



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ajovy (fremanezumab)  
we wskazaniach:  
napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.15.2019

Data ukończenia: 17 października 2019 r.

## Wykaz skrótów

<b>AAN-AHS</b>	American Academy of Neurology – American Headache Society
<b>Agencja/AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AHS</b>	American Headache Society
<b>BASH</b>	British Association for the Study of Headache
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (z ang. <i>Best Supportive Care</i> )
<b>bd</b>	brak danych
<b>CGRP</b>	peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>Calcitonin gene-related peptide</i> )
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CHO</b>	Komórki jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese hamster ovary</i> ).
<b>EHF</b>	European Headache Federation,
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HIT</b>	Headache Impact Test
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.)
<b>LSMD</b>	różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. <i>least-squares mean difference</i> );
<b>MIDAS</b>	Migraine Disability Assessment
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>MOH</b>	polekowy ból głowy (ang. <i>medication-overuse headache</i> )
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>OUN</b>	Ośrodkowy układ nerwowy
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją z grupą kontrolną (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
<b>RP</b>	Rada Przejrzystości
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i> )
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TTH</b>	Napięciowy ból głowy, (ang. <i>tension type headache</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WMD</b>	Średnia ważona różnic (ang. <i>weighted mean difference</i> )

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2019 poz. 1010).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (nie dotyczy).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2019 poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
2.2. Problem zdrowotny.....	6
3.2 Liczebność populacji .....	8
<b>3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>10</b>
3.1. Technologia oceniana .....	10
3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	11
3.3. Alternatywne technologie medyczne.....	11
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych .....</b>	<b>13</b>
5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej .....	13
5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
<b>6. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>18</b>
6.1. Opis metodyki.....	18
6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	18
6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	24
6.4. Wyniki .....	25
6.4.1. Analiza skuteczności .....	25
6.4.2. Analiza bezpieczeństwa .....	31
6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa .....	33
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych</b>	<b>36</b>
7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	36
7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce.....	36
<b>8. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>37</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>40</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>41</b>
10.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	41
10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Ajovy w analizowanych wskazaniach .....	45

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)	26.08.2019
i znak pism zlecających	PLD.46434.4525.2019.AD

---

Pełna nazwa świadczeń opieki zdrowotnej (z pism zlecających):

- Ajovy, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml, sprowadzany z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499, z późn. zm.).

---

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. 2019 poz. 1373, z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.).

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

Analizowane technologie medyczne:

- Ajovy, fremanezumab, roztwór do wstrzykiwań, ampułko-strzykawka, 225 mg/1,5 ml

---

Do finansowania we wskazaniach:

- napadowe migrenowe bóle głowy
  - bóle z odbicia
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 26.08.2019 r., znak PLD.46434.4525.2019.AD (data wpływu do AOTMiT: 26.08.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.

Produkt Ajovy (fremanezumab) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydane przez EMA w marcu 2019 r. Produkt ten nie jest jednak dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, więc może być sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Wskazania przedstawione w zleceniu MZ nie precyzują czy lek będzie stosowany w profilaktyce czy w terapii doraźnej napadowych migrenowych bólów głowy i bólów z odbicia. Biorąc jednak pod uwagę farmakokinetykę leku oraz treść ChPL, zgodnie, z którym produkt ten jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu, przyjęto, iż analizowane wskazanie obejmuje terapię profilaktyczną. Jednocześnie należy podkreślić, iż zgodnie z informacją uzyskaną z Ministerstwa Zdrowia wskazanie bóle z odbicia obejmuje bóle z odbicia występujące u pacjenta z napadowymi migrenowymi bólami głowy.

Jednocześnie przyjęto, iż produkt Ajovy, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, podobnie jak inne przeciwciała monoklonalne anty-CGRP, będzie stosowany w ostatniej linii leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej i przewlekłej, pomimo iż nie zostało to określone w treści zlecenia MZ.

### 2.2. Problem zdrowotny

#### Migrena

##### Definicja

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego.

Zgodnie z klasyfikacją International Classification of Headache Disorders 3-beta (ICHD-3 beta) migrena przewlekła to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu przez ponad trzy miesiące, z których co najmniej 8 to dni, w których ból głowy spełnia kryteria rozpoznania migreny lub ustępuje pod wpływem tryptanów albo ergotaminy oraz powstał z typu bólu głowy, który uprzednio spełniał kryteria migreny epizodycznej bez aury lub z aurą.

W migrenie epizodycznej ból głowy występuje mniej niż 15 dni w miesiącu.

[Szczeklik 2018, Różniecki 2018, Miller 2014]

##### Epidemiologia

Częstość występowania migreny zależy od wieku, płci i rasy; przed okresem dojrzewania wynosi ~4%, następnie zwiększa się do 35 r.ż., szybciej u kobiet. Na migrenę choruje średnio 6% mężczyzn i 18% kobiet (w grupie wiekowej 30-35 lat nawet 30% osób). Mediana częstości występowania migreny w ciągu roku w populacji dorosłych wynosi 121/1000 osób. Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1).

W Polsce przeprowadzono dotąd nieliczne badania epidemiologiczne poświęcone migrenie. Wyniki ostatnich badań wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób.

W badaniach populacyjnych przeprowadzonych w Danii roczna częstość zachorowań wyniosła 8,1/1000 osób i była sześciokrotnie większa wśród kobiet niż wśród mężczyzn.

[Różniecki 2018, Neurologia 2018]

### **Etiologia i patogenez**

Patogeneza migreny przewlekłej nie jest znana. Rozważane jest nakładanie się różnych mechanizmów biologicznych, w tym wzmożonej ekspresji peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide) na zakończeniach neuronalnych unerwiających wewnątrzczaszkowe naczynia z następowym indukowaniem zapalenia neurogennego. Odnotowano także wzmożoną aktywność neuronów w obrębie jąder pnia mózgu, a zwłaszcza substancji szarej okołowodociągowej i rogu tylnego rdzenia.

[Różniecki 2018]

### **Obraz kliniczny**

Migrena przebiega w postępujących po sobie fazach: prodromalnej, aurze, fazie bólu i postdromalnej.

Typowy, migrenowy ból głowy jest najczęściej jednostronny (u 60% chorych), stopniowo narastający (od łagodnego do bardzo silnego, u 70% chorych), tętniący (u 50% chorych). Może być obustronny (u 40% chorych) lub rozpoczynać się jednostronnie i następnie przechodzić w obustronny. U dorosłych trwa 4-72 h. Charakterystyczne jest nasilenie się bólu w czasie aktywności fizycznej. Objawy towarzyszące – nudności (u 85-95%), wymioty (u 47-62%), nadwrażliwości na światło (u 82-92%), nadwrażliwości na dźwięk i zapachy (u 61-91%). Czynnikiem wywołującym napad może być stres, zmiana pogody, niektóre pokarmy lub leki.

Wyróżnia się kilka postaci klinicznych migreny, nie wszystkie jednak znalazły już swe miejsce w nowej klasyfikacji bólów głowy. Najczęstsze postaci to: migrena przewlekła, stan migrenowy (analogia stanu padaczkowego), migrenowy zawał mózgu, aura bez zawału mózgu, drgawki wywołane migreną.

[Neurologia 2018]

### **Metody leczenia**

Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny to według polskich rekomendacji: beta-adrenolityki (metoprolol, propranolol), antagoniści wapnia (flunarazyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata – zalecane w terapii migreny przewlekłej). Lekami drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny są: amitryptylina, naproksen, bisoprolol, toksyna botulinowa A.

[Różniecki 2018]

### **Rokowanie**

Według Prusiński 2008 obecnie istnieje wiele dowodów świadczących o rzadkim występowaniu poważniejszych powikłań migreny. Udary migrenowe występują częściej u młodych kobiet z migreną niż u kobiet bez migreny, jednakże są to przypadki rzadkie, i wskazuje się na możliwość ich prewencji ograniczając nikotynizm i stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych. U większości chorych po 50 r.ż. dochodzi do pełnej remisji migreny. W publikacji zauważono również, iż nie wykazano dotąd negatywnego wpływu migreny na funkcje poznawcze osób starszych oraz zwiększonego ryzyka chorób otępiennych.

[Prusiński 2008]

### **Bóle z odbicia (ból głowy spowodowany nadużywaniem leków)**

#### **Definicja**

Polekowy ból głowy (ICD10: G44.4) (ang. medication-overuse headache, MOH), zgodnie z klasyfikacją ICHD-3 beta jest to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu, rozwijający się w następstwie regularnego nadużywania doraźnego lub objawowego leku przeciw bólowi głowy (przez co najmniej 10 dni (tryptany, ergotamina, opioidy) lub co najmniej 15 dni (proste leki przeciwbólowe, NLPZ) w miesiącu) dłużej niż przez 3 miesiące. Zazwyczaj (ale nie zawsze) ustępuje po zaprzestaniu nadużywania leku.

[Różniecki 2018]

#### **Epidemiologia**

Częstość występowania w populacji wynosi 1-2%. Bóle z odbicia są częste u pacjentów z migreną przewlekłą i mogą prowadzić do progresji migreny epizodycznej do przewlekłej.

[Szczeklik 2018]

## **Etiopatogeneza**

Patofizjologia MOH do dziś nie została w pełni wyjaśniona. U jego podłoża może leżeć ośrodkowa dysfunkcja układu nocycyptycznego oraz układu nagrody, zależnych od endokannabinoidów i stymulacji serotonergiczej. Nadużywanie doraźnych leków przeciwbólowych u osób z zaburzoną ośrodkową modulacją bodźców bólowych powoduje odwracalne obniżenie progu bólu. Proces ten wiąże się ze zwiększonym uwalnianiem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide CGRP), substancji P i syntetazy tlenu azotu w jądrach czuciowych nerwu trójdzielnego, nadwrażliwością nocycyptycznej części układu trójdzielnego na bodźce, zwiększoną pobudliwością neuronów korowych, a także zmianami w przekaźnictwie dopa- i serotonergicznym, między innymi w układzie endokannabinoidowym.

[Łukasik 2010]

## **Obraz kliniczny i rozpoznanie**

Obraz kliniczny może być zróżnicowany; często wykazuje szczególną dynamikę, zmieniając charakter, nawet w tym samym dniu, od bólu podobnego do migreny do przypominającego ból głowy typu napięciowego.

W odróżnieniu od samoistnych bólów głowy, morfologia bólu w MOH nie ma znaczenia diagnostycznego, gdyż najczęściej jest on niespecyficzny lub ma cechy typowe dla bólu, który stanowi powód przyjmowania leków. Najistotniejszymi kryteriami rozpoznania są:

- 1) przewlekły charakter bólu — definiowany jako co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu;
- 2) nadużycie leków — wyrażone jako liczba dni, w których stosowano leki przeciwbólowe (zależnie od leku lub kombinacji leków:  $\geq 15$  lub 10 dni w miesiącu) w trakcie 3-miesięcznego okresu obserwacji;
- 3) występowanie bólu głowy przed pojawieniem się MOH.

[Szczeklik 2018, Łukasik 2017]

## **Metody leczenia**

Leczenie MOH jest trudne i często nie przynosi spodziewanych efektów. Zasadą powinno być w tym przypadku zalecenie odstawienia leków przeciwbólowych, które są przyczyną tego typu bólu głowy oraz włączenie leczenia profilaktycznego pokrywającego się ze stosowanym w leczeniu migreny przewlekłej. Należy podkreślić, że w migrenie przewlekłej zaleca się ograniczanie leczenia doraźnego na rzecz jak najskuteczniejszego postępowania profilaktycznego.

[Różniecki 2018]

## **Rokowanie**

Wyniki przeglądu systematycznego Chiang 2016 dotyczącego leczenia bólu głowy będącego następstwem nadużycia leków przeciwbólowych w doraźnym leczeniu bólu głowy wskazują, iż w pierwszym półroczu po odstawieniu leku, odsetek chorych, u których objawy ustąpiły, wynosił 66–100%, a z nawrotem MOH — 13–34%. Po roku obserwacji wartości te wynosiły, odpowiednio 60–83% i 17–43%, a po 3–4 latach, odpowiednio, 58–66% oraz 24–45%.

Czynnikiem sprzyjającym nawrotom jest rodzaj samoistnego bólu głowy, który leży u podłoża MOH. Nawrót występuje rzadziej u osób z migreną (31,5%) w porównaniu z osobami z napięciowym bólem głowy (ang. tension type headache, TTH) (91%) czy mieszanym (migrena z TTH) bólem głowy (70%). Rokowanie jest najlepsze w przypadku nadużywania tryptanów, a najgorsze w odniesieniu do prostych leków przeciwbólowych — brak poprawy lub pogorszenie po 2 miesiącach od odstawienia występowało u ponad 60% chorych. Istotny jest przebieg kliniczny MOH; im dłużej trwał samoistny, poprzedzający ból głowy i im częściej występowały epizody bólu, tym prognoza jest mniej korzystna.

[Łukasik 2017]

## **3.2 Liczebność populacji**

Z opinii prof. Jarosława Sławka - Przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego - wynika, że obecna liczba chorych z napadowymi migrenowymi bólami głowy to około 7% populacji ogólnej. W odniesieniu do bólów z odbicia, prof. Sławek wskazał, że liczba ta jest trudna do oszacowania, ale może stanowić około 1% populacji ogólnej.

Biorąc pod uwagę szacunki eksperta oraz liczebność populacji Polski można przypuszczać, iż liczba pacjentów z napadowymi migrenowymi bólami głowy wynosi ok. 2,69 mln, natomiast z bólami z odbicia ok. 384 tys.



Ponadto w ramach prac nad opracowaniem pozyskano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów, u których postawiono rozpoznanie główne lub współistniejące migrena (rozpoznanie wraz z podkodami) w latach 2017-2018. Według powyższych danych ze świadczeń zdrowotnych korzysta średnio 93 tys. osób z migreną rocznie. Liczba ta jest mniejsza niż zaprezentowana przez eksperta klinicznego. Wartości tej nie należy jednak traktować jako liczby pacjentów, którzy będą stosowali lek Ajovy w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o jego refundacji, chociażby z uwagi na jego umiejscowienie w terapii, jako ostatniej dostępnej linii leczenia.

Ponadto, przyjęto, iż populacja pacjentów z bólami z odbicia, wynikającymi z nadużywania leków przeciwbólowych, może zawierać się w populacji pacjentów z migreną, stąd nie przedstawiono danych dotyczących liczebności pacjentów z rozpoznaniem bóle z odbicia (G44.4), gdyż populacja ta jest znacznie szersza i obejmuje także pacjentów, u których ból z odbicia wystąpił w wyniku stosowania leków przeciwbólowych z przyczyn innych niż migrena.

### 3. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

#### 3.1. Technologia oceniana

##### Status rejestracyjny i refundacyjny

Produkt Ajovy (fremanezumab) we wskazaniu: profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu został zarejestrowany na terenie Unii Europejskiej 28 marca 2019 r. Nie jest jednak dostępny na terenie Rzeczypospolitej Polskiej.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje o wnioskowanej technologii medycznej na podstawie ChPL.

**Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii**

<b>Nazwa produktu</b>	Ajovy, 225 mg
<b>Skład jakościowy i ilościowy</b>	Każda ampułko-strzykawka zawiera 225 mg fremanezumabu. Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym wytwarzanym metodą rekombinacji DNA w komórkach jajnika chomika chińskiego (ang. Chinese hamster ovary, CHO).
<b>Postać farmaceutyczna</b>	Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
<b>Wskazania</b>	Produkt leczniczy Ajovy jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu.
<b>Dawkowanie</b>	<p><u>Dawkowanie</u></p> <p>Dostępne są dwie opcje dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 225 mg raz na miesiąc (dawkowanie co miesiąc) lub</li> <li>• 675 mg co trzy miesiące (dawkowanie co kwartał).</li> </ul> <p>W przypadku zmiany schematu dawkowania pierwszą dawkę w ramach nowego schematu należy podać w następnym zaplanowanym terminie dawkowania według poprzedniego schematu.</p> <p>Po rozpoczęciu leczenia fremanezumabem można kontynuować jednocześnie stosowane profilaktyczne leczenie migreny, jeśli lekarz przepisujący uzna to za konieczne.</p> <p>Korzyści wynikające z leczenia należy ocenić po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Wszelkie późniejsze decyzje dotyczące kontynuowania leczenia należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta. Następnie zaleca się regularne oceny potrzeby kontynuowania leczenia.</p> <p><u>Pominięcie dawki</u></p> <p>W razie pominięcia wstrzyknięcia fremanezumabu w planowanym terminie, dawkowanie należy wznowić możliwie jak najszybciej, stosując zaleconą dawkę i schemat. Nie należy podawać dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.</p>
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, sól disodowa kwasu wersenowego (EDTA) dwuwodna, polisorbit 80).
<b>Mechanizm działania</b>	<p>Fremanezumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG2Δa/kappa pozyskiwanym z prekursora mysiego. Fremanezumab wiąże się wybiórczo z ligandem peptydu związanego z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide, CGRP) i blokuje wiązanie się obydwu izoform CGRP (CGRP α oraz β) z receptorem CGRP. Chociaż nieznanym jest dokładny mechanizm działania, na drodze którego fremanezumab zapobiega atakom migreny, uważa się, że uzyskuje się to przez jego modulujący wpływ na układ trójdzielnny. Wykazano, że stężenie CGRP znacząco zwiększa się podczas migreny i powraca do normy, gdy ból głowy ustępuje.</p> <p>Fremanezumab wykazuje wysoką swoistość wobec CGRP i nie wiąże się z blisko spokrewnionymi członkami tej rodziny (np. amyliną, kalcytoniną, intermedyną i adrenomedulliną).</p>
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	<p>Merckle GmbH Graf-Arco-Str. 3 89079 Ulm Niemcy</p> <p>Teva Pharmaceuticals Europe B.V. Swensweg 5 2031 GA Haarlem Holandia</p>

Źródło: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ajovy-epar-product-information_pl.pdf) [dostęp: 3.10.2019 r.]

Skróty: CHO – ang. Chinese hamster ovary, CGRP – ang. calcitonin gene-related peptide

### **3.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą**

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ na potrzeby opracowania niniejszego raportu produkt Ajovy nie był dotychczas sprowadzany dla pacjentów w ramach importu docelowego we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia. Ponadto pismem znak PLD.46434.4525.2019.3.AD MZ przekazało informację, że dotychczas nie sprowadzono dla pacjentów leków z tej samej grupy terapeutycznej: zawierających substancje czynne: eptinezumab, erenumab, galkanezumab.

Produkt Ajovy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

Ocenie Agencji we wskazaniu zbliżonym do analizowanego podlegał w 2013 r. produkt: Botox (toksyna botulinowa typu A 100 jednostek). Wskazanie obejmowało stosowanie produktu w ramach programu lekowego: „Leczenie migreny przewlekłej u chorych nienadużywających leków przeciwbólowych i tryptanów (ICD10 G43)”. Zarówno stanowisko Rady Przejrzystości, jak i rekomendacja Prezesa Agencji były negatywne. Jako uzasadnienie wskazano m.in. niewielką efektywność kliniczną leku oraz nieprecyzyjne kryteria kwalifikacji pacjentów do leczenia w programie.

Dodatkowo w 2015 r. Rada Przejrzystości przedstawiła negatywną opinię dotyczącą dalszej refundacji produktów leczniczych zawierających substancję czynną ergotamina, stosowanych w leczeniu bólów głowy różnego pochodzenia, w ramach wykazu leków dostępnych w aptece na receptę.

### **3.3. Alternatywne technologie medyczne**

Wyboru alternatywnych technologii medycznych dokonano na podstawie wytycznych klinicznych, opinii eksperta oraz Obwieszczenia MZ z dnia 30 sierpnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2019 roku (DZ. Urz. Min. Zdr. 2019.65).

Prof. Jarosław Sławek wskazał, iż w profilaktyce napadowych migrenowych bóli głowy stosuje się kwas walproinowy, topiramata, propranolol i amitryptylinę. W przypadku bóli z odbicia ekspert wymienił terapie topirametem, kwasem walproinowym, amitryptylina i toksyna botulinową. Jako terapię najskuteczniejszą prof. Jarosław Sławek wymienił kwas walproinowy.

Wymienione przez eksperta technologie nie są w Polsce refundowane w analizowanych wskazaniach.

Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny jako jedyną dostępną technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Jednocześnie przyjmując możliwość refundacji dla pacjentów również innych leków sprowadzanych z zagranicy w tym wskazaniu oraz uwzględniając, iż fremanezumab stanowi lek rekomendowany do stosowania w ostatniej linii leczenia migreny jako komparatory przyjęto również inne leki z tej samej grupy tj.: przeciwciała monoklonalne anty-CGRP: eptinezumab, erenumab i galkanezumab.

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad analizą uzyskano opinię od 1 eksperta: prof. dr hab. n. med. Jarosława Sławek – Przewodniczącego Polskiego Towarzystwa Neurologicznego. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Ekspert omówił problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia obejmujące: brak refundacji, ograniczoną skuteczność, nadużywanie leków przeciwbólowych stosowanych doraźnie, co prowadzi do powstania bólów głowy z odbicia.

Jako rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia, które mogłyby poprawić sytuację pacjentów, prof. Jarosław Sławek wskazał refundację leków – szczególnie z grupy tryptanów, a w migrenie przewlekłej oraz bólach z odbicia – refundację toksyny botulinowej oraz przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP.

Ekspert zaalarmował również, iż problemem związanym ze stosowaniem ocenianej technologii może być jej zbyt szerokie stosowanie. Według niego należałoby zawęzić populację do migreny przewlekłej, charakteryzującej się ponad 15 dniami z bólem głowy w miesiącu; po niepowodzeniu leczenia co najmniej dwoma lekami doustnymi stosowanymi przez 3 mies. każdy, jak kwas walproinowy, topiramát, amitryptylina, propranolol. W przypadku bólów z odbicia analizowana terapia powinna stanowić leczenie z wyboru.

Populacja, która wg. prof. Jarosława Sławka, nie skorzysta ze stosowania fremanezumabu obejmuje pacjentów z migrenowymi napadami o niewielkim nasileniu lub niewielkiej częstości oraz z napięciowymi bólami głowy.

Ekspert podkreślił również, istotność analizowanej grupy leków dla chorych z przewlekłą migreną i bólami z odbicia, wskazując, iż *wielu z nich nie odnosi korzyści ze stosowania leków doustnych; często z powodu choroby pacjenci tracą pracę i uzależniają się do leków.*

## 5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. ocenianych technologii medycznych

### 5.1. Rekomendacje kliniczne dot. ocenianej technologii medycznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.guideline.gov](http://www.guideline.gov));
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk>);
- Tripdatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony towarzystw naukowych:
  - American Academy of Neurology,
  - British Association for the Study of Headache,
  - European Headache Federation,
  - American Headache Society,
- google.com.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 30.09.2019 r. Ograniczono się do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim. Wyszukiwane rekomendacje ograniczono czasowo do roku 2019 ze względu na fakt, iż fremanezumab został dopuszczony do obrotu w tymże roku.

Wyszukiwanie przeprowadzono dla wskazań: migrena i ból głowy z odbicia.

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: europejskie EHF 2019, brytyjskie BASH 2019 oraz amerykańskie AHS 2019. W analizowanych wytycznych wskazano na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migrenowych bólów głowy zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych. Wszystkie wytyczne wymieniają fremanezumab jako jedną z dostępnych opcji leczenia w ostatniej linii leczenia.

W odniesieniu do analizowanych wskazań warto podkreślić, iż w europejskich wytycznych wskazano, iż do badań dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych włączano pacjentów z migreną, a wśród nich pacjentów z bólami z odbicia. Natomiast w wytycznych amerykańskich zaznaczono, iż wskazaniem do leczenia profilaktycznego jest występowanie nadużywania leków przeciwbólowych.

Warunkiem zastosowania terapii fremanezumabem wg. EHF 2019 i AHS 2019 jest niepowodzenie przynajmniej dwóch terapii profilaktycznych lub istnienie przeciwwskazań do ich stosowania.

W europejskich i brytyjskich wytycznych zalecono odstawienie leków z grupy anty-CGRP po 6-12 miesiącach skutecznego leczenia profilaktycznego.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w analizowanych wskazaniach**

Organizacja, (kraj/region)	rok	Rekomendowane interwencje
EHF 2019 (Europa)		<b>Rekomendacje dotyczące stosowania leków z grupy przeciwciał monoklonalnych anty-CGRP w migrenie</b>
		<p><u>Rekomendacje na podstawie opinii ekspertów:</u></p> <p>Rozpoczęcie terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U pacjentów z migreną epizodyczną, u których wystąpiło niepowodzenie terapii przynajmniej dwoma lekami lub u których zastosowanie innej terapii profilaktycznej jest przeciwwskazane ze względu na choroby współistniejące, działania niepożądane lub niski <i>compliance</i>, eksperci sugerują zastosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu.</li> </ul>

Organizacja, (kraj/region)	rok	Rekomendowane interwencje																																								
		<ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z migreną przewlekłą, u których doszło do niepowodzenia terapii przynajmniej dwoma lekami lub u których zastosowanie terapii profilaktycznej jest niemożliwe ze względu na choroby współistniejące, działania niepożądane lub niski <i>compliance</i>, eksperci sugerują zastosowanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu.</li> </ul> <p>Zastosowanie innych terapii profilaktycznych w trakcie stosowania anti-CGRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z migreną epizodyczną, przed rozpoczęciem terapii erenumabem, galkanezumabem lub fremanezumabem, eksperci sugerują zaprzestanie stosowania terapii profilaktycznych, chyba że u pacjenta w przeszłości występowała przewlekła migrena przed leczeniem profilaktycznym. W tym przypadku sugeruje się dodanie terapii anti-CGRP do prowadzonej terapii i ponowną ocenę możliwości przerywania leczenia.</li> <li>U pacjentów z przewlekłą migreną, u których terapia doustna okazała się niewystarczająco skuteczna sugerowane jest dodanie erenumabu, fremanezumabu lub galkanezumabu i późniejsze rozważenie odstawienia terapii doustnej.</li> <li>U pacjentów z przewlekłą migreną, którzy są leczeni toksyną botulinową z nieadekwatną odpowiedzią na leczenie, sugerowane jest przerywanie stosowania toksyny botulinowej przed rozpoczęciem terapii erenumabem, fremanezumabem lub galkanezumabem. U pacjentów z przewlekłą migreną, którzy są leczeni erenumabem, fremanezumabem lub galkanezumabem i którzy mogą odnieść korzyść z dodatkowej terapii profilaktycznej, sugeruje się stosowanie profilaktyki doustnej.</li> </ul> <p>Zakończenie stosowania leków anti-CGRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z migreną epizodyczną, sugerowane jest rozważenie zaprzestania stosowania erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu po 6-12 miesiącach leczenia.</li> <li>U pacjentów z migreną przewlekłą, sugerowane jest rozważenie zaprzestania stosowania erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu po 6-12 miesiącach leczenia.</li> </ul> <p>Leczenie bólu z odbicia u pacjentów z przewlekłą migreną przed rozpoczęciem terapii anti-CGRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z przewlekłą migreną i nadużywających leków, sugeruje się rozpoczęcie terapii erenumabem, fremanezumabem i galkanezumabem przed lub po odstawieniu leków stosowanych dotychczas.</li> </ul> <p>Pacjenci, u których nie należy stosować anti-CGRP</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Stosowanie anti-CGRP jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży, kobiet karmiących, u osób uzależnionych od alkoholu bądź narkotyków, z chorobami naczyń sercowych i naczyń mózgowych i z ciężkimi zaburzeniami psychicznymi.</li> </ul> <p>Monitorowanie wiązań lub neutralizacji przeciwciał</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>U pacjentów z migreną stosujących terapię anti-CGRP, sugeruje się, aby nie testować wiązania i/lub neutralizacji przeciwciał w codziennej praktyce klinicznej. Sugeruje się prowadzenie dalszych badań nad możliwymi implikacjami wiązania i/lub neutralizacji przeciwciał.</li> </ul> <p><u>Zapobieganie migrenie epizodycznej:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna, dawka</th> <th>Rekomendacja</th> <th>Jakość dowodów wg GRADE</th> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eptinezumab 1000 mg co 3 mies.</td> <td>Sugerowana</td> <td>niska</td> <td>↑? Słaba</td> </tr> <tr> <td>Erenumab 70 mg/ mies.</td> <td>Rekomendowana</td> <td>wysoka</td> <td>↑↑silna</td> </tr> <tr> <td>Erenumab 140 mg/ mies.</td> <td>Rekomendowana</td> <td>średnia</td> <td>↑↑silna</td> </tr> <tr> <td>Fremanezumab 225 mg/ mies.</td> <td>Rekomendowana</td> <td>wysoka</td> <td>↑↑silna</td> </tr> <tr> <td>Fremanezumab 675 mg/ mies.</td> <td>Rekomendowana</td> <td>średnia</td> <td>↑↑silna</td> </tr> <tr> <td>Galkanezumab 240 mg w dawce nasycającej + 120 mg/ mies.</td> <td>Rekomendowana</td> <td>średnia</td> <td>↑↑silna</td> </tr> <tr> <td>Galkanezumab 240 mg/ mies.</td> <td>Rekomendowana</td> <td>średnia</td> <td>↑↑silna</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Zapobieganie migrenie przewlekłej:</u></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Substancja czynna, dawka</th> <th>Rekomendacja</th> <th>Jakość dowodów wg GRADE</th> <th>Siła rekomendacji</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Substancja czynna, dawka	Rekomendacja	Jakość dowodów wg GRADE	Siła rekomendacji	Eptinezumab 1000 mg co 3 mies.	Sugerowana	niska	↑? Słaba	Erenumab 70 mg/ mies.	Rekomendowana	wysoka	↑↑silna	Erenumab 140 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna	Fremanezumab 225 mg/ mies.	Rekomendowana	wysoka	↑↑silna	Fremanezumab 675 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna	Galkanezumab 240 mg w dawce nasycającej + 120 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna	Galkanezumab 240 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna	Substancja czynna, dawka	Rekomendacja	Jakość dowodów wg GRADE	Siła rekomendacji				
Substancja czynna, dawka	Rekomendacja	Jakość dowodów wg GRADE	Siła rekomendacji																																							
Eptinezumab 1000 mg co 3 mies.	Sugerowana	niska	↑? Słaba																																							
Erenumab 70 mg/ mies.	Rekomendowana	wysoka	↑↑silna																																							
Erenumab 140 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna																																							
Fremanezumab 225 mg/ mies.	Rekomendowana	wysoka	↑↑silna																																							
Fremanezumab 675 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna																																							
Galkanezumab 240 mg w dawce nasycającej + 120 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna																																							
Galkanezumab 240 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna																																							
Substancja czynna, dawka	Rekomendacja	Jakość dowodów wg GRADE	Siła rekomendacji																																							

Organizacja, (kraj/region)	rok	Rekomendowane interwencje			
		Erenumab 70 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna
		Erenumab 140 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna
		Fremanezumab 675 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna
		Fremanezumab 675 mg w dawce nasycającej + 225 mg/ mies.	Rekomendowana	wysoka	↑↑silna
		Galkanezumab 240 mg w dawce nasycającej + 120 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna
		Galkanezumab 240 mg/ mies.	Rekomendowana	średnia	↑↑silna
<p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu</i></p> <p><i>Źródło finansowania: grant European Headache Federation</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: na podstawie GRADE</i></p>					
BASH 2019 (Wielka Brytania)	<b>Narodowy system leczenia bólów głowy u osób dorosłych</b>				
	<u>Leczenie profilaktyczne</u>				
	Podstawowe zasady				
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Decyzja dotycząca leczenia powinna zostać podjęta z uwzględnieniem stanu klinicznego pacjenta i jego planów (np.: dotyczących ciąży).</li> <li>Leczenie profilaktyczne powinno zostać zaproponowane opcjonalnie u pacjentów z migreną występującą 4 lub więcej dni w miesiącu, w związku z faktem, iż taka częstotliwość wiąże się z istotną niepełnosprawnością. Takie podejście zmniejszy również ryzyko nadużywania leków w leczeniu migreny.</li> <li>Leczenie doraźne trwające dłużej niż 2 dni w tygodniu wiąże się z nadużywaniem leków, które wpływa na zmniejszenie efektywności leczenia profilaktycznego.</li> <li>Ze względu na relatywnie niewielką liczbę badań head-to-head, wybór terapii profilaktycznej powinien przede wszystkim zależeć od działań niepożądanych leków oraz chorób współistniejących.</li> <li>Terapia profilaktyczna powinna być wprowadzana powoli aż do osiągnięcia efektywnej i maksymalnej tolerowanej dawki i kontynuowana przynajmniej przez 6-8 tygodni, w celu umożliwienia oceny adekwatnej odpowiedzi.</li> <li>Należy rozważyć stopniowe odstawienie leków po 6-12 miesiącach skutecznego leczenia profilaktycznego.</li> </ul>				
	Opcje leczenia dla migreny epizodycznej i przewlekłej:				
		<b>Substancja czynna</b>	<b>Dawka początkowa</b>	<b>Dawkowanie/ dzień</b>	<b>Dzienna dawka w badaniach</b>
		Amitryptylina	10 – 25 mg raz dziennie	10 – 25 mg	25 – 150 mg
		Kandesartan	2 mg raz dziennie	2 mg	8 – 16 mg/ dzień
		Propranolol	10 mg 2 razy dziennie	10 – 20 mg 2 razy dziennie	120 – 240 mg/ dzień
		Topiramát	25 mg raz dziennie	25 mg raz dziennie	25 – 200 mg/ dzień
Przeciwciała monoklonalne anty-CGRP					
	Erenumab	70 – 140 mg/ mies.	Maksymalna dawka zarejestrowana	-	
	Fremanezumab	225 mg/ mies. lub 675 mg raz na 3 mies.		-	
	Galkanezumab	120 – 240 mg/ mies.		-	
<p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak informacji</i></p>					

Organizacja, (kraj/region)	rok	Rekomendowane interwencje
AHS 2019 (Stany Zjednoczone)		<i>Siła rekomendacji: BASH zarekomendował jedynie te terapie, należące do klasy rekomendacji A według NICE, SIGN, AHS and EFNS.</i>
	<p><b>Stanowisko dotyczące włączenia nowych terapii do praktyki klinicznej leczenia migreny</b></p> <p>Przeciwciała monoklonalne (fremanezumab, ga kanezumab, erenumab) mogą zostać zastosowane, gdy wszystkie z poniższych kryteriów zostaną spełnione:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lek zostanie przepisany przez lekarza medycyny</li> <li>2. Pacjent skończył 18 r.ż.</li> <li>3. Diagnoza – migrena z lub bez aury na podstawie kryteriów ICHD-3 (migreny trwające od 4 do 7 dni w miesiącu) oraz pacjent spełnia dwa z poniższych kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Nietolerancja terapii (występowanie działań niepożądanych) lub niewystarczająca odpowiedź na 6-tygodniową próbę stosowania przynajmniej dwóch z niżej wymienionych terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Topiramatu</li> <li>ii. Walproinianu sodu</li> <li>iii. Beta blokerów: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>iv. Trójpierścieniowych antydepresantów: amitryptylina, nortryptylina</li> <li>v. Inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny: wenlafaksyna, duloksetyna</li> <li>vi. Innych leków z poziomu rekomendacji A lub B (o ustalonej skuteczności i prawdopodobnej efektywności) zgodnie z wytycznymi AAN-AHS</li> </ol> </li> <li>b. Przynajmniej umiarkowana niepełnosprawność (MIDAS&gt;11, HIT-6&gt;50)</li> </ol> </li> <li>4. Diagnoza – migrena z lub bez aury na podstawie kryteriów ICHD-3 (migreny trwające od 8 do 14 dni w miesiącu) oraz nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na leczenie w czasie 6 tygodni stosowania co najmniej dwóch z niżej wymienionych leków: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Topiramatu</li> <li>b. Walproinianu sodu</li> <li>c. Beta blokerów: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>d. Trójpierścieniowych antydepresantów: amitryptylina, nortryptylina</li> <li>e. Inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny: wenlafaksyna, duloksetyna</li> <li>f. Innych leków z poziomu rekomendacji A lub B (o ustalonej skuteczności i prawdopodobnej efektywności) zgodnie z wytycznymi AAN-AHS</li> </ol> </li> <li>5. Diagnoza – migrena przewlekła i spełnienie kryteriów a lub b: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Nietolerancja terapii (występowanie działań niepożądanych) lub niewystarczająca odpowiedź na 6-tygodniową próbę stosowania przynajmniej dwóch z niżej wymienionych terapii: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. Topiramatu</li> <li>ii. Walproinianu sodu</li> <li>iii. Beta blokerów: metoprolol, propranolol, timolol, atenolol, nadolol</li> <li>iv. Trójpierścieniowych antydepresantów: amitryptylina, nortryptylina</li> <li>v. Inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny: wenlafaksyna, duloksetyna</li> <li>vi. Innych leków z poziomu rekomendacji A lub B (o ustalonej skuteczności i prawdopodobnej efektywności) zgodnie z wytycznymi AAN-AHS</li> </ol> </li> <li>b. Brak tolerancji lub niewystarczająca odpowiedź na 2 iniekcje (podawane co kwartał – tj. 6 mies. terapii) toksyny botulinowej.</li> </ol> </li> </ol> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p> <p><i>Źródło finansowania: brak zewnętrznego źródła finansowania</i></p> <p><i>Siła rekomendacji: brak informacji</i></p>	

EHF – European Headache Federation, CGRP – peptydy związane z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide), BASH – British Association for the Study of Headache, AHS – American Headache Society, AAN-AHS – American Academy of Neurology – American Headache Society, HIT – Headache Impact Test, MIDAS – Migraine Disability Assessment



## 5.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych produktu Ajovy, 225 mg, we wskazaniu: profilaktyka napadów migrenowych bóli głowy i bóli z odbicia przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 11.10.2019 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Ajovy, fremanezumab. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu.

Niemniej na stronach NICE, SMC, AWMSG, G-BA, NCPE, IQWIG odnaleziono informacje o prowadzonych pracach nad oceną wniosków dotyczących refundacji produktu Ajovy.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi na stronach internetowych organizacji lek oceniany jest we wskazaniu rejestracyjnym.

Planowany okres publikacji rekomendacji NICE, SMC i AWMSG przypada na styczeń 2020 r., niemiecki urząd planuje wydanie rekomendacji w listopadzie 2019 r.

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Opis metodyki

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano w dniu 7.09.2019 r.

Podczas wyszukiwania wykorzystano strategię opisane w załączniku 10.1. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Prace prowadzono dwuetapowo – najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcji badań dokonało dwóch analityków, w przypadku wątpliwości dotyczących możliwości włączenia badania niepewność rozstrzygał trzeci analityk.

Do analizy klinicznej włączano badania spełniające kryteria przedstawione w tabeli poniżej.

**Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy klinicznej**

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci z napadowymi migrenowymi bólami głowy oraz polekowym bólem głowy (ból z odbicia). Do przeglądu włączano pacjentów, u których raportowano co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu, a fremanezumab stosowany był w profilaktyce migreny, po niepowodzeniu uprzednio stosowanego leczenia profilaktycznego	-
<b>Interwencja</b>	Fremanezumab (podanie podskórne) Schemat dawkowania: <ul style="list-style-type: none"> <li>• 225 mg raz na miesiąc</li> <li>• 675 mg co trzy miesiące</li> <li>• 675 mg – dawka początkowa, a następnie 225 mg raz na miesiąc</li> </ul>	Inne schematy dawkowania.
<b>Komparatory</b>	Najlepsza terapia wspomagająca – BSC, eptinezumab, erenumab, galcanezumab	Nie zdefiniowano.
<b>Punkty końcowe</b>	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji.	Ocena farmakodynamiki i farmakokinetyki, inne punkty końcowe.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez,</li> <li>• Randomizowane, kontrolowane badania kliniczne.</li> </ul> W przypadku gdy nie odnaleziono przeglądów systematycznych oraz badań RCT zdecydowano o możliwości włączenia następujących typów badań: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania kliniczne kontrolowane, nierandomizowane.</li> </ul>	Publikacje pogładowe, badania obserwacyjne i przeglądy niesystematyczne oraz analizy post-hoc.
<b>Inne kryteria</b>	Publikacje pełnotekstowe w języku polskim lub angielskim	Abstrakty oraz postery konferencyjne.

### 6.2. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących fremanezumab (FREM) z aktywnym komparatorem, tj. eptinezumabem, erenumabem lub galcanezumabem.

Główne badanie włączone do analizy, które spełniało kryteria włączenia do opracowania stanowiło badanie FOCUS (publikacja Ferrari 2019), stanowiące randomizowane badanie kliniczne 3 fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby. W badaniu oceniano skuteczność FREM w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej i przewlekłej po niepowodzeniu profilaktyki z zastosowaniem produktów leczniczych z 2- 4 różnych klas leków w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Jako badania dodatkowe, w ramach oceny skuteczności uwzględniono badania rejestracyjne produktu leczniczego Ajovy, w których skuteczność FREM oceniano w populacji pacjentów z migreną przewlekłą (Silberstein 2017 – badanie HALO, Bigal 2015) oraz migreną epizodyczną (Dodick 2018, Bigal 2015a). W badaniach tych brak wystarczającej odpowiedzi na leczenie jednym lekiem stosowanym w profilaktyce migreny raportowano u około 30% pacjentów.

Nie odnaleziono badań zaprojektowanych w celu oceny skuteczności fremanezumabu we wskazaniu bóle z odbicia. Należy jednak zauważyć, iż do ww. badań dotyczących terapii migreny włączano również pacjentów, u których raportowano nadużywanie leków stosowanych doraźnie w ostrym bólu głowy. W badaniu Ferrari 2019 liczba pacjentów nadużywających leki w doraźnym leczeniu ostrego bólu głowy stanowiła 52% populacji badania.

W grupach interwencji, fremanezumab podawano podskórnie głównie w dawce 225 mg raz na miesiąc (FREM 225), 675 mg co trzy miesiące (FREM 675) lub w dawce początkowej 625 mg w pierwszym miesiącu i następnie 225 mg co miesiąc (FREM 675/225). W związku z tym, iż ChPL produktu Ajovy uwzględnia jedynie podanie FREM 675 oraz FREM 225, w ramach przedmiotowego opracowania nie uwzględniono innych opcji dawkowania przedstawionych w badaniach klinicznych.

W ramach analizy bezpieczeństwa przedstawiono wyniki badania FOCUS (Ferrari 2019). Dodatkowo przedstawiono wyniki analizy Silberstein 2019, w której przedstawiono skumulowane wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania FREM na podstawie badań Silberstein 2017, Dodick 2018, Bigal 2015a oraz Bigal 2015.

Ponadto, kryteria włączenia do przeglądu spełnił jeden przegląd systematyczny Zhu 2018, w którym przedstawiono wyniki metaanaliz badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP w zapobieganiu migrenie epizodycznej. Przegląd ten zawiera zestawienie wyników uzyskiwanych w badaniach dotyczących erenumabu, fremanezumabu i galkanezumabu.

Poniżej przedstawiono charakterystykę badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej.

**Tabela 1. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Migrena przewlekła lub epizodyczna po niepowodzeniu leczenia profilaktycznego</b>			
<b>Ferrari 2019 (badanie FOCUS)</b> <u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów	Wieloośrodkowe (104 ośrodki), międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 3b, z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1). <u>Hipoteza:</u> niesprecyzowano <u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu (FREM) w populacji pacjentów z migreną, u których raportowano niepowodzenie terapii lekami z 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny w okresie 10 lat. <u>Interwencja:</u> Fremanezumab (roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne) <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 1M: dawka 225 mg w 1., 4. i 8. tyg. u pacjentów z migreną epizodyczną; dawka początkowa 675 mg, następnie 225 mg w 4. i 8. tyg. u pacjentów z migreną przewlekłą;</li> <li>FREM 675: dawka 675 mg co trzy miesiące</li> </ul> <u>Komparator:</u>	<u>Główne kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-70 lat z migreną trwającą co najmniej 12-miesięcy (z aurą lub bez aury) zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders, ICHD-III);</li> <li>pacjenci z migreną epizodyczną, tj. pacjenci, u których obserwowano ból głowy występujący co najmniej 6 dni w miesiącu (lecz &lt;15), z których co najmniej 4 spełniają którekolwiek z następujących kryteriów: migrena bez aury lub z aurą wg kryteriów ICHD-III beta, migrena prawdopodobna lub użycie doraźnych leków przeciwbólowych (tryptanów albo ergotaminy);</li> <li>pacjenci z migreną przewlekłą, tj. pacjenci, u których obserwowano ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu, w tym przynajmniej 4 dni spełniające kryteria ICHD-3 beta migreny z aurą i bez aury, migreny prawdopodobnej lub kryterium użycia doraźnych leków przeciwbólowych (tryptanów albo ergotaminy);</li> <li>pacjenci, u których udokumentowano niepowodzenie leczenia po zastosowaniu od 2 do 4 klas leków wskazanych w</li> </ul>	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu (dni, w których ból głowy trwał co najmniej 4 godz. i spełniał kryteria ICHD-III beta dla migreny bez aury lub z aurą lub ból (niezależnie od czasu trwania), w którym stosowano doraźne leczenie napadów migreny (tryptany lub pochodne ergotaminy) w trakcie 12-tygodniowego względu wartości początkowej</li> </ul> <u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu oceniana w trakcie 4-tyg. okresu leczenia względu wartości początkowej;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję liczby dni z migreną w miesiącu;</li> <li>średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu głowy w miesiącu oceniana w trakcie 12-tyg. okresu leczenia względu wartości początkowej;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> <li>PLC</li> </ul> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28-dniowa faza wstępna,</li> <li>12-tyg. faza zaślepienia,</li> <li>12-tyg. otwarta faza przedłużona badania,</li> <li>wizyta kontrolna po 6 miesiącach od przyjęcia ostatniej dawki.</li> </ul>	<p>profilaktyce migreny, w ciągu 10 lat od momentu badania (beta-blokery (propranolol, metoprolol, atenolol lub bisoprolol); leki przeciwpadaczkowe (topiramate, kwas walproinowy); trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina); antagoniści wapnia (flunarazyna); toksyna botulinowa typu A, bloker receptora angiotensyny (kandesartan));</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci bez/z bólem głowy spowodowanym nadużywaniem leków.</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie leczenia profilaktycznego migreny w czasie kwalifikacji i trwania badania;</li> <li>stosowanie toksyny botulinowej A w ciągu 3 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>stosowanie opioidów lub barbituranów przez &gt;4 dni w czasie trwania fazy wstępnej badania;</li> <li>stosowanie tryptanów, ergotaminy lub NLPZ w leczeniu profilaktycznym migreny;</li> <li>zastosowanie innych interwencji takich jak np. blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy na 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>leczenie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko CGRP.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (mITT):</u> 827<sup>a</sup>, średnia wieku: 46,2 lat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 225 mg raz na miesiąc: 283</li> <li>FREM 675 mg co trzy miesiące: 276</li> <li>PLC: 278</li> </ul> <p><u>Pacjenci z migreną epizodyczną: ok. 39%</u></p> <p><u>Pacjenci z migreną przewlekłą: ok. 61%</u></p> <p>Liczba pacjentów nadużywających leki w doraźnym leczeniu ostrego bólu głowy: 435/837 (52%).</p> <p>Niepowodzenie profilaktyki lekami z 2, 3 lub 4 klas raportowano odpowiednio u ok. 50%, 32%, 18% osób w całej populacji badania.</p> <p>Średnia liczba dni z migreną w miesiącu w momencie rozpoczęcia leczenia FREM wynosiła 14,3, 14,1 14,1 odpowiednio w grupach PLC, FREM 1M oraz FREM 675</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w trakcie 4 i 12 tyg. względem wartości początkowej;</li> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>
<b>Migrena przewlekła</b>			
<p><b>Silberstein 2017 (badanie HALO)</b></p>	<p>Wieloośrodkowe (132 ośrodki), międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trójramienne</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-70 lat z co najmniej 12-miesięcznym dodatnim wywiadem w kierunku migreny (zgodnie z kryteriami)</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu w trakcie 12-tygodniowego okresu leczenia (dni, w których</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1).</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności i bezpieczeństwa fremanezumabu (FREM) w profilaktyce migreny, w populacji pacjentów z migreną.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28-dniowa faza wstępna,</li> <li>12-tyg. faza zaślepienia</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> Fremanezumab (roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 675/225 raz w miesiącu: dawka początkowa 625 mg, następnie 225 mg w 4 i 8 tyg.</li> <li>FREM 675: dawka 675 mg co trzy miesiące</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC</li> </ul> <p>W trakcie badania pacjenci mogli stosować metody doraźnego leczenia bólu głowy.</p> <p>W podgrupie nieprzekraczającej 30% pacjentów dozwolone było jednoczesne przyjmowanie jednego powszechnie stosowanego profilaktycznego produktu leczniczego.</p>	<p>diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders, ICHD-III beta);</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z migreną przewlekłą, tj. pacjenci, u których obserwowano ból głowy występujący <math>\geq 15</math> dni w miesiącu (niezależnie od czasu trwania i natężenia) oraz ból głowy spełniał kryteria bólu migrenowego wg ICHD-III beta przez <math>\geq 8</math> dni.</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie toksyny botulinowej A w ciągu 4 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>zastosowanie innych interwencji takich jak np. blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy na 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>stosowanie opioidów lub barbituranów przez <math>&gt;4</math> dni w czasie trwania fazy wstępnej badania;</li> <li>niepowodzenie profilaktyki obejmującej zastosowanie leków z 2-4 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (mITT):</u> 1121<sup>b</sup>, mediana wieku: 41 lat (zakres: od 18 do 70 lat)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 675/225: 375</li> <li>FREM 675: 375</li> <li>PLC: 371</li> </ul> <p><u>Uprzednie leczenie:</u> ogółem ok. 30% pacjentów stosowało przed rozpoczęciem badania topiramát, a 15% toksynę botulinową A.</p> <p>Średnia liczba dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu w momencie rozpoczęcia leczenia FREM: placebo: 13,3; FREM 675: 13,2; FREM 675/225 12,8.</p>	<p>ból głowy charakteryzował się co najmniej umiarkowanym nasileniem i trwał co najmniej 4 godz. lub dni, w których przyjmowano produkty lecznicze stosowane doraźnie w ostrym migrenowym bólu głowy (tryptany lub ergotamina), niezależnie od nasilenia i czasu trwania napadu) w porównaniu z wynikami uzyskanymi w fazie wstępnej.</p> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej;</li> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej;</li> <li>średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości początkowej;</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>
<p><b>Bigal 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Wieloośrodkowe (62 ośrodki), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 2b z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1).</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Cel badania:</u> ocena bezpieczeństwa i skuteczności FREM w profilaktyce migreny w populacji pacjentów z migreną przewlekłą.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28-dniowa faza wstępna,</li> <li>12-tyg. faza zaślepienia</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u></p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18-65 lat z dodatnim wywiadem w kierunku migreny przewlekłej (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi ICHD-III beta);</li> <li>profilaktyka migreny z zastosowaniem stałych dawek leków maksymalnie z 2 różnych klas, była dozwolona do 3 miesięcy przed rozpoczęciem badania;</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie toksyny botulinowej A w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>stosowanie opioidów lub barbituranów przez <math>&gt;4</math> dni w czasie trwania fazy wstępnej badania;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu, raportowana w trakcie 3-miesiąca badania w porównaniu z wynikami uzyskanymi w fazie wstępnej;</li> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu o co najmniej umiarkowanym nasileniu oraz niezależnie od stopnia nasilenia raportowana w trakcie 3-mies. badania względem wyników fazy wstępnej;</li> <li>średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu raportowana w trakcie 3-mies.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Fremanezumab (roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 675/225: dawka początkowa 675 mg, a następnie 225 mg w 4 i 8 tyg.)</li> <li>FREM 900 mg<sup>#</sup></li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC</li> </ul> <p>W trakcie badania dozwolone było doraźne leczenie ostrych napadów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>brak skuteczności 3 lub więcej leków stosowanych w profilaktyce migreny.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (mITT):</u> 262<sup>c</sup>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 675/225: 87</li> <li>FREM 900: 85</li> <li>PLC: 89</li> </ul>	<p>badania względem wyników fazy wstępnej;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia liczba dni z użyciem leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wyników fazy wstępnej.</li> </ul>
<b>Migrena epizodyczna</b>			
<p><b>Dodick 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Wieloośrodkowe (123 ośrodki), międzynarodowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne fazy 2b z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1).</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Cel badania:</u> ocena skuteczności FREM w profilaktyce migreny epizodycznej.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28-dniowa faza wstępna (ang. run in period),</li> <li>12-tyg. faza zaślepienia</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> Fremanezumab (roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 225 raz w miesiącu: dawka 225 mg w 1, 4 i 8 tyg.</li> <li>FREM 675: dawka 675 mg co trzy miesiące.</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC</li> </ul> <p>W trakcie badania pacjenci mogli stosować metody doraźnego leczenia bólu głowy.</p> <p>W podgrupie nieprzekraczającej 30% pacjentów dozwolone było jednoczesne przyjmowanie jednego powszechnie stosowanego profilaktycznego produktu leczniczego, jeżeli dawkowanie było stabilne przez okres co najmniej 2 miesięcy przed rozpoczęciem badania.</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci w wieku 18-70 lat z co najmniej 12-miesięcznym dodatnim wywiadem w kierunku migreny (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders, ICHD-III beta);</li> <li>pacjenci z migreną epizodyczną, tj. pacjenci, u których w fazie wstępnej (run in period) obserwowano ból głowy występujący w 6-14 dniach w miesiącu, z których co najmniej 4 spełniały którekolwiek z następujących kryteriów: migrena bez aury lub z aurą wg ICHD-III beta, migrena prawdopodobna lub użycie doraźnych leków przeciwbólowych (tryptanów albo ergotaminy).</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>stosowanie toksyny botulinowej A w ciągu 4 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>zastosowanie innych interwencji takich jak np. blokada nerwu lub przezczaszkowa stymulacja magnetyczna głowy na 2 mies. przed rozpoczęciem badania;</li> <li>stosowanie opioidów lub barbituranów przez &gt;4 dni w czasie trwania fazy wstępnej badania;</li> <li>niepowodzenie profilaktyki obejmującej zastosowanie leków z ≥2 klas leków stosowanych w profilaktyce migreny.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (mITT):</u> 865<sup>d</sup>, średnia wieku ok. 42 lata</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 225: 287</li> <li>FREM 675: 288</li> <li>PLC: 290</li> </ul> <p><u>Uprzednie leczenie:</u> ogółem ok. 20% pacjentów stosowało topiramate przed rozpoczęciem badania.</p> <p>Średnia liczba dni z migreną w miesiącu w momencie rozpoczęcia leczenia FREM: placebo: 9,1; FREM 675: 9,2; FREM 225: 8,9.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu w trakcie 12-tygodniowego okresu leczenia względem wartości początkowej (dni z migreną definiowano jako dni kalendarzowe, w których ból głowy trwał co najmniej 4 godz. i spełniał kryteria ICHD-III beta dla migreny bez aury lub z aurą, migreny prawdopodobnej lub dni, w których niezależnie od czasu trwania bólu, przyjmowano produkty lecznicze stosowane doraźnie w ostrym migrenowym bólu głowy (tryptany lub ergotaminy).</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję liczby dni z migreną na miesiąc względem wartości początkowej;</li> <li>średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości początkowej;</li> <li>średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu u pacjentów nie stosujących równocześnie innego leczenia profilaktycznego, oceniana w po 12-tyg. leczenia względem wartości początkowej;</li> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Bigal 2015a</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Teva Pharmaceuticals</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili informacje o potencjalnym konflikcie interesów</p>	<p>Wieloośrodkowe (62 ośrodki), randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne fazy 2b z grupą kontrolną otrzymującą placebo, trójramienne prowadzone w schemacie grup równoległych (1:1:1).</p> <p><u>Hipoteza:</u> <i>superiority</i></p> <p><u>Cel badania:</u> ocena bezpieczeństwa i skuteczności FREM w profilaktyce migreny w populacji pacjentów z migreną przewlekłą.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>28-dniowa faza wstępna;</li> <li>12-tyg. faza zaślepienia.</li> </ul> <p><u>Interwencja:</u> Fremanezumab (roztwór do wstrzykiwań, podanie podskórne)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 225 raz w miesiącu: dawka 225 mg w 1, 4 i 8 tyg.</li> <li>FREM 675: dawka 675 mg co trzy miesiące</li> </ul> <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>PLC</li> </ul> <p>Jednoczesne leczenie profilaktyczne migreny w trakcie trwania badania było dozwolone z zastosowaniem stałych dawek maksymalnie 1 leku, jeżeli dawkowanie było stabilne przez okres co najmniej 2 miesiące przed rozpoczęciem badania.</p> <p>W trakcie badania pacjenci mogli stosować metody doraźnego leczenia ostrych napadów bólu głowy (do 14 dni w miesiącu).</p>	<p><u>Główne kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci w wieku 18-65 lat z co najmniej 12-miesięcznym dodatnim wywiadem w kierunku migreny (zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Klasyfikacji Bólów Głowy (ang. International Classification of Headache Disorders, ICHD-III beta);</li> <li>pacjenci z migreną epizodyczną, tj. pacjenci, u których obserwowano ból głowy występujący w 8-14 dniach w miesiącu, z których co najmniej 8 spełniało kryteria migreny.</li> </ul> <p><u>Główne kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci z migreną przewlekłą;</li> <li>stosowanie toksyny botulinowej A w ciągu 6 miesięcy poprzedzających badanie;</li> <li>stosowanie opioidów lub barbituranów przez &gt;4 dni w czasie trwania fazy wstępnej badania;</li> <li>brak skuteczności 3 lub więcej leków stosowanych w profilaktyce migreny.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów (mITT):</u> 295<sup>e</sup>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FREM 225: 95</li> <li>FREM 675: 96</li> <li>PLC: 104</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu raportowana w trakcie 3-mies. badania względem wartości początkowej (dni z migreną definiowano jako dni kalendarzowe, w których ból głowy trwał co najmniej 4 godz. i spełniał kryteria ICHD-III beta dla migreny bez aury lub z aurą, migreny prawdopodobnej lub dni, w których niezależnie od czasu trwania bólu, przyjmowano produkty lecznicze stosowane doraźnie w ostrym migrenowym bólu głowy (tryptany lub ergotaminy);</li> <li>ocena bezpieczeństwa.</li> </ul> <p><u>Główne drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia zmiana liczby dni z bólem głowy w miesiącu niezależnie od stopnia nasilenia raportowana w trakcie 3-mies. badania względem wartości początkowej;</li> <li>średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesiącu, raportowana w trakcie 3-miesiąca badania względem wartości początkowej;</li> <li>średnia zmiana liczby dni z użyciem leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości początkowej;;</li> <li>średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy (niezależnie od natężenia) w miesiącu względem wartości początkowej;.</li> </ul>

<sup>#</sup>w badaniu testowano również FREM stosowany w dawce 900 mg. Powyższe dawkowanie nie zostało ujęte w ChPL Ajovy, w związku z powyższymi wynikami w tym zakresie nie zostały przedstawione.

<sup>a</sup>zmodyfikowana populacja ITT (mITT) obejmowała pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę FREM oraz posiadali wyniki w zakresie I-rzędowego punktu końcowego obejmujące okres z co najmniej 10 dni od rozpoczęcia badania (populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała ogółem 838 pacjentów: FREM 225: 283; FREM 675: 276; PLC: 279)

<sup>b</sup>zmodyfikowana populacja ITT (mITT) obejmowała pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę FREM oraz posiadali wyniki w zakresie I-rzędowego punktu końcowego obejmujące okres co najmniej z 10 dni od rozpoczęcia badania (ogółem do badania włączono 1130 pacjentów: FREM 225: 375; FREM 675: 376; PLC: 375)

<sup>c</sup>populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (ITT) obejmowała ogółem 264 pacjentów: FREM 675/225: 88; FREM 900: 87; PLC: 89)

<sup>d</sup>zmodyfikowana populacja ITT (mITT) obejmowała pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę FREM oraz posiadali wyniki w zakresie I-rzędowego punktu końcowego obejmujące okres co najmniej z 10 dni od rozpoczęcia badania (ogółem do badania włączono 875 pacjentów: FREM 1M: 290; FREM 3M: 291; PLC: 294)

<sup>e</sup>zmodyfikowana populacja ITT (mITT) obejmowała pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę FREM oraz posiadali wyn ki w zakresie przynajmniej jednego punktu końcowego (ogółem do badania włączono 297 pacjentów: FREM 1M: 96; FREM 3M: 97; PLC: 104)

### 6.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- krótki okres trwania badania – wyniki w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa FREM raportowano w 12 tyg. okresie trwania fazy zaślepionej badania;
- nie odnaleziono badań dotyczących stosowania FREM w u pacjentów z polekowym bólem głowy (ból z odbicia). Jednocześnie należy zauważyć, iż w badaniach włączonych do przeglądu u części pacjentów raportowano nadużywanie leków przeciwbólowych. Liczba pacjentów nadużywających leki w doraźnym leczeniu ostrego bólu głowy w badaniu Ferrari 2019 wyniosła 52% pacjentów. Niemniej jednak, nie przedstawiono odrębnych wyników dla przedmiotowej subpopulacji.
- w badaniu Ferrari 2019 fremanezumab podawany co miesiąc dawковано w dwóch schematach; 225 mg raz na miesiąc w migrenie epizodycznej oraz 675 mg w dawce początkowej w pierwszym miesiącu i 225 mg w kolejnych miesiącach w przypadku migreny przewlekłej. Należy zauważyć, że schemat FREM 675/225 nie jest uwzględniony w ramach schematów wskazanych w ChPL produktu leczniczego Ajovy. Niemniej jednak ChPL nie wyklucza możliwości zastosowania dawki wysycającej, stąd zaprezentowano wyniki dla tej grupy pacjentów łącznie z wynikami dla grupy 225;
- wyniki analizy klinicznej oparto o wyniki zaprezentowane w publikacji Ferrari 2019. Jednocześnie ze względu na brak dostępu do materiałów dodatkowych (Supplementary Appendix) nie przedstawiono bardziej szczegółowych danych.

Jakość opracowania wtórnego opisanego w rozdziale 6.4.1 analitycy Agencji ocenili z wykorzystaniem aktualnej wersji skali AMSTAR 2. Jakość przeglądu została oceniona na niską. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 2. Ocena jakości przeglądu systematycznego Zhu 2018 w skali AMSTAR 2**

Pytanie	
Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	TAK
Czy raport z przeglądu zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody przeglądu zostały określone przed przeprowadzeniem przeglądu i czy raport uzasadniał jakiegokolwiek znaczące odstępstwa od protokołu?	TAK
Czy autorzy przeglądu wyjaśnili kryteria wyboru typów badań klinicznych?	NIE
Czy autorzy przeglądu korzystali z kompleksowej strategii wyszukiwania literatury?	CZĘŚCIOWO TAK
Czy selekcja badań została powtórzona?	TAK
Czy ekstrakcja badań została powtórzona?	TAK
Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili wykluczenia?	NIE
Czy autorzy przeglądu opisali włączone badania wystarczająco szczegółowo?	NIE
Czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?	TAK
Czy autorzy przeglądu opisali źródła finansowania badań włączonych do przeglądu?	NIE
Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu stosowali odpowiednie metody statystyczne zestawienia wyników?	TAK
Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ ryzyka błędu w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub inne syntezy dowodów?	TAK
Czy autorzy przeglądu uwzględniają ryzyko błędu w poszczególnych badaniach podczas interpretowania /omawiania wyników przeglądu?	TAK
Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczające wyjaśnienia i dyskusje na temat jakiegokolwiek heterogeniczności zaobserwowanej w wynikach przeglądu?	TAK
Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową, czy autorzy przeglądu przeprowadzili odpowiednie badanie dotyczące błędu publikacji	TAK
Czy autorzy przeglądu zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie źródła finansowania, z których otrzymali środki na przeprowadzenie przeglądu?	TAK
Krytyczne domeny: - protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pytanie 2) - adekwatność wyszukiwanej literatury (pytanie 4) - uzasadnienie wykluczenia poszczególnych badań (pytanie 7) - ryzyko błędu poszczególnych badań włączonych do przeglądu (pytanie 9) - adekwatność metod metaanalitycznych (pytanie 11) - uwzględnienie ryzyka błędu podczas interpretacji wyników przeglądu (pytanie 13)	Ogólna ocena: Niska – przegląd ma krytyczną wadę i może nie dostarczać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań



	dotyczących danego problemu
--	-----------------------------

Jako ograniczenia metaanalizy przeprowadzonej w ramach przeglądu Zhu 2018, należy wskazać, że zestawiała ona wyniki niewielkiej liczby badań (8), niemniej stanowiły one wieloośrodkowe, randomizowane, zaślepione próby kliniczne wysokiej jakości. Dodatkowo, zestawione badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji oraz dużą heterogenicznością analizowanych w nich dawek. Należy również wskazać, że niektóre spośród wyników badań klinicznych włączonych do analizy cechowała znaczna heterogenność, przy której zgodnie z zaleceniami Cochrane łączną analizę danych można przeprowadzić jedynie przy zachowaniu szczególnej ostrożności i obiektywizmu interpretacyjnego ( $I^2 > 75\%$ ).

Jakość badań pierwotnych analitycy Agencji ocenili za pomocą narzędzia do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego zgodnie z zaleceniami Cochrane Handbook. Ryzyko popełnienia błędu w większości domen oceniono jako niskie.

**Tabela 3. Ocena błędu systematycznego wg Cochrane Handbook**

Badanie	Rodzaj błędu						
	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie	Inny
<b>Ferrari 2019</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
<b>Silberstein 2017</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
<b>Dodick 2018</b>	Niskie	niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
<b>Bigal 2015</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane
<b>Bigal 2015a</b>	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Nieznane

## 6.4. Wyniki

W ramach przedmiotowej analizy klinicznej przedstawiono wyniki przeglądu Zhu 2018, uwzględniające ocenę skuteczności fremanezumabu oraz wyniki dla komparatorów: eptinezumabu, erenumabu, galkanezumabu.

W zakresie badań pierwotnych, ze względu na pozycjonowanie fremanezumabu przez wytyczne kliniczne jako ostatniej linii leczenia profilaktycznego migreny (po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem innych leków zalecanych w profilaktyce migreny) szczegółowo zaprezentowano wyniki badania obejmującego przedmiotową populację tj. badanie FOCUS (Ferrari 2019). Dodatkowo, przedstawiono wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach rejestracyjnych.

### 6.4.1. Analiza skuteczności

#### Przeglądy systematyczne

##### Zhu 2018

Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP w zapobieganiu migreny epizodycznej, wykazał redukcję liczby dni z migreną w miesiącu oraz redukcję miesięcznego zużycia leków przeciwmigrenowych po 12 tygodniach obserwacji u pacjentów stosujących przeciwciała monoklonalne CGRP w porównaniu z placebo. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane były zbliżone pomiędzy grupą stosującą przeciwciała monoklonalne oraz placebo. Szczegółowe wyniki przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 4. Wyniki przeglądu systematycznego dot. skuteczności i bezpieczeństwa leku Ajovy**

Źródło	Metodyka	Wyniki
<b>Skuteczność i bezpieczeństwo</b>		
<b>Zhu 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u>	<b>Metodyka:</b> Przegląd systematyczny z metaanalizą. <b>Cel opracowania:</b>	<b>Wyniki porównania:</b> <b>Skuteczność</b> <u>Pierwszorzędowy punkt końcowy</u> ➤ redukcja dni z migreną w miesiącu

Źródło	Metodyka	Wyniki
<p><i>Brak informacji</i> <u>Konflikt interesów:</u> <i>Brak informacji</i></p>	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych anti-CGRP w zapobieganiu migrenie epizodycznej.</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, Web of science</p> <p><b>Kryteria selekcji badań:</b> randomizowane badania kliniczne raportujące jeden z poniższych punktów końcowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• redukcja dni z migrenowym bólem głowy</li> <li>• <math>\geq 50\%</math> redukcja dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu</li> <li>• miesięczne zużycie leków przeciwmigrenowych</li> <li>• zdarzenia niepożądane</li> <li>• brak ograniczeń związanych z krajem, czasem publikacji oraz językiem publikacji</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia badań:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania okresu follow-up mniejszy niż 7 dni</li> <li>• Badania obserwacyjne</li> </ul> <p><b>Kryteria selekcji populacji:</b> pacjenci z migreną epizodyczną</p> <p><b>Kryteria selekcji interwencji:</b> – Przeciwciało monoklonalne CGRP</p> <p><b>Skrótowa charakterystyka badań włączonych do analizy:</b></p> <p><b><u>Goadsby 2017:</u></b> Grupa badana: erenumab 70 mg (N=312) Grupa kontrolna: placebo (N=316) Czas obserwacji: 6 miesięcy</p> <p><b><u>Tepper 2017:</u></b> Grupa badana: erenumab 70 mg (N=191) Grupa kontrolna: placebo (N=286) Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p><b><u>Sun 2016</u></b> Grupa badana: erenumab 70 mg (N=107) Grupa kontrolna: placebo (N=160) Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p><b><u>Dodick 2014</u></b> Grupa badana: eptinezumab 100 mg (N=81) Grupa kontrolna: placebo (N=82) Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p><b><u>Skliarevski 2017</u></b> Grupa badana: galkanezumab 120 mg (N=70) Grupa kontrolna: placebo (N=137) Czas obserwacji: 3 miesiące</p> <p><b><u>Dodick 2014</u></b> Grupa badana: galkanezumab 150 mg (N=108) Grupa kontrolna: placebo (N=110) Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p><b><u>Cohen 2017</u></b> Grupa badana: fremanezumab 225 mg (N=67) Grupa kontrolna: placebo (N=66) Czas obserwacji: 12 tygodni</p> <p><b><u>Bigal 2015</u></b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo WMD = -1,52; 95% CI: (-1,92; -1,11); p&lt;0,001</li> <li>• Erenumab vs placebo WMD = -1,63; 95% CI: (-2,31; -0,96); p&lt;0,001</li> <li>• Galkanezumab vs placebo WMD = -1,10; 95% CI: (-1,18; -1,02); p&lt;0,001</li> <li>• Fremanezumab vs placebo WMD = -1,83; 95% CI: (-2,55; -1,10); p&lt;0,001</li> </ul> <p><b><u>Drugorzędowe punkty końcowe</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ <math>\geq 50\%</math> redukcja dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo RR=1,54; 95% CI: (1,38; 1,71); p&lt;0,001</li> <li>• Erenumab vs placebo RR = 1,63; 95% CI: (1,40; 1,90) p&lt;0,001</li> <li>• Galkanezumab vs placebo RR = 1,37; 95% CI: (1,07; 1,74), p=0,011</li> <li>• Fremanezumab vs placebo RR = 1,71; 95% CI: (1,26; 2,33); p&lt;0,001</li> </ul> </li> <li>➢ Miesięczne zużycie leków przeciwmigrenowych <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo WMD = -1,45; 95% CI: (-2,17; -0,72); p&lt;0,001</li> <li>• Erenumab vs placebo WMD = -1,40; 95% CI: (-2,38; -0,42) p=0,005</li> <li>• Fremanezumab vs placebo WMD= -1,37; 95% CI: (-1,57; -1,17); p&lt;0,001</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Bezpieczeństwo</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Zdarzenia niepożądane <ul style="list-style-type: none"> <li>• Przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo RR = 1,00; 95% CI: (0,92; 1,08); p&lt;0,998</li> <li>• Erenumab vs placebo RR = 0,98; 95% CI: (0,87; 1,11) p=0,763</li> <li>• Galkanezumab vs placebo RR = 1,05; 95% CI: (0,91; 1,22), p=0,509</li> <li>• Fremanezumab vs placebo RR= 1,00; 95% CI: (0,92; 1,08); p=0,990</li> </ul> </li> </ul> <p><b><u>Wnioski autorów przeglądu:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wykazano redukcję liczby dni z migreną w miesiącu oraz redukcję miesięcznego zużycia leków przeciwmigrenowych po 12 tygodniach obserwacji u pacjentów stosujących przeciwciała monoklonalne CGRP w porównaniu z placebo w populacji chorych z migreną epizodyczną</li> <li>• Wykazano wzrost <math>\geq 50\%</math> redukcji w odniesieniu do liczby dni z migreną w miesiącu</li> <li>• Zdarzenia niepożądane były zbliżone pomiędzy grupą stosującą przeciwciała monoklonalne oraz placebo</li> <li>• Analiza w podgrupach wykazała, że erenumab, galkanezumab i fremanezumab znacząco redukują liczbę dni z migreną w miesiącu oraz zwiększają <math>\geq 50\%</math> redukcję liczby dni z migreną w miesiącu</li> <li>• Zarówno erenumab, jak i fremanezumab znacząco redukują miesięczne zużycie leków przeciwmigrenowych</li> </ul> <p><b><u>Uwaga analityków Agencji:</u></b> Należy wskazać na dużą heterogeniczność badań włączonych do analizy porównującej przeciwciała monoklonalne CGRP vs placebo w odniesieniu do pierwszorzędowego punktu końcowego – redukcji dni z migreną w miesiącu (<math>I^2=99,1\%</math>) oraz w odniesieniu do punktu końcowego miesięczne zużycie leków przeciwmigrenowych (<math>I^2=99,7\%</math>). Zgodnie z zaleceniami Cochrane Collaboration w takich przypadkach łączną analizę danych można przeprowadzić jedynie przy zachowaniu szczególnej ostrożności i obiektywizmu interpretacyjnego.</p>

Źródło	Metodyka	Wyniki
	Grupa badana: fremanezumab 225 mg (N=95) Grupa kontrolna: placebo (N=104) Czas obserwacji: 12 tygodni	

CGRP – Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. calcitonin gene-related peptide), WMD – średnia ważona różnic (ang. weighted mean difference), CI – przedział ufności (ang. confidence interval)

### **Ferrari 2019 (badanie FOCUS)**

Analiza skuteczności na podstawie badania FOCUS 2019 (Ferrari 2019) została przeprowadzona w populacji mITT (ang. modified intent-to-treat), czyli uwzględniającej wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali przynajmniej jedną dawkę FREM oraz posiadali wyniki w zakresie I-rzędowego punktu końcowego obejmujące okres z co najmniej 10 dni od rozpoczęcia badania. Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

#### I-rzędowy punkt końcowy – zmiana średniej liczby dni z migreną w miesiącu

W populacji ogólnej badania, tj. u pacjentów zarówno z migreną przewlekłą i epizodyczną raportowano znamienne większą redukcję liczby dni z migreną względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc oraz FREM dawkowanym co kwartał w porównaniu z grupą placebo. Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów, LSM) wyniosła -0,6 dnia w grupie placebo oraz -3,7 i -4,1 dnia odpowiednio w grupie FREM dawanego co kwartał i co miesiąc. Różnica w średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs placebo wyniosła odpowiednio -3,1 dnia (95%CI: -3,8; -2,4, p < 0,0001) oraz -3,5 (95%CI: -4,2; -2,8), p < 0,0001.

**Tabela 5. Wyniki dla pierwszorzędowego punktu końcowego – badanie FOCUS (Ferrari 2019)**

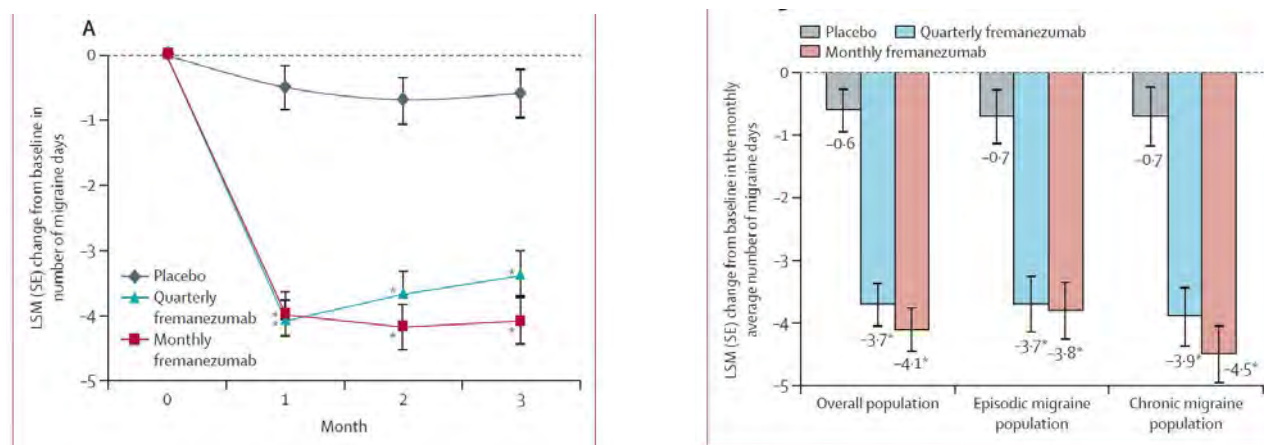
Badanie	Punkt końcowy	FREM 1M <sup>#</sup> (dawkowanie co miesiąc)		FREM 3M (dawkowanie co kwartał)		Placebo		FREM 1M vs PLC <sup>**</sup> , LSMD (95%CI), p	FREM 3M vs PLC <sup>**</sup> , LSMD (95%CI), p
		zmiana LSM*± SE	N	zmiana LSM*± SE	n	zmiana LSM*± SE	n		
Ferrari 2019 (badanie FOCUS)	Średnia zmiana liczby dni z migreną w mies. względem wartości początkowej	<b>Populacja ogólna</b>							
		-4,1 ± 0,3	273	-3,7 ± 0,3	276	-0,6 ± 0,3	278	-3,5 (-4,2; -2,8), 0,0001	-3,1 (-3,8; -2,4), <0,0001
		<b>Migrena przewlekła</b>							
		-4,5	273	-3,9	bd	-0,7	bd	-3,8 (-4,8; -2,8), <0,0001	-3,2 (-4,2; -2,2), <0,0001
		<b>Migrena epizodyczna</b>							
		-3,9		-3,7	bd	-0,7	bd	-3,1 (-4,0; -2,3), <0,0001	-3,1 (-3,9; -2,2), <0,0001

<sup>#</sup>Schemat FREM 1M uwzględniał dawkowanie 225 mg raz w miesiącu w migrenie epizodycznej oraz 675/225 w migrenie przewlekłej;

\*Zmiana średniej oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej (LSM, ang. least-squares mean change);\*\*LSMD - różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean difference);

SE – błąd standardowy; bd – brak danych

**Rysunek 1. Średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej w trakcie 12 tyg. trwania badania FOCUS (Ferrari 2019)**



Dodatkowo ocenę pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono w subpopulacjach pacjentów, u których raportowano brak odpowiedzi na leczenie topiramatem, toksyną botulinową A lub kwasem walproinowym oraz kwasem walproinowym i 2-3 innymi substancjami czynnymi z różnych klas leków stosowanych prewencyjnie w napadach migreny.

U pacjentów, u których wystąpił brak odpowiedzi na leczenie topiramatem, raportowano znamiennej różnicę w zakresie średniej redukcji liczby dni z migreną w miesiącu obserwowaną między grupą otrzymującą FREM co kwartał i grupą otrzymującą placebo wynoszącą -2,8 dnia (95% CI: -3,7; -2,00),  $p < 0,0001$  oraz między grupą otrzymującą FREM co miesiąc i grupą otrzymującą placebo -2,9 dnia (95% CI: -3,7; -2,0),  $p < 0,0001$ . Wyniki statystycznie uzyskano we wszystkich ocenianych subpopulacjach<sup>1</sup>.

#### II-rzędowe punkty końcowe<sup>2</sup>

Raportowano istotne statystycznie wyniki dla porównania FREM 3M oraz FREM 1M vs PLC na korzyść FREM w zakresie następujących drugorzędowych punktów końcowych:

- odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z migreną względem wartości początkowej po 12 tyg. trwania badania: ok. 34% pacjentów w obu badanych grupach FREM w porównaniu z 9% dla grupy placebo. Odnotowano prawie 6-krotnie większą szansę wystąpienia 50% redukcji dni z migreną w grupie FREM 3M vs PLC (OR=5,8 (95%CI: 3,6; 9,6),  $p < 0,0001$ ) oraz FREM 1M vs PLC (OR=5,8 (95%CI: 3,6; 9,5),  $p < 0,0001$ ). Szczegóły przedstawiono w Tabeli 6.
- średnia redukcja liczby dni w miesiącu, z użyciem jakichkolwiek leków stosowanych w ostrych napadach migrenowego bólu w trakcie 12-tyg. okresu leczenia. Różnica średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs placebo wyniosła odpowiednio -3,1 dnia (95%CI: -3,8; -2,4)  $p < 0,0001$  oraz -3,4 (95%CI: -4,0; -2,7),  $p < 0,0001$ . Szczegóły prezentuje Rysunek 2.
- średnia redukcja liczby dni z migreną względem wartości początkowej po 4 tyg. trwania badania. Różnica średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs PLC wyniosła odpowiednio -3,5 dnia (95%CI: -4,2; -2,8),  $p < 0,0001$  oraz -3,6 (95%CI: -4,3; -2,8),  $p < 0,0001$ . Dane nie przedstawione w formie graficznej.
- średnia zmiana średniej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu po 4 i 12 tyg. trwania badania względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc oraz FREM dawkowanym co kwartał w porównaniu z grupą placebo. Różnica w średnich między grupami FREM 3M vs PLC oraz FREM 1M vs placebo wyniosła odpowiednio -3,7 dnia (95%CI: -4,4; -3,0),  $p < 0,0001$  oraz -3,9 (95%CI: -4,6; -3,2),  $p < 0,0001$  w 4 tyg. oraz -3,2 dnia (95%CI: -3,9; -2,5),  $p < 0,0001$  i -3,6 dnia (95%CI: -4,3; -2,9),  $p < 0,0001$  po 12 tyg. trwania badania. Dane nie przedstawione w formie graficznej.
- średnia poprawa punktacji w skali mierzącej stopień niepełnosprawności spowodowanej bólem głowy (ang. Migraine Disability Assessment Scale, MIDAS) oraz w skali oceniającej wpływ bólu głowy HIT-6 (ang. Headache Impact Test) zgłaszanej przez pacjenta po 12 tyg. w porównaniu z 4 tyg. trwania badania.

<sup>1</sup>Ze względu na brak dostępu do szczegółowych danych, wyniki dla przedmiotowego punktu końcowego nie zostały przedstawione w tabeli.  
<sup>2</sup> Ibidem.

Odnotowano znaczącą poprawę w obu badanych grupach FREM w porównaniu z PLC. Dane nie przedstawione w formie graficznej.

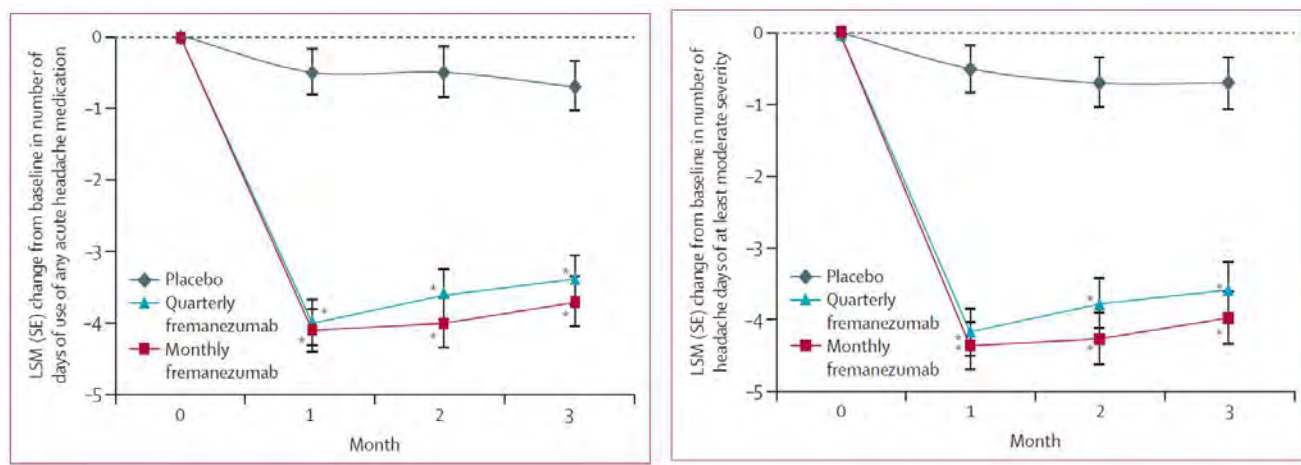
- zmiana wyniku w zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza EQ-5D przez pacjenta po 12 tyg. trwania badania względem wartości początkowej w 4 tyg. leczenia, (FREM 3M vs PLC:  $p < 0,043$ , FREM 1M vs PLC:  $p < 0,0002$ ) oraz mierzonej z zastosowaniem kwestionariusza oceny jakości życia swoistym dla migreny (ang. Migraine-Specific Quality of Life) MSQOL (FREM 3M vs PLC:  $p < 0,0001$ , FREM 1M vs PLC:  $p < 0,0001$ ).

**Tabela 6. Odsetek pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z migreną względem wartości początkowej w trakcie 12 tyg. trwania badania FOCUS (Ferrari 2019)**

Badanie	Punkt końcowy	FREM 1M (dawkowanie co miesiąc)			FREM 3M (dawkowanie co kwartał)			Placebo			FREM 1M vs PLC, OR (95%CI), p	FREM 3M vs PLC, OR (95%CI), p
		n	N	%	n	N	%	n	N	%		
Ferrari 2019 (badanie FOCUS)	Wskaźnik 50% odpowiedzi	97	283	34	95	276	34	24	278	9	5,8 (3,6; 9,5), <0,0001	5,8 (3,6; 9,6), <0,0001

OR (ang. odds ratio) – iloraz szans

**Rysunek 2. Średnia zmiana liczby dni z doraźnym użyciem leków stosowanych w ostrych napadach migreny oraz dni z co najmniej umiarkowanym bólem głowy względem wartości początkowej w trakcie 12 tyg. trwania badania FOCUS (Ferrari 2019)**



## Badania dodatkowe

### Migrena przewlekła (Silbestrein 2017, Bigal 2015)

W badaniach dotyczących migreny przewlekłej raportowano znacząco większą redukcję liczby dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc oraz FREM dawkowanym co kwartał w porównaniu z grupą placebo. W badaniu HALO (Silberstein 2017) średnia zmiana liczby dni z migreną względem wartości początkowej (obliczona metodą najmniejszych kwadratów, LSM) wyniosła -2,3 w grupie placebo oraz -4,5 i -4,6 odpowiednio w grupie FREM dawkowanego co miesiąc i co kwartał. Różnica między grupami FREM 675/225 vs PLC oraz FREM 675 vs placebo wyniosła odpowiednio -2,1 dnia (95%CI: -2,77; -1,46,  $p < 0,0001$ ) oraz -1,8 dnia (95%CI: -2,45; -1,13,  $p < 0,0001$ ).

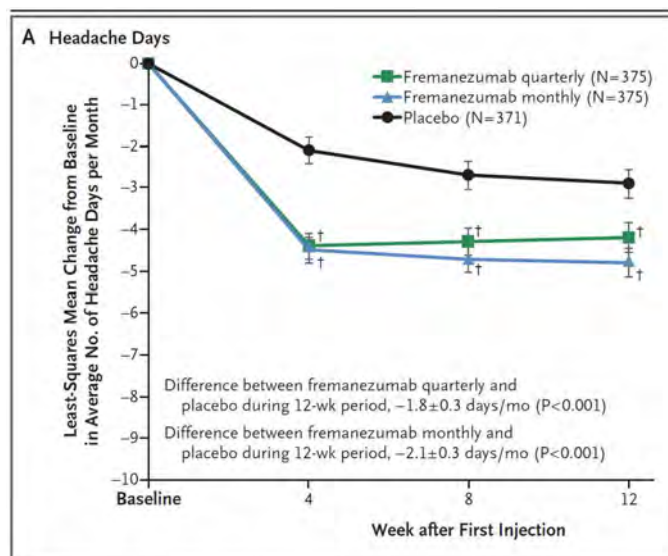
Istotne statystycznie różnice dla porównania FREM 675/225 vs PLC w ocenie średniej redukcji liczby godzin oraz liczby dni z bólem głowy w miesiącu oraz dni raportowano również w badaniu Bigal 2015.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach rejestracyjnych dotyczących migreny przewlekłej**

Badanie	Punkt końcowy	FREM 675/225 (1x mies.)		FREM 675 (1 x 3 mies.)		Placebo		FREM 675/225mg vs PLC**, LSMD (95%CI), p	FREM 675 vs PLC**, LSMD (95%CI), p
		zmiana LSM * ± SE (95%CI)	n	zmiana LSM* ± SE (95%CI)	n	zmiana LSM* ± SE (95%CI)	n		
Si bestrein 2017	Średnia zmiana liczby dni z bólem głowy na mies. względem wartości początkowej	-4,6 ± 0,3 (-5,16; -3,97)	375	-4,3 ± 0,3 (-4,87; -3,66)	375	-2,5 ± 0,3 (-3,06; -1,85)	371	<b>-2,1</b> <b>(-2,77; -1,46),</b> <b>&lt;0,001</b>	<b>-1,8</b> <b>(-2,45; -1,13),</b> <b>&lt;0,001</b>
Bigal 2015	Średnia zmiana liczby dni z bólem głowy na mies.# względem wartości początkowej	-6,04 ± 6,41	87	nd	nd	-4,2 ± 6,2	89	<b>-1,84</b> <b>(-3,54; -0,14),</b> <b>0,0345</b>	nd
	Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w mies. względem wartości początkowej	-59,84 ± 80,38		nd	nd	-37,10 ± 79,44		<b>-22,74</b> <b>(-44,28; -1,21),</b> <b>0,0386</b>	nd

\*Zmiana średniej oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej (LSM, ang. least-squares mean change); \*\*LSMD – różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean difference); #drugorzędowy punkt końcowy; nd – nie dotyczy; SE – błąd standardowy.

**Rysunek 3. Średnia zmiana średniej liczby dni z bólem głowy o co najmniej umiarkowanym nasileniu w miesiącu względem wartości początkowej w trakcie 12 tyg. trwania badania (Silbestrein 2017)**

### Migrena epizodyczna (Dodick 2018, Bigal 2015a)

W badaniach dotyczących migreny epizodycznej, dla obu badanych schematów dawkowania, tj. FREM 225 oraz FREM 675 raportowano istotną statystycznie poprawę w zakresie redukcji średniej liczby dni z migreną w miesiącu w porównaniu z placebo po 12 tyg. badania względem wartości początkowej. W badaniu Dodick 2018 różnica w średnich najmniejszych kwadratów dla porównania FREM 675 vs placebo wyniosła odpowiednio -1,3 dnia (-1,79; -0,72),  $p < 0,001$  oraz -1,5 dnia (-2,01; -0,93),  $p < 0,001$  dla porównania FREM 225 vs placebo.

W badaniu Bigal 2015a uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu vs placebo. Dla porównania FREM 225 vs PLC różnica średnich najmniejszych kwadratów wyniosła LSMD=-2,81 dnia (95%CI: -4,07; -1,55), p <0,001, a dla FREM 675 vs PLC LSMD=-2,64 (95%CI: -3,90; -1,38), p<0,001).

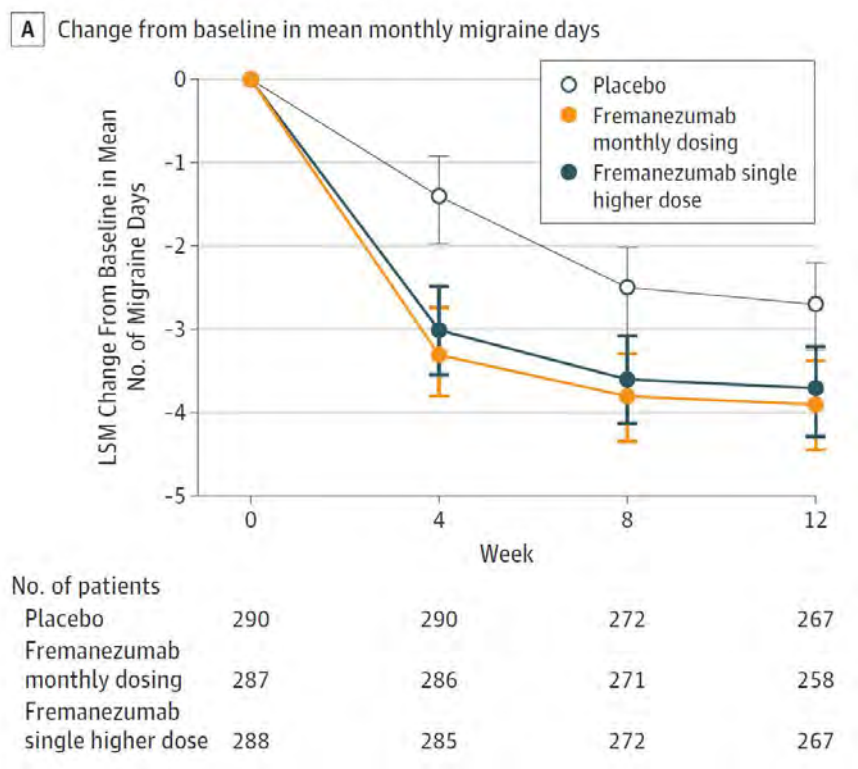
**Tabela 8. Wyniki dla pierwszorzędowych punktów końcowych ocenianych w badaniach rejestracyjnych dotyczących migreny epizodycznej**

Badanie	Punkt końcowy	FREM 225		FREM 675		Placebo		FREM 225 vs PLC**, LSMD (95%CI), p	FREM 675 vs PLC**, LSMD (95%CI), p
		zmiana LSM* ± SE (95%CI)	n	zmiana LSM* ± SE (95%CI)	n	zmiana LSM* ± SE (95%CI)	n		
Dodick 2018	Średnia zmiana liczby dni z migreną w mies. względem wartości początkowej	-3,7 (-4,15; -3,18)	287	-3,4 ± 0,25 (-3,94; -2,96)	288	-2,2 ± 0,24 (-2,68; -1,71)	290	-1,5 (-2,01; -0,93), <0,001	-1,3 (-1,79; -0,72), <0,001
Bigal 2015a	Średnia zmiana liczby dni z migreną w mies. względem wartości początkowej	-6,27 ± 5,38	95	-6,09 ± 5,22	96	-3,46 ± 5,4	104	-2,81 (-4,07; -1,55), <0,0001	-2,64 (-3,90; -1,38), <0,0001

\*Zmiana średniej oszacowanej metodą najmniejszych kwadratów w stosunku do wartości początkowej (LSM, ang. least-squares mean change);\*\*LSMD - różnica średnich najmniejszych kwadratów (ang. least-squares mean difference)

Poniższy wykres prezentuje średnią zmianę liczby dni w miesiącu w populacjach przyjmujących fremanezumab vs placebo w badaniu Dodick 2018.

**Rysunek 4. Średnia zmiana liczby dni z migreną w miesiącu w populacji pacjentów z migreną epizodyczną względem wartości początkowej w trakcie 12 tyg. trwania badania (Dodick 2018)**



## 6.4.2. Analiza bezpieczeństwa

### Ferrari 2019 (badanie FOCUS)

#### Zgony

Nie raportowano zgonów w czasie trwania badania.

**Zdarzenia niepożądane**

Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupach FREM stanowiły: zaczerwienienie i stwardnienie w miejscu podania, zapalenie nosogardzieli. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 2/276 (1%) pacjentów w grupie FREM 3M oraz 4/285 (1%) w grupie FREM 1M vs 4/277 (1%) w grupie placebo. Żadne z obserwowanych SAE nie zostało określone jako związane z ze stosowaną terapią.

Fremanezumab był dobrze tolerowany przez stosujących go w badaniu pacjentów. Częstość zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych była zbliżona do placebo. Mniej niż 1% pacjentów w grupie fremanezumabu doświadczyło zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania terapii.

**Tabela 9. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych na podstawie publikacji Ferrari 2019**

Punkt końcowy	Placebo N=277	FREM 3M N=276	FREM 1M N=285
≥1 zdarzenia niepożądanego	134 (48%)	151 (55%)	129 (45%)
≥1 ciężkie zdarzenia niepożądane	4 (1%)	2 (<2%)	4 (1%)
≥1 zdarzenie niepożądane związane z terapią	55 (20%)	57 (21%)	55 (19%)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania terapii	3 (1%)	1 (<1%)	4 (1%)
<b>Zdarzenia niepożądane*</b>			
Zaczerwienienie w miejscu podania	15 (5%)	19 (7%)	16 (6%)
Stwardnienie w miejscu podania	12 (4%)	12 (4%)	13 (5%)
Zapalenie nosogardzieli	11 (4%)	13 (5%)	7 (2%)

\*W tabeli przedstawiono jedynie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły z częstością ≥5%

**Silberstein 2019**

Do analizy bezpieczeństwa włączono publikację Silberstein 2019, będącą zbiorczą analizą danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania fremanezumabu u pacjentów z migreną przewlekłą lub epizodyczną. Analizę przeprowadzono na podstawie randomizowanych, kontrolowanych placebo badań fazy 2b (Bigal 2015, Bigal 2015a) oraz fazy 3 (Silberstein 2017, Dodick 2018).

Ko

**Tabela 10. Zestawienie wyników bezpieczeństwa fremanezumabu na podstawie Silberstein 2019**

Punkt końcowy	Placebo N=861	Fremanezumab		
		FREM 225 N=386	FREM 675 N = 667	FREM 675/225 N=386
Wystąpienie co najmniej 1 zdarzenia niepożądanego, n (%)	505 (59)	236 (61)	458 (69)	317 (68)
Łagodne	290 (34)	129 (33)	264 (40)	175 (37)
Umiarkowane	182 (21)	93 (24)	164 (25)	123 (26)
Poważne	32 (4)	14 (4)	30 (4)	19 (4)
Co najmniej 1 zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n(%)	307 (36)	164 (42)	323 (48)	219 (47)
Łagodne	220 (26)	111 (29)	236 (35)	154 (33)
Umiarkowane	75 (9)	46 (12)	70 (10)	55 (12)
Poważne	12 (1)	7 (2)	17 (3)	10 (2)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do odstawienia leku, n(%)	14 (2)	9 (2)	10 (1)	11 (2)



Punkt końcowy	Placebo N=861	Fremanezumab		
		FREM 225 N=386	FREM 675 N = 667	FREM 675/225 N=386
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane	14 (2)	5 (1)	6 (<1)	2 (2)
Co najmniej 1 ciężkie zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, n (%)	2 (<1)	1 (<1)	0	0
<b>Częste zdarzenia niepożądane</b>				
Ból w miejscu podania	189 (22)	96 (25)	200 (30)	105 (22)
Stwardnienie w miejscu podania	113 (13)	71 (18)	131 (20)	90 (19)
Zaczerwienienie w miejscu podania	104 (12)	55 (14)	135 (20)	76 (16)
Infekcja górnych dróg oddechowych	35 (4)	20 (5)	29 (4)	17 (4)
Zapalenie nosogardzieli	35 (4)	13 (3)	30 (4)	16 (3)
Infekcja układu moczowego	15 (2)	7 (2)	14 (2)	9 (2)
Zawroty głowy	9 (1)	4 (1)	9 (1)	12 (3)
Świąd w miejscu podania	2 (<1)	4 (1)	10 (1)	12 (3)
Zapalenie zatok	22 (3)	4 (1)	12 (2)	8 (2)
Ból pleców	12 (1)	4 (1)	11 (2)	8 (2)
Krwawienie w miejscu podania	16 (2)	4 (1)	16 (2)	8 (2)
Zapalenie oskrzeli	6 (<1)	10 (3)	9 (1)	6 (1)
Zmęczenie	10 (1)	4 (1)	9 (1)	4 (<1)
Wzrost stężenia fosfatazy kreatynowej we krwi	9 (1)	5 (1)	8 (1)	3 (<1)
Ból głowy	4 (<1)	2 (<1)	3 (<1)	3 (<1)
Skřęcenie więzadła	4 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	6 (1)
Nadciśnienie	4 (<1)	0 (0)	6 (<1)	2 (<1)
Ból stawów	2 (<1)	4 (1)	2 (<1)	2 (<1)
Ból kończyn	3 (<1)	1 (<1)	3 (<1)	2 (<1)
Ból szyi	2 (<1)	3 (<1)	2 (<1)	2
Depresja	1 (<1)	0	0	1 (<1)
Ból zęba	0	0	0	1 (<1)

## 6.5. Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa

### Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie charakterystyki produktu leczniczego Ajoyv

#### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

##### *Nadwrażliwość*

W badaniach klinicznych zgłaszano reakcje nadwrażliwości u mniej niż 1% pacjentów otrzymujących fremanezumab. W razie wystąpienia reakcji nadwrażliwości należy rozważyć przerwanie podawania fremanezumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie.

##### *Ciężkie choroby układu sercowo-naczyniowego*

Pacjenci z niektórymi ciężkimi chorobami układu sercowo-naczyniowego byli wykluczeni z badań klinicznych. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania u tych pacjentów nie są dostępne.

#### Działania niepożądane

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

#### *Immunogenność*

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

#### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO**

##### URPL

Na stronie internetowej URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ajovy.

##### EMA

Na stronie internetowej EMA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ajovy.

##### FDA

Na stronie internetowej FDA nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ajovy.

##### WHO

Na stronie internetowej WHO nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Ajovy.

**Tabela 11. Zestawienie działań niepożądanych po zastosowaniu produktu Ajovy wg WHO**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	430
Zaburzenia układu nerwowego	240
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	180
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	134
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	116
Zaburzenia psychiczne	72
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	60
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	46
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	42
Zaburzenia układu immunologicznego	39
Choroby oczu	33
Problemy z produktem	30
Zaburzenia serca	28
Zakażenia i zarażenia	25
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	23
Zaburzenia naczyniowe	23
Zaburzenia ucha i błędnika	20
Zaburzenia społeczne	16

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	12
Procedury chirurgiczne i medyczne	5
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5
Zaburzenia endokrynologiczne	3
Zaburzenia nerek i układu moczowego	2
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1

źródło: <http://www.vigiaccess.org/> (dostęp: 14.10.2019 r.)

**Tabela 12. Zestawienie zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu produktu Ajovy wg EMA**

Działanie niepożądane leku	Całkowita liczba działań niepożądanych
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	52
Zaburzenia układu nerwowego	48
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	33
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	30
Zaburzenia psychiczne	24
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	21
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	19
Zaburzenia wyników laboratoryjnych	17
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	14
Zaburzenia układu immunologicznego	14
Choroby oczu	13
Zaburzenia ucha i błędnika	13
Zaburzenia naczyniowe	11
Zakażenia i zarażenia	10
Zaburzenia serca	10
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	7
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	6
Zaburzenia społeczne	5
Zaburzenia ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	5
Procedury chirurgiczne i medyczne	4
Problemy z produktem	3
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	3
Zaburzenia endokrynologiczne	2
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	1
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	0

źródło: <https://bi.ema.europa.eu/> (dostęp: 14.10.2019 r.)

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Pismem znak PLD.46434.4525.2019.3.AD otrzymano informację, że dotychczas nie sprowadzono dla pacjentów przeciwciał monoklonalnych zarejestrowanych w leczeniu migreny.

### 7.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w Polsce

Ze względu na niespójne dane epidemiologiczne, oszacowano roczny koszt stosowania produktu Ajovy u jednego pacjenta. Korzystając z danych NFZ, policzono także koszt leczenia produktem Ajovy wszystkich pacjentów z rozpoznaniem głównym G43 - migrena. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi przeciwciała monoklonalne stosuje się w ostatniej linii leczenia migreny, w związku z tym oszacowanie uwzględniające stosowanie leku Ajovy u wszystkich pacjentów z migreną stanowi wariant mało prawdopodobny.

W obliczeniach jako cenę netto przyjęto odnalezioną na amerykańskim portalu [www.drugs.com](http://www.drugs.com) cenę leku wynoszącą 575 dolarów<sup>3</sup>. Przyjmując kurs dolara 3,9145 zł (kurs Narodowego Banku Polskiego na dzień 11 października 2019 r.), jedno opakowanie leku Ajovy kosztować będzie ok. 2 251 zł. Następnie do tego kosztu dodano 8% podatek VAT, 10% marżę hurtową (zgodnie z art. 7 ust. 7 Ustawy o refundacji) oraz marżę detaliczną wskazaną dla danego przedziału ceny hurtowej zgodnie z Ustawą o refundacji. Zgodnie art. 39 ust. 1 Ustawy o refundacji, w przypadku produktów sprowadzanych na import, poziom odpłatności dla pacjenta to ryczałt (3,20 zł). Do obliczeń przyjęto roczny horyzont czasowy.

Uwzględniając powyższe założenia, roczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ajovy, stosowanym raz na miesiąc wyniesie ok. 33 tys. zł. W przypadku uwzględnienia całej populacji, która zgodnie z danymi NFZ za rok 2017 i 2018 miała postawione rozpoznanie G43 – migrena (średnio 93 000 osób), roczny koszt terapii wyniósłby 3,05 mld.

**Tabela 13. Roczny koszt stosowania produktu Ajovy dla NFZ**

	Produkt Ajovy
Koszt terapii 1 pacjenta [zł]	32 792
Koszt terapii 93 000 pacjentów [zł]	3 049 715 394

<sup>3</sup> Źródło: <https://www.drugs.com/medical-answers/cost-migraine-drug-ajovy-3445564/> (dostęp: 11.10.2019 r.)

## 8. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 26.08.2019 r., znak PLD.46434.4525.2019.AD (data wpływu do AOTMiT: 26.08.2019 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Ajovy (fremanezumab), we wskazaniu: napadowe migrenowe bóle głowy, bóle z odbicia.

Produkt Ajovy (fremanezumab) posiada pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej wydane przez EMA w marcu 2019 r. Produkt ten nie jest jednak dostępny w obrocie na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, więc może być sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dn. 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499, z późn. zm.), tzn. na podstawie zapotrzebowania wystawianego przez szpital albo lekarza prowadzącego leczenie poza szpitalem, potwierdzonego przez konsultanta z danej dziedziny medycyny. Na wniosek Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego preparatu, na podstawie art. 39 ustawy o refundacji. Lek taki jest wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej.

Wskazania przedstawione w zleceniu MZ nie precyzują czy lek będzie stosowany w profilaktyce czy w terapii doraźnej napadowych migrenowych bólów głowy i bólów z odbicia. Biorąc jednak pod uwagę farmakokinetykę leku oraz treść ChPL, zgodnie z którym produkt ten jest wskazany do stosowania w profilaktyce migreny u osób dorosłych, u których występują co najmniej 4 dni z migreną w miesiącu, przyjęto, iż analizowane wskazanie obejmuje terapię profilaktyczną. Jednocześnie należy podkreślić, iż zgodnie z informacją uzyskaną z Ministerstwa Zdrowia wskazanie bóle z odbicia obejmuje bóle z odbicia występujące u pacjenta z napadowymi migrenowymi bólami głowy.

Jednocześnie przyjęto, iż produkt Ajovy, zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi, podobnie jak inne przeciwciała monoklonalne anty-CGRP, będzie stosowany w ostatniej linii leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej i przewlekłej, pomimo iż nie zostało to określone w treści zlecenia MZ.

### Problem zdrowotny

#### Migrena

Migrena (ICD10: G43) jest chorobą przewlekłą, cechującą się napadami bólu głowy, którym mogą towarzyszyć inne objawy neurologiczne oraz zaburzenia wegetatywne, szczególnie dotyczące przewodu pokarmowego.

Migrena przewlekła jest chorobą dotyczącą 2–3% ogólnej populacji, przy czym występuje częściej u kobiet niż u mężczyzn (3:1). Wyniki ostatnich badań epidemiologicznych przeprowadzonych w Polsce wskazują, że choruje na nią blisko 10% populacji, co w przeliczeniu na liczby bezwzględne odpowiada około 3,8 miliona osób.

Patogeneza migreny przewlekłej nie jest znana. Rozważane jest m.in. nakładanie się różnych mechanizmów biologicznych, w tym wzmożonej ekspresji peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP, calcitonin gene-related peptide) na zakończeniach neuronalnych unerwiających wewnątrzczaszkowe.

Leki pierwszego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny to według polskich rekomendacji: beta-adrenolityki (metoprolol, propranolol), antagoniści wapnia (flunarazyna), leki przeciwpadaczkowe (kwas walproinowy, topiramata – zalecane w terapii migreny przewlekłej). Lekami drugiego wyboru w leczeniu profilaktycznym migreny są: amitryptylina, naproksen, bisoprolol, toksyna botulinowa A.

#### Bóle z odbicia (ból głowy spowodowany nadużywaniem leków)

Polekowy ból głowy (ICD10: G44.4) to ból głowy występujący w co najmniej 15 dniach w miesiącu, rozwijający się w następstwie regularnego nadużywania doraźnego lub objawowego leku przeciw bólowi głowy (przez co najmniej 10 dni (tryptany, ergotamina, opioidy) lub co najmniej 15 dni (proste leki przeciwbólowe, NLPZ) w miesiącu) dłużej niż przez 3 miesiące. Zazwyczaj (ale nie zawsze) ustępuje po zaprzestaniu nadużywania leku.

Częstość występowania w populacji wynosi 1-2%.

U jego podłoża może leżeć ośrodkowa dysfunkcja układu nocycyptycznego oraz układu nagrody, zależnych od endokannabinoidów i stymulacji serotonergicznej.

Obraz kliniczny może być zróżnicowany; często wykazuje szczególną dynamikę, zmieniając charakter, nawet w tym samym dniu, od bólu podobnego do migreny do przypominającego ból głowy typu napięciowego.

Leczenie MOH jest trudne i często nie przynosi spodziewanych efektów. Zasadą powinno być w tym przypadku zalecenie odstawienia leków przeciwbólowych, które są przyczyną tego typu bólu głowy oraz włączenie leczenia profilaktycznego pokrywającego się ze stosowanym w leczeniu migreny przewlekłej. Należy podkreślić, że w migrenie przewlekłej zaleca się ograniczanie leczenia doraźnego na rzecz jak najskuteczniejszego postępowania profilaktycznego.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne: europejskie EHF 2019, brytyjskie BASH 2019 oraz amerykańskie AHS 2019. W analizowanych wytycznych wskazano na możliwość stosowania przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce migrenowych bólów głowy zarówno epizodycznych, jak i przewlekłych. Wszystkie wytyczne wymieniają fremanezumab jako jedną z dostępnych opcji leczenia w ostatniej linii leczenia.

W odniesieniu do analizowanych wskazań warto podkreślić, iż w europejskich wytycznych wskazano, iż do badań dotyczących stosowania przeciwciał monoklonalnych włączano pacjentów z migreną, a wśród nich pacjentów z bólami z odbicia. Natomiast w wytycznych amerykańskich zaznaczono, iż wskazaniem do leczenia profilaktycznego jest występowanie nadużywania leków przeciwbólowych.

Warunkiem zastosowania terapii wg. EHF 2019 i AHS 2019 jest niepowodzenie przynajmniej dwóch terapii profilaktycznych lub istnienie przeciwwskazań do ich stosowania.

W europejskich i brytyjskich wytycznych zalecono odstawienie leków po 6-12 miesiącach skutecznego leczenia profilaktycznego.

### Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie w Polsce brak jest leków refundowanych we wskazaniu obejmującym profilaktykę migreny jako jedyną dostępną technologię alternatywną przyjęto najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Jednocześnie przyjmując możliwość refundacji dla pacjentów również innych leków sprowadzanych z zagranicy w tym wskazaniu oraz uwzględniając, iż fremanezumab stanowi lek rekomendowany do stosowania w ostatniej linii leczenia migreny jako komparatory przyjęto również inne leki z tej samej grupy tj.: przeciwciała monoklonalne anty-CGRP: eptinezumab, erenumab i galkanezumab.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Główne badanie włączone do analizy stanowiło badanie FOCUS (publikacja Ferrari 2019), stanowiące randomizowane badanie kliniczne 3 fazy prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w populacji pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą po niepowodzeniu profilaktyki z zastosowaniem produktów leczniczych z 2-4 różnych klas leków w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo.

Jako badania dodatkowe uwzględniono badania rejestracyjne produktu leczniczego Ajovy (Silberstein 2017, Bigal 2015 – migrena przewlekła; Dodick 2018, Bigal 2015a – migrena epizodyczna).

#### Ferrari 2019

Odnotowano istotne statycznie wyniki na korzyść fremanezumabu vs placebo stosowanego co miesiąc (FREM 1M) i co kwartał (FREM 3M) w zakresie I-rzędowego punktu końcowego, tj. średniej zmiany liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej (FREM 3M vs PLC, LSMD=-3,1 (95%CI: -3,8; -2,4),  $p < 0,0001$ ; FREM 1M vs PLC, LSMD=-3,5 (95%CI: -4,2; -2,8),  $p < 0,0001$ ). Znamienne różnice uzyskano zarówno w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną, jak i przewlekłą. Ponadto raportowano istotne statycznie różnice na korzyść FREM dla porównania FREM 3M oraz FREM 1M vs PLC w zakresie drugorzędowych punktów końcowych, w tym m.in. dla odsetka pacjentów z co najmniej 50% redukcją częstości dni z migreną, średniej redukcji liczby dni w miesiącu z użyciem leków przeciwbólowych, poprawy w zakresie jakości życia.

Nie raportowano zgonów w czasie trwania badania. Nie raportowano znamienych różnic między FREM vs PLC w ocenie częstości zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych. Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) odnotowano u 2/276 (1%) pacjentów w grupie FREM 3M oraz 4/285 (1%) w grupie FREM 1M vs 4/277 (1%) w grupie placebo. Najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane w grupach FREM stanowiły: zaczerwienie i stwardnienie w miejscu podania, zapalenie nosogardzieli.

#### Badania dodatkowe

W badaniach dotyczących migreny przewlekłej (Silbestrein 2017, Bigal 2015) raportowano istotnie statycznie większą redukcję częstości dni z bólem głowy w miesiącu względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM dawkowanym co miesiąc vs PLC (LSMD=-2,1 (95%CI: -2,77; -1,46),  $p < 0,0001$ ) w badaniu Silbestrein 2017; LSMD=-1,84 dnia (95%CI: -3,54; -0,14),  $p < 0,0345$ ) w badaniu Bigal 2015) oraz FREM dawkowanym co kwartał w porównaniu z grupą placebo (LSMD=-1,8 (95%CI: -2,45; -1,13),  $p < 0,0001$  w badaniu Silberstein 2017).

W badaniach dotyczących migreny epizodycznej (Dodick 2018, Bigal 2015a) raportowano istotnie statystycznie większą redukcję liczby dni z migreną w miesiącu względem wartości początkowej w grupie leczonych FREM vs PLC. W badaniu Dodick 2018 różnica w średnich najmniejszych kwadratów dla porównania FREM 675 vs placebo wyniosła odpowiednio -1,3 dnia (-1,79; -0,72),  $p < 0,001$  oraz -1,5 dnia (-2,01; -0,93),  $p < 0,001$  dla porównania FREM 225 vs placebo. W badaniu Bigal 2015a uzyskano istotne statystycznie różnice na korzyść fremanezumabu vs placebo. Dla porównania FREM 225 vs PLC różnica średnich najmniejszych kwadratów wyniosła -2,81 dnia (-4,07; -1,55),  $< 0,0001$ , a dla FREM 675 vs PLC, LSMD=-2,64 (95%CI: -3,9; -1,38),  $p < 0,0001$ .

#### Zhu 2018

Publikacja Zhu 2018, będąca przeglądem systematycznym wraz z metaanalizą, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania przeciwciał monoklonalnych CGRP w zapobieganiu migrenie epizodycznej wykazała redukcję liczby dni z migreną w miesiącu oraz redukcję miesięcznego zużycia leków przeciwmigrenowych po 12 tygodniach obserwacji u pacjentów stosujących przeciwciała monoklonalne anty-CGRP w porównaniu z placebo. W odniesieniu do profilu bezpieczeństwa, zdarzenia niepożądane były zbliżone pomiędzy grupą stosującą przeciwciała monoklonalne oraz placebo.

Spośród ograniczeń ww. metaanalizy należy wskazać, że zestawiała ona wyniki niewielkiej liczby badań (8). Niemniej były to wielośrodkowe, randomizowane, zaślepienie badania wysokiej jakości. Dodatkowo, zestawione badania charakteryzowały się różnym okresem obserwacji oraz dużą heterogenicznością analizowanych w nich dawek. Należy również wskazać, że niektóre spośród metaanalizowanych przez autorów publikacji punktów końcowych cechował poziom heterogenności, przy którym zgodnie z zaleceniami Cochrane łączną analizę danych można przeprowadzić jedynie przy zachowaniu szczególnej ostrożności i obiektywizmu interpretacyjnego.

#### **Rekomendacje refundacyjne**

Nie odnaleziono rekomendacji dla analizowanego produktu.

#### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Ze względu na brak wcześniejszych zrealizowanych przez MZ wniosków o sprowadzanie produktu Ajovy, cenę produktu przyjęto na podstawie informacji odnalezionych na amerykańskim portalu [www.drugs.com](http://www.drugs.com) (575 dolarów/op.). Ze względu na brak możliwości wiarygodnego oszacowania populacji docelowej, oszacowano roczny koszt stosowania produktu Ajovy u jednego pacjenta. Korzystając z danych NFZ, policzono także koszt leczenia produktem Ajovy wszystkich pacjentów z rozpoznaniem głównym G43 - migrena. Należy jednak wziąć pod uwagę, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi przeciwciała monoklonalne stosuje się w ostatniej linii leczenia migreny, w związku z tym oszacowanie uwzględniające stosowanie leku Ajovy u wszystkich pacjentów z migreną stanowi wariant mało prawdopodobny.

Roczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ajovy, stosowanym raz na miesiąc wyniesie ok. 33 tys. zł. W przypadku uwzględnienia całej populacji, która zgodnie z danymi NFZ za rok 2017 i 2018 miała postawione rozpoznanie G43 – migrena (średnio 93 000 osób), roczny koszt terapii wyniósłby 3,05 mld.

## 9. Źródła

### Badania wtórne

- Zhu 2018** Zhu Y., Lin Y., Zhao J., Han Q., The efficacy and safety of calcitonin gene-related peptide monoclonal antibody for episodic migraine: a meta-analysis, *Neurological Sciences* 2018

### Badania pierwotne

- Bigal 2015** Bigal ME, Edvinsson L, Rapoport AM, Lipton RB, Spierings EL, Diener HC, Burstein R, Loupe PS, Ma Y, Yang R, et al: Safety, tolerability, and efficacy of TEV-48125 for preventive treatment of chronic migraine: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study. *The Lancet Neurology* 2015; 14:1091-1100
- Bigal 2015a** Bigal ME, Dodick DW, Rapoport AM, Silberstein SD, Ma Y, Yang R, Loupe PS, Burstein R, Newman LC, Lipton RB (2015) 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* 14:1081–1090
- Silberstein 2017** Silberstein SD, Dodick DW, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E (2017) Fremanezumab for the preventive treatment of chronic migraine. *N Engl J Med* 377:2113–2122
- Bigal 2016** Bigal ME, Dodick DW, Krymchantowski AV, VanderPluym JH, Tepper SJ, Aycardi E, Loupe PS, Ma Y, Goadsby PJ (2016) TEV-48125 for the preventive treatment of chronic migraine: efficacy at early time points. *Neurology* 87:41–48
- Dodick 2018** Dodick DW, Silberstein SD, Bigal ME, Yeung PP, Goadsby PJ, Blankenbiller T, Grozinski-Wolff M, Yang R, Ma Y, Aycardi E (2018) Effect of fremanezumab compared with placebo for prevention of episodic migraine: a randomized clinical trial. *JAMA* 319:1999–2008
- Silberstein 2019** Silberstein SD: Safety and Tolerability of Fremanezumab for the Prevention of Migraine: A Pooled Analysis of Phases 2b and 3 Clinical Trials. *Headache* 2019; 59(6):880-890
- Ferrari 2019** Ferrari M., Diener H., Galic M., Cohen J., 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, Published online August 16, 2019

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2018** The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice, 2018
- BASH 2019** British Association for the Study of Headache, National headache management system for adults, 2019
- Sacco 2019** Sacco S., Bendtsen L., Ashina M., Reuter U., European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention, *The Journal of Headache and Pain* (2019) 20:6

### Pozostałe publikacje

- Łukasik 2017** Łukasik M., Ból głowy z nadużywania leków, VM Media sp. z o.o. VM Group sp.k. Copyright © 2017 Via Medica
- Miller 2016** Miller S., Manjit S., Migrena – choroba zbyt rzadko rozpoznawana i niedostatecznie leczona. Kryteria diagnostyczne, leczenie, wskazania do konsultacji, cz. 1 i 2.
- Neurologia 2018** Adam Stępień, Bóle głowy, Migrena w *Neurologia TOM 3*, 2016, str. 329-348
- Różniecki 2018** Różniecki J, Stępień A, Domitrz I, Leczenie migreny przewlekłej — zalecenia opracowane przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Bólów Głowy i Sekcji Badania Bólu Polskiego Towarzystwa Neurologicznego na podstawie międzynarodowych zaleceń i najnowszej literatury, *Pol. Przegl. Neurol* 2018;14(2):60-66
- Szczekliak 2018** Gajewski P. (red), *Interna Szczekliaka 2018*, eMPedium, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2018
- ChPL Ajovy** Charakterystyka produktu Leczniczego Ajovy



## 10. Załączniki

### 10.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Ajovy w napadach migrenowych bólach głowy w bazie Medline (data wyszukiwania: 7.09.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search "Migraine Disorders"[Mesh]	26259
2	Search (Disorder, Migraine[Title/Abstract] OR Disorders, Migraine[Title/Abstract] OR Migraine Disorder[Title/Abstract] OR Migraine[Title/Abstract] OR Migraines[Title/Abstract] OR Migraine Headache[Title/Abstract] OR Headache, Migraine[Title/Abstract] OR Headaches, Migraine[Title/Abstract] OR Migraine Headaches[Title/Abstract] OR Acute Confusional Migraine[Title/Abstract] OR Acute Confusional Migraines[Title/Abstract] OR Migraine, Acute Confusional[Title/Abstract] OR Migraines, Acute Confusional[Title/Abstract] OR Status Migrainosus[Title/Abstract] OR Hemicrania Migraine[Title/Abstract] OR Hemicrania Migraines[Title/Abstract] OR Migraine, Hemicrania[Title/Abstract] OR Migraines, Hemicrania[Title/Abstract] OR Migraine Variant[Title/Abstract] OR Migraine Variants[Title/Abstract] OR Variant, Migraine[Title/Abstract] OR Variants, Migraine[Title/Abstract] OR Sick Headache[Title/Abstract] OR Headache, Sick[Title/Abstract] OR Headaches, Sick[Title/Abstract] OR Sick Headaches[Title/Abstract])	33944
3	Search migraine[Title/Abstract]	32510
4	Search (migraine[Title/Abstract]) AND attack*[Title/Abstract]	7270
5	Search (((("Migraine Disorders"[Mesh]) OR ((Disorder, Migraine[Title/Abstract] OR Disorders, Migraine[Title/Abstract] OR Migraine Disorder[Title/Abstract] OR Migraine[Title/Abstract] OR Migraines[Title/Abstract] OR Migraine Headache[Title/Abstract] OR Headache, Migraine[Title/Abstract] OR Headaches, Migraine[Title/Abstract] OR Migraine Headaches[Title/Abstract] OR Acute Confusional Migraine[Title/Abstract] OR Acute Confusional Migraines[Title/Abstract] OR Migraine, Acute Confusional[Title/Abstract] OR Migraines, Acute Confusional[Title/Abstract] OR Status Migrainosus[Title/Abstract] OR Hemicrania Migraine[Title/Abstract] OR Hemicrania Migraines[Title/Abstract] OR Migraine, Hemicrania[Title/Abstract] OR Migraines, Hemicrania[Title/Abstract] OR Migraine Variant[Title/Abstract] OR Migraine Variants[Title/Abstract] OR Variant, Migraine[Title/Abstract] OR Variants, Migraine[Title/Abstract] OR Sick Headache[Title/Abstract] OR Headache, Sick[Title/Abstract] OR Headaches, Sick[Title/Abstract] OR Sick Headaches[Title/Abstract]))) OR migraine[Title/Abstract]) OR ((migraine[Title/Abstract]) AND attack*[Title/Abstract])	37957
6	Search "fremanezumab" [Supplementary Concept]	29
7	(((((Ajovy) OR fremanezumab[Title/Abstract]) OR Ajovy[Title/Abstract]) OR "fremanezumab" [Supplementary Concept])) OR TEV-48125[Title/Abstract]	145
8	Search ((((((("Migraine Disorders"[Mesh]) OR ((Disorder, Migraine[Title/Abstract] OR Disorders, Migraine[Title/Abstract] OR Migraine Disorder[Title/Abstract] OR Migraine[Title/Abstract] OR Migraines[Title/Abstract] OR Migraine Headache[Title/Abstract] OR Headache, Migraine[Title/Abstract] OR Headaches, Migraine[Title/Abstract] OR Migraine Headaches[Title/Abstract] OR Acute Confusional Migraine[Title/Abstract] OR Acute Confusional Migraines[Title/Abstract] OR Migraine, Acute Confusional[Title/Abstract] OR Migraines, Acute Confusional[Title/Abstract] OR Status Migrainosus[Title/Abstract] OR Hemicrania Migraine[Title/Abstract] OR Hemicrania Migraines[Title/Abstract] OR Migraine, Hemicrania[Title/Abstract] OR Migraines, Hemicrania[Title/Abstract] OR Migraine Variant[Title/Abstract] OR Migraine Variants[Title/Abstract] OR Variant, Migraine[Title/Abstract] OR Variants, Migraine[Title/Abstract] OR Sick Headache[Title/Abstract] OR Headache, Sick[Title/Abstract] OR Headaches, Sick[Title/Abstract] OR Sick Headaches[Title/Abstract]))) OR migraine[Title/Abstract]) OR ((migraine[Title/Abstract]) AND attack*[Title/Abstract])) AND (((Ajovy) OR fremanezumab[Title/Abstract]) OR Ajovy[Title/Abstract]) OR "fremanezumab" [Supplementary Concept])	119

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Ajovy w napadach migrenowych bólach głowy w bazie Embase (data wyszukiwania: 7.09.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp migraine/	60266

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
2	"migrain*".ab,kw,ti.	51712
3	(Disorder, Migraine or Disorders, Migraine or Migraine Disorder or Migraine or Migraines or Migraine Headache or Headache, Migraine or Headaches, Migraine or Migraine Headaches or Acute Confusional Migraine or Acute Confusional Migraines or Migraine, Acute Confusional or Migraines, Acute Confusional or Status Migrainosus or Hemicrania Migraine or Hemicrania Migraines or Migraine, Hemicrania or Migraines, Hemicrania or Migraine Variant or Migraine Variants or Variant, Migraine or Variants, Migraine or Sick Headache or Headache, Sick or Headaches, Sick or Sick Headaches).ab,kw,ti.	51032
4	1 or 2 or 3	67191
5	exp fremanezumab/	291
6	(fremanezumab or TEV-48125 or Ajovy).ab,kw,ti.	254
7	5 or 6	322
8	4 and 10	313

**Tabela 8. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Ajovy w napadowych migrenowych bólach głowy w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 7.09.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2372
#2	(migraine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6376
#3	#1 and #2	2372
#4	(fremanezumab*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#5	(ajovy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#6	(TEV-48125):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#7	#4 or #5 or #6	101
#8	#3 and #7	92

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Ajovy we wskazaniu bóle z odbicia w bazie Medline (data wyszukiwania: 7.09.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search (((((((((((drug induced headaches[Title/Abstract] OR medication overuse headache[Title/Abstract] OR medication overuse headaches[Title/Abstract] OR rebound headache [Title/Abstract] OR rebound headaches[Title/Abstract]))) OR "Headache Disorders, Secondary"[Mesh]) OR "Headache Disorders, Secondary"[Mesh]) OR ((Disorder, Secondary Headache[Title/Abstract] OR Disorders, Secondary Headache[Title/Abstract] OR Headache Disorder, Secondary[Title/Abstract] OR Secondary Headache Disorder[Title/Abstract] OR Secondary Headache Disorders[Title/Abstract] OR Analgesic Overuse Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Overuse[Title/Abstract] OR Headaches, Analgesic Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headache[Title/Abstract] OR Headache, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Headaches, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Overuse Headache, Medication[Title/Abstract] OR Overuse Headaches, Medication[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Rebound[Title/Abstract]))) OR (((Medication[Title/Abstract]) AND overuse[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]) OR ((rebound[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]) OR (((drug[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]))) AND (((("fremanezumab" [Supplementary Concept]) OR (TEV-48125[Title/Abstract] OR ajovy[Title/Abstract] OR fremanezumab[Title/Abstract] OR ajovy))))))	8
#7	Search (((((((((((drug induced headaches[Title/Abstract] OR medication overuse headache[Title/Abstract] OR medication overuse headaches[Title/Abstract] OR rebound headache [Title/Abstract] OR rebound headaches[Title/Abstract]))) OR "Headache Disorders, Secondary"[Mesh]) OR "Headache Disorders, Secondary"[Mesh]) OR ((Disorder, Secondary Headache[Title/Abstract] OR Disorders, Secondary Headache[Title/Abstract] OR Headache Disorder, Secondary[Title/Abstract] OR Secondary Headache Disorder[Title/Abstract] OR Secondary Headache Disorders[Title/Abstract] OR Analgesic Overuse Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Overuse[Title/Abstract] OR Headaches, Analgesic Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headache[Title/Abstract] OR Headache, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Headaches, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Overuse Headache, Medication[Title/Abstract] OR Overuse Headaches, Medication[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Rebound[Title/Abstract]))) OR (((Medication[Title/Abstract]) AND overuse[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]) OR ((rebound[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]) OR (((drug[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]))) AND (((("fremanezumab" [Supplementary Concept]) OR (TEV-48125[Title/Abstract] OR ajovy[Title/Abstract] OR fremanezumab[Title/Abstract] OR ajovy))))))	6709

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	Headaches, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Overuse Headache, Medication[Title/Abstract] OR Overuse Headaches, Medication[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Rebound[Title/Abstract])) OR (((Medication[Title/Abstract]) AND overuse[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract])) OR ((rebound[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract])) OR (((drug[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]))	
#6	Search ((drug[Title/Abstract]) AND induced[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]	848
#5	Search (rebound[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]	256
#4	Search ((Medication[Title/Abstract]) AND overuse[Title/Abstract]) AND headache*[Title/Abstract]	1136
#3	Search (Disorder, Secondary Headache[Title/Abstract] OR Disorders, Secondary Headache[Title/Abstract] OR Headache Disorder, Secondary[Title/Abstract] OR Secondary Headache Disorder[Title/Abstract] OR Secondary Headache Disorders[Title/Abstract] OR Analgesic Overuse Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Overuse[Title/Abstract] OR Headaches, Analgesic Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headache[Title/Abstract] OR Headache, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Headaches, Medication Overuse[Title/Abstract] OR Medication Overuse Headaches[Title/Abstract] OR Overuse Headache, Medication[Title/Abstract] OR Overuse Headaches, Medication[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headache[Title/Abstract] OR Analgesic Rebound Headaches[Title/Abstract] OR Headache, Analgesic Rebound[Title/Abstract])	3553
#2	Search "Headache Disorders, Secondary"[Mesh]	2752
#1	Search (drug induced headaches[Title/Abstract] OR medication overuse headache[Title/Abstract] OR medication overuse headaches[Title/Abstract] OR rebound headache [Title/Abstract] OR rebound headaches[Title/Abstract])	884

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Ajovy we wskazaniu bóle z odbicia w bazie Embase (data wyszukiwania: 7.09.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp drug induced headache/	18946
2	(drug induced headaches or medication overuse headache or medication overuse headaches or rebound headache or rebound headaches).ab,kw,ti.	1631
3	drug.ab,kw,ti.	1569847
4	induced.ab,kw,ti.	2627721
5	"headache*".ab,kw,ti.	127036
6	3 and 4 and 5	1594
7	rebound.ab,kw,ti.	18670
8	"headache*".ab,kw,ti.	127036
9	7 and 8	438
10	medication.ab,kw,ti.	333237
11	overuse.ab,kw,ti.	14463
12	"headache*".ab,kw,ti.	127036
13	10 and 11 and 12	2191
14	6 or 9 or 13	4066
15	(Disorder, Secondary Headache or Disorders, Secondary Headache or Headache Disorder, Secondary or Secondary Headache Disorder or Secondary Headache Disorders or Analgesic Overuse Headache or Analgesic Overuse Headaches or Headache, Analgesic Overuse or Headaches, Analgesic Overuse or Medication Overuse Headache or Headache, Medication Overuse or Headaches, Medication Overuse or Medication Overuse Headaches or Overuse Headache, Medication or Overuse Headaches, Medication or Analgesic Rebound Headache or Analgesic Rebound Headaches or Headache, Analgesic Rebound).ab,kw,ti.	1717

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
16	1 or 2 or 14	21644
17	15 or 16	21802
18	(fremanezumab or TEV-48125 or Ajovy).ab,kw,ti.	254
19	exp fremanezumab/	291
20	18 or 19	322
21	17 and 20	33

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych dot. produktu leczniczego Ajovy we wskazaniu bóle z odbicia w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 7.09.2019)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Headache Disorders, Secondary] explode all trees	251
#2	(drug induced headaches or medication overuse headache or medication overuse headaches or rebound headache or rebound headaches):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5950
#3	(drug):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	578936
#4	(induced):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	126221
#5	(headache*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30378
#6	#3 and #4 and #5	5732
#7	(rebound):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2496
#8	#7 and #5	137
#9	(medication):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	198043
#10	(overuse):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	901
#11	#9 and #10 and #5	211
#12	#1 or #2 or #6 or #8 or #11	6152
#13	(fremanezumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#14	(TEV-48125):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	42
#15	(ajovy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	#13 or #14 or #15	101
#17	#12 and #16	10

## 10.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania do przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania produktu Ajovy w analizowanych wskazaniach

