreną.....	134
Tab. 90. Redukcja MHD o $\geq 50\%$	136
Tab. 91. Redukcja MHD o $\geq 50\%$ – porównanie pośrednie.	139
Tab. 92. Redukcja MHD o $\geq 75\%$	140
Tab. 93. Redukcja MHD o $\geq 75\%$. – porównanie pośrednie.	141
Tab. 94. Redukcja MHD o 100%.	142
Tab. 95. Redukcja MHD o 100%.– porównanie pośrednie.	143
Tab. 96. MSQ RF-R.	144
Tab. 97. MSQ RF-R – porównanie pośrednie.	144
Tab. 98. HIT-6.	145
Tab. 99. HIT-6– porównanie pośrednie.....	145
Tab. 100. PGI-S.....	146
Tab. 101. MIDAS.....	147
Tab. 102. Zmiana wyniku w skali MIDAS – porównanie pośrednie.....	148
Tab. 103. Analiza skuteczności praktycznej.	149
Tab. 104. Analiza skuteczności praktycznej – Schiano 2021.	151
Tab. 105. Analiza skuteczności praktycznej – GARLIT.....	152
Tab. 106. Analiza ilościowa skuteczności praktycznej –odpowiedź 50% i 75%.....	153
Tab. 107. Rumień w miejscu podania.	155
Tab. 108. Rumień w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	156
Tab. 109. Świąd w miejscu podania.	157
Tab. 110. Świąd w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	158
Tab. 111. Odczyn w miejscu podania*.	159
Tab. 112. Odczyn w miejscu podania – porównanie pośrednie.	160
Tab. 113. Ból w miejscu podania.	161
Tab. 114. Ból w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	162
Tab. 115. Rumień w miejscu podania.	163
Tab. 116. Rumień w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	166

Tab. 117. Świąd w miejscu podania.	167
Tab. 118. Świąd w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	168
Tab. 119. Odczyn w miejscu podania.	169
Tab. 120. Zawroty głowy.	171
Tab. 121. Zawroty głowy – porównanie pośrednie.	172
Tab. 122. Ból w miejscu podania.	173
Tab. 123. Ból w miejscu podania – porównanie pośrednie.	177
Tab. 124. Obrzęk w miejscu podania.	178
Tab. 125. Rumień w miejscu podania.	181
Tab. 126. Rumień w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	182
Tab. 127. Świąd w miejscu podania.	183
Tab. 128. Świąd w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	184
Tab. 129. Odczyn w miejscu podania*.	185
Tab. 130. Ból w miejscu podania.	187
Tab. 131. Ból w miejscu podania – porównanie pośrednie.	188
Tab. 132. Obrzęk w miejscu podania.	190
Tab. 133. Stwardnienie w miejscu podania.	192
Tab. 134. Stwardnienie w miejscu podania – porównanie pośrednie.....	193
Tab. 135. Zaparcia.....	194
Tab. 136. Zaparcia – porównanie pośrednie.....	195
Tab. 137. Pokrzywka.....	196
Tab. 138. Wyniki fazy przedłużonej po 6 i 12 miesiącach– REGAIN.....	197
	199
Tab. 140. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności eksperymentalnej dla GAL. ...	209
Tab. 141. Zestawienie wyników dotyczących bezpieczeństwa.	216
Tab. 142. Strategia przeszukiwania bazy PubMed (MEDLINE) – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 6.12.2021 r.	222
Tab. 143. Strategia przeszukiwania bazy Elsevier (EMBASE) - przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji - data ostatniego przeszukiwania: 6.12.2021 r.	223
Tab. 144. Strategia przeszukiwania bazy Cochrane Library – przegląd opracowań wtórnych i badań pierwotnych dla interwencji – data ostatniego przeszukiwania: 6.12.2021 r.	224
Tab. 145. Strategia przeszukiwania bazy danych PubMed (MEDLINE) – przegląd badań dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2021 r.	225
Tab. 146. Strategia przeszukiwania bazy danych Elsevier (EMBASE) – przegląd badań dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2021 r.	226

Tab. 147. Strategia przeszukiwania bazy danych Cochrane Library – przegląd badań pierwotnych dla komparatorów – data ostatniego przeszukiwania: 10.12.2021 r...	227
Tab. 148. Zestawienie badań wtórnych włączonych do opracowania.	228
Tab. 149. Zestawienie badań pierwotnych włączonych do opracowania.	230
Tab. 150. Zestawienie badań pierwotnych dla komparatorów włączonych do opracowania.	236
Tab. 151. Publikacje wykluczone z przeglądu opracowań wtórnych dla interwencji.	245
Tab. 152. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla interwencji.	250
Tab. 153. Publikacje wykluczone z przeglądu badań pierwotnych dla komparatorów.	265
Tab. 154. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, wg Wytycznych AOTMiT.	271
Tab. 155. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR – część 1.	280
Tab. 156. Ocena jakości włączonych przeglądów systematycznych wg AMSTAR – część 2.	283
Tab. 157. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	290
Tab. 158. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania CGAB.	292
Tab. 159. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania CONQUER.	294
Tab. 160. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania EVOLVE-1.	297
Tab. 161. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania EVOLVE-2.	298
Tab. 162. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych do badania REGAIN.	299
Tab. 163. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji we włączonych badaniach.	300
Tab. 164. Przyczyny i liczby chorych, którzy nie ukończyli leczenia we włączonych badaniach.	302
Tab. 165. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach.	303
Tab. 166. Randomizacja i zaślepienie w badaniach włączonych.	304
Tab. 167. Hipoteza zerowa i typ analizy w badaniach włączonych.	305
Tab. 168. Sposób postępowania z danymi utraconymi w badaniach włączonych.	308
Tab. 169. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.	309
Tab. 170. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu ARISE.	312
Tab. 171. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu LIBERTY.	313
Tab. 172. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu STRIVE.	315
Tab. 173. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Sun 2016.	316
Tab. 174. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Tepper 2017a.	317
Tab. 175. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu FOCUS.	318
Tab. 176. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Bigal 2015.	319
Tab. 177. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Bigal 2015b. ..	320

Tab. 178. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Dodick 2018a.	321
Tab. 179. Charakterystyka początkowa pacjentów włączonych w badaniu Silberstein 2017.	322
Tab. 180. Metodyka dawkowania oraz czas obserwacji we włączonych badaniach.	324
Tab. 181. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania – erenumab.	327
Tab. 182. Pacjenci, którzy nie ukończyli badania – fremanezumab.	328
Tab. 183. Punkty końcowe raportowane we włączonych badaniach.	330
Tab. 184. Randomizacja i zaślepienie włączonych badań.	332
Tab. 185. Hipoteza zerowa i typ analizy włączonych badań.	334
Tab. 186. Sposób postępowania z danymi utraconymi we włączonych badaniach.	339

Bibliografia

- AHS 2018** AHS Consensus Statement, The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice, Headache 2018
- Altman 1998** Altman DG. Confidence intervals for the number needed to treat. *British Medical Journal*. 1998;317(7168):1309-1312.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 (wersja robocza)
- Bangs 2020** Bangs M, Kudrow D, Wang S, Oakes T, Terwindt G, Magis D, Yunes-Medina L, Stauffer V, Safety and tolerability of monthly galcanezumab injections in patients with migraine: integrated results from migraine clinical studies. *BMC Neurology* (2020), 20:25.
- Blumenfeld 2011** Blumenfeld AM, Varon SF, Wilcox TK, et al. Disability, HRQoL and resource use among chronic and episodic migraineurs: results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *Cephalalgia* 2011;31:301-15.
- Bucher 1997** Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997;50:683-91.
- Cochrane Collaboration** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 04.05.2017 r.
- Cochrane Handbook** Higgins JPT, Green S (editor). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Part 2: General methods for Cochrane reviews. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration. <http://handbook.cochrane.org/>, ostatni dostęp: 23.02.2017 r.
- DrugLib** DrugLib. <http://www.druglib.com/>, ostatni dostęp: 21.11.2020 r.
- Erenumab ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Aimovig (erenumab)
- EudraVigilance** Europejska baza danych zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanych leków. <http://www.adrreports.eu/pl/index.html>, ostatni dostęp: 21.11.2020 r.
- Fremanezumab ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Ajovy (fremanezumab)
- Galcanezumab ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego Emgality (galcanezumab)
- MedWatch** Food and Drug Administration. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm>, ostatni dostęp: 21.11.2020 r.
- NICE 2003** Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-%C2%AD4-%C2%ADquality-%C2%ADof-%C2%ADcase-%C2%ADseries-%C2%ADform2>. Ostatni dostęp: 10.02.2017 r.
- NICE 2020** Single Technology Appraisal Galcanezumab for preventing migraine [ID1372], Committee Papers, 2020.
- NOS 2015** EUnetHTA Guidelines: Internal validity of non-randomised studies (NRS) on interventions, July 2015.

Rozporządzenie MZ 2012	Rozporządzenie z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Speck 2019	Speck RM, Shalhoub H, Wyrwich KW, et al. Psychometric validation of the role function restrictive domain of the Migraine Specific Quality-of-Life questionnaire version 2.1 electronic patient-reported outcome in patients with episodic and chronic migraine. <i>Headache</i> 2019a;59:756-74.
Uppsala Monitoring Centre	World Health Organization. Uppsala Monitoring Centre. https://www.who-umc.org/ , ostatni dostęp: 21.11.2020 r.
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Komunikaty bezpieczeństwa. http://www.urpl.gov.pl/pl/produkty-lecznicze/komunikaty-bezpieczenstwa-0 , ostatni dostęp: 21.11.2020 r.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)