



# Erenumab (Aimovig<sup>®</sup>) w profilaktyce migreny przewlekłej

Analiza kliniczna

Warszawa, 2019

## Autorzy

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

## Wkład pracy

[REDACTED] - koncepcja raportu, wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED] - wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa i ilościowa;

[REDACTED] - koncepcja raportu, kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków;

Maciej Niewada - kontrola wszystkich etapów.

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Novartis Pharmaceuticals. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

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

## Zamawiający

Novartis Pharmaceuticals  
Market Access Department  
Novartis Poland sp. z o.o.  
Marynarska 15  
02-674 Warszawa  
Poland

# Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów .....	4
Streszczenie .....	5
<b>1 Analiza problemu decyzyjnego.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Cel analizy.....</b>	<b>10</b>
<b>3 Metodyka .....</b>	<b>12</b>
3.1 Strategia wyszukiwania badań .....	12
3.2 Kryteria kwalifikacji badań .....	13
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	15
3.5 Metody syntezy danych .....	17
<b>4 Wyniki.....</b>	<b>18</b>
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych.....	18
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych .....	21
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy .....	24
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy.....	24
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań .....	32
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	37
4.2.1.4 Opis populacji .....	38
4.2.1.5 Opis punktów końcowych.....	48
4.2.1.6 Heterogeniczność badań .....	50
4.2.2 Analiza skuteczności.....	52
4.2.2.1 Skuteczność erenumabu w porównaniu z placebo.....	52
4.2.2.1.1 Faza podwójnie zaślepiąca .....	52
4.2.2.1.2 Faza przedłużona.....	70
4.2.3 Analiza bezpieczeństwa.....	75
4.2.3.1 Bezpieczeństwo erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej.....	75
4.2.3.1.1 Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	75
4.2.3.1.2 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane.....	76
4.2.3.1.3 Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane .....	80
4.2.3.1.4 Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane .....	81
4.2.3.1.5 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych .....	84
4.2.3.1.6 Zgon.....	85
4.2.3.2 Bezpieczeństwo erenumabu w porównaniu z placebo w subpopulacjach.....	85
4.2.3.2.1 Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.....	85
4.2.3.2.2 Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane .....	89
4.2.3.2.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych .....	92

4.2.3.2.4	Zgon .....	95
4.3	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL .....	96
4.4	Analiza efektywności praktycznej .....	96
<b>5</b>	<b>Ograniczenia.....</b>	<b>97</b>
<b>6</b>	<b>Dyskusja .....</b>	<b>99</b>
6.1	Dostępne dane i zastosowane metody .....	99
6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych .....	101
6.2.1	Skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w populacji ogólnej .....	101
6.2.1.1	Skuteczność.....	101
6.2.1.2	Bezpieczeństwo .....	103
6.2.2	Skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w subpopulacjach.....	105
6.2.2.1	Skuteczność.....	105
6.2.2.2	Bezpieczeństwo .....	108
6.2.3	Podsumowanie .....	110
6.3	Wyniki innych analiz .....	114
6.3.1	Metaanalizy i przeglądy systematyczne.....	114
6.3.2	Inne .....	114
<b>7</b>	<b>Wnioski.....</b>	<b>117</b>
<b>8</b>	<b>Aneks.....</b>	<b>118</b>
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych .....	118
8.2	Aktualizacja strategii wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych.....	120
8.3	Skala AMSTAR.....	122
8.4	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane .....	124
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych .....	126
8.6	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych.....	127
8.7	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych .....	128
8.8	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych.....	129
8.9	Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy .....	130
8.10	Analiza bezpieczeństwa - wykresy metaanaliz .....	131
8.10.1	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane .....	131
8.10.2	Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane.....	135
8.11	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej .....	137
	<b>Spis rycin .....</b>	<b>138</b>
	<b>Spis tabel .....</b>	<b>142</b>
	<b>Bibliografia .....</b>	<b>146</b>

## Wykaz skrótów i akronimów

<b>95%CI</b>	95% przedział ufności, (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>bd</b>	Brak danych
<b>CGRP</b>	Peptyd związany z genem kalcytoniny (ang. <i>calcitonin gene-related peptide</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i> )
<b>CM</b>	Migrena przewlekła (ang. <i>chronic migraine</i> )
<b>DALY</b>	Wskaźnik lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i> )
<b>EM</b>	Migrena epizodyczna (ang. <i>episodic migraine</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HR</b>	Iloraz ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i> )
<b>HTA</b>	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
<b>ICHD-I</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja I (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders</i> )
<b>ICHD-II</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja II (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders II</i> )
<b>ICHD-III</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja III (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders III</i> )
<b>ICHD-III beta</b>	Międzynarodowa Klasyfikacja Bólów Głowy, wersja III beta (ang. <i>The International Classification of Headache Disorders III beta</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i> )
<b>LHH</b>	Prawdopodobieństwo otrzymania pomocy lub szkody (ang. <i>likelihood of being helped or harmed</i> )
<b>MD</b>	Średnia różnic (ang. <i>mean difference</i> )
<b>n. d.</b>	Nie dotyczy
<b>NICE</b>	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
<b>NLPZ</b>	Niesteroidowy lek przeciwzapalny
<b>NNH</b>	Liczba pacjentów, których poddanie danej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to harm</i> )
<b>NNT</b>	Liczba pacjentów, których trzeba poddać danej interwencji przez określony czas aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>number needed to treat</i> )
<b>OR</b>	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i> )
<b>PICO(S)</b>	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )

# Streszczenie

## Tło kliniczne

Migrena to powtarzający się, najczęściej jednostronny, pulsujący ból głowy o średnim lub wysokim nasileniu z towarzyszącymi objawami takimi jak nudności, wymioty czy światłowstręt. Ze względu na częstotliwość ataków migrenę można podzielić na epizodyczną oraz przewlekłą. Migrena przewlekła charakteryzuje się występowaniem bólu głowy co najmniej 15 dni w miesiącu przez dłużej niż trzy miesiące, a ponadto co najmniej 8 dni z bólem w miesiącu musi charakteryzować się migrenowym bólem głowy.

Szacuje się, że migrena występuje średnio u 11,6% populacji światowej oraz średnio u 11,4% populacji europejskiej. Migrena dotyka kobiety niemal dwukrotnie częściej - występuje u 13,8% badanych kobiet w porównaniu do 6,9% mężczyzn. Migrena występuje częściej na terenach zurbanizowanych (11,2%) niż na terenach wiejskich (8,4%). Chorobowość i zapadalność migreny przewlekłej jest trudna do oszacowania z uwagi na różnice w metodyce i wykorzystywanej wersji wytycznych ICHD na przestrzeni lat. Według różnych szacunków migrena przewlekła występuje nawet u 5,1% populacji ogólnej. Jednak najczęściej występujące wartości zawierają się w przedziale od 0,9% do 2,1% populacji.

Pacjenci z migreną mają ponad dwukrotnie większe ryzyko rozwoju depresji (OR = 2,2; 95% CI: 2,0; 2,3). Ryzyko rozwoju depresji zwiększa się wraz ze wzrostem liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu. Depresja występuje u 11% pacjentów z przewlekłą migreną. Szansa wystąpienia depresji w tej grupie pacjentów jest ponad 6 krotnie wyższa w porównaniu do osób bez migreny (OR = 6,4; 95% CI: 4,4; 9,3).

Migrena w większości przypadków jest schorzeniem przewlekłym. Występuje ze zmienną częstotliwością przez większość życia. Nie zagraża ona życiu pacjentów, jednak znacznie obniża jakość ich życia.

Erenumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem peptydu związanego z genem kalcytoniny (CGRP). Jest on zlokalizowany w miejscach istotnych dla patofizjologii migreny. Erenumab silnie i swoiście konkuruje o wiązanie z CGRP oraz hamuje jego aktywność w receptorze CGRP.

## Cel opracowania

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją u pacjentów, którzy przeszli co najmniej dwie linie wcześniejszego leczenia profilaktycznego.

## Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów. W uzasadnionych przypadkach kwalifikowano również abstrakty konferencyjne. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie

jakościowej, a następnie ilościowej. W analizie bezpieczeństwa przeprowadzono metaanalizę w programie Review Manager 5.3.

### **Wyniki przeglądu badań wtórnych**

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w porównaniu z komparatorem nie zidentyfikowano badań w całości spełniających kryteria włączenia. Wobec powyższego rozszerzono te kryteria o badania odnoszące się do profilaktycznego leczenia migreny erenumabem. W wyniku przeglądu odnaleziono jedno badanie wtórne (Lattanzi 2019) spełniające rozszerzone kryteria włączenia. Włączone badanie Lattanzi 2019 było przeglądem systematycznym z metaanalizą oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny. Wysokiej jakości metaanaliza danych (wg skali AMSTAR) wykazała, że terapia erenumabem jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem profilaktycznym u dorosłych pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą.

### **Wyniki przeglądu badań pierwotnych**

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej - Tepper 2017, w którym komparatorem było placebo. W ramach badania przeprowadzono również analizę skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych zawartą w publikacji Ashina 2018a. Pacjenci, którzy ukończyli badanie Tepper 2017 mogli wziąć udział w 52-tygodniowej otwartej fazie przedłużonej, której wyniki opublikowano w abstrakcie konferencyjnym (Tepper 2018a). Wyniki fazy przedłużonej również zostały poddane analizie w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych i przedstawione w ramach abstraktu konferencyjnego Ashina 2018b. Ponadto do analizy włączono abstrakt konferencyjny Tepper 2018b, w którym przedstawiono ocenę skuteczności erenumabu w subpopulacji pacjentów z badania STRIVE z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi.

W ramach analizy bezpieczeństwa dodatkowo uwzględniono cztery wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania dotyczące porównania erenumabu z placebo w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej: STRIVE (w tym publikacja z wynikami w subpopulacjach, Goadsby 2019), ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016. Przeprowadzono ocenę bezpieczeństwa stosowania erenumabu na podstawie badania Tepper 2017 oraz na podstawie metaanalizy wszystkich włączonych badań randomizowanych. W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono wyniki fazy przedłużonej z badania Sun 2016 (Ashina 2019), które również włączono do analizy bezpieczeństwa.

Wyniki badania Tepper 2017 wskazują na znamienne przewagę erenumabu nad placebo pod względem pierwszorzędowego punktu końcowego: średniej zmiany liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy. Stosowanie erenumabu zmniejszyło średnią liczbę dni, w których występował migrenowy ból głowy o średnio 6,6 (SD = 5,5) dnia w obydwu grupach (erenumab 70 mg oraz 140 mg), w porównaniu do 4,2 (SD = 6,7) dnia (MD = -2,5; 95% CI: -3,5; -1,4;  $p < 0,0001$ ) w grupie placebo. W analizie subpopulacji również wykazano istotną ( $p < 0,001$ ) przewagę erenumabu nad placebo w podgrupach, które przeszły co najmniej jedną, dwie lub trzy wcześniejsze linie nieskutecznej terapii profilaktycznej. Wyniki fazy przedłużonej wskazują na pogłębiającą się skuteczność erenumabu wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacji, która przeszła co najmniej jedną linię wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego.

W badaniu Tepper 2017 wykazano przewagę erenumabu nad placebo również pod względem drugorzędowych punktów końcowych: odsetka pacjentów, u których odnotowano co najmniej 50% redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy, średniej zmiany liczby dni, w których chory przyjmował specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe oraz średniej zmiany miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.

Co najmniej 50% redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy osiągnięto u 40% oraz 41% pacjentów stosujących erenumab odpowiednio w dawce 70 mg oraz 140 mg. Różnice względem grupy placebo, w której 23% pacjentów osiągnęło 50% redukcję, były istotne statystycznie (odpowiednio: OR = 2,2; 95% CI: 1,5; 3,3;  $p = 0,0001$  oraz OR = 2,3; 95% CI: 1,6; 3,5;  $p = 0,0001$ ). Na koniec fazy przedłużonej odnotowano dalszą poprawę - co najmniej 50% redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy raportowało 53% chorych przyjmujących erenumab w dawce 70 mg oraz 67% w grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg. W ramach analizy przeprowadzonej w subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych wykazano istotną statystycznie różnicę w odsetku pacjentów, którzy osiągnęli 50% redukcję dni z migrenowym bólem głowy w podgrupach, które stosowały jedną, dwie lub trzy wcześniejsze terapie profilaktyczne.

Wyniki z badania Tepper 2017 wskazują na istotną ( $p < 0,001$ ) przewagę erenumabu nad placebo w redukcji średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne leki przeciwbólowe zarówno w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg, w której zaobserwowano średnio o 3,5 (SD = 4,1) dnia mniej, jak i w grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg, gdzie odnotowano o 4,1 (SD = 4,1) dnia mniej w porównaniu do grupy placebo, w której osiągnięto redukcję średnio o 1,6 (SD = 3,5) dnia. Wyniki fazy przedłużonej wykazały dalszą redukcję liczby dni, w których pacjenci przyjmowali specyficzne migrenowo leki przeciwbólowe w populacji ogólnej: średnio 5,1 oraz 5,0 dni mniej odpowiednio w grupach przyjmujących erenumab w dawce 70 oraz 140 mg.

Średnia redukcja liczby godzin w miesiącu z bólem głowy w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg wyniosła średnio 65 godzin (SD = 95) i nie różniła się istotnie ( $p = 0,2833$ ) względem grupy placebo, w której redukcja wyniosła średnio 55 godzin (SD = 96), natomiast znamienne różnicę względem placebo ( $p = 0,0296$ ) zaobserwowano w grupie pacjentów, którzy przyjmowali erenumab w dawce 140 mg, w której odnotowano średnią redukcję wynoszącą 75 godzin (SD = 94). Powyższy punkt końcowy nie był uwzględniony w analizie subpopulacji, ani w fazie przedłużonej badania.

W analizie subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych wykazano, że redukcja średniej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy i średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował leki przeciwmigrenowe była podobna u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi oraz u pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie. W powyższych subpopulacjach podobny był również odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy. Ponadto, w obydwu subpopulacjach obserwowano wyniki istotnie lepsze w porównaniu do placebo.

Analiza bezpieczeństwa wykazała iż, profil bezpieczeństwa erenumabu jest podobny do profilu bezpieczeństwa placebo. Powyższa zależność występuje również w subpopulacji uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych.

W ramach analizy bezpieczeństwa w populacji ogólnej wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego nie różniła się istotnie między erenumabem a placebo. Dane dla poważnych zdarzeń niepożądanych pozwoliły stwierdzić brak istotnej różnicy w szansie wystąpienia takich zdarzeń w porównaniu erenumabu i placebo. Natomiast w ramach analizy bezpieczeństwa w subpopulacjach wykazano, że szansa na wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego jest znamienne wyższa w subpopulacjach, które przeszły co najmniej dwie lub trzy wcześniejsze linie terapii profilaktycznej w grupie erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo. Różnice w pozostałych subpopulacjach nie są istotne statystycznie. W przypadku występowania poważnych zdarzeń niepożądanych w żadnej subpopulacji nie wykazano istotnych różnic między erenumabem a placebo.

Nie wykazano znamienych różnic między grupami erenumabu, a placebo w odsetkach pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych, zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacjach.

We włączonych do badań populacjach nie odnotowano żadnego zgonu.

Wśród najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych występujących w badaniu Tepper 2017 odnotowano różnicę w występowaniu zaparć oraz zapalenia nosogardła. Zapalenie nosogardła występowało istotnie rzadziej, a zaparcia istotnie częściej w grupie erenumabu. W metaanalizie wszystkich badań zaobserwowano różnicę w występowaniu reakcji w miejscu wstrzyknięcia, którą



raportowano znamienne częściej w grupie erenumabu. Pod względem pozostałych najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych nie odnotowano żadnych istotnych różnic.

## Wyniki innych analiz

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Vo 2018, której celem było oszacowanie korzyści i ryzyka płynących z leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej oraz epizodycznej za pomocą erenumabu oraz innych aktualnie stosowanych terapii. Ocena korzyści i ryzyka została przeprowadzona na podstawie prawdopodobieństwa otrzymania pomocy lub szkody (ang. *likelihood of being helped or harmed*, LHH) w wyniku stosowanej interwencji. LHH pozwala na względną ocenę korzyści i ryzyka, a wartość większa od 1 oznacza, że korzyści ze stosowania danej interwencji są większe niż ryzyko tj. uzyskanie pozytywnego efektu jest bardziej prawdopodobne niż wywołanie negatywnych skutków. W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej LHH osiągnęło wysokie wartości zarówno w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg jak i 140 mg - odpowiednio 143 oraz 42, które wskazują na bardzo wysoki stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania erenumabu w porównaniu z placebo. Stosując erenumab prawdopodobieństwo ograniczenia liczby dni z migreną o ponad połowę jest 143-krotnie oraz 42-krotnie wyższe niż ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych odpowiednio w dawce erenumabu 70 mg oraz 140 mg. W przypadku topiramatu ocenianego w dwóch badaniach oraz toksyny botulinowej A wartość LHH wyniosła odpowiednio 2, 3, oraz 4.

## Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż erenumab stosowany u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą wykazuje skuteczność znamienne większą niż placebo w niemal każdym ocenianym punkcie końcowym, a długoterminowe stosowanie erenumabu wiązało się pogłębieniem pozytywnych efektów działania erenumabu.

Analiza skuteczności w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych wykazała, że pacjenci którzy przeszli co najmniej jedną, dwie lub trzy wcześniejsze linie nieskutecznego leczenia profilaktycznego uzyskują korzyść znamienne wyższą niż pacjenci przyjmujący placebo.

Analiza skuteczności w subpopulacji uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych wykazała podobną skuteczność erenumabu wśród pacjentów u których występują powyższe zaburzenia w porównaniu do pacjentów, którzy nie mają tych zaburzeń w wywiadzie. Obie subpopulacje uzyskują korzyść znamienne wyższą niż pacjenci przyjmujący placebo.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia erenumabem jest bezpieczna dla pacjenta i wykazuje pozytywny stosunek osiąganych korzyści do ryzyka stosowania, a profil bezpieczeństwa erenumabu jest podobny do profilu bezpieczeństwa placebo. Odnalezione oszacowanie korzyści i ryzyka wskazuje na znacznie wyższy stosunek osiąganych korzyści do ryzyka wynikający ze stosowania erenumabu zamiast placebo w porównaniu do innych stosowanych metod leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.

Terapia erenumabem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją, którzy przeszli wcześniejsze, nieskuteczne leczenie profilaktyczne i zapewni dostęp do dalszej, skutecznej terapii dla chorych, dla których standardowe schematy terapeutyczne okazały się niewystarczające.

# 1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument: Analiza problemu decyzyjnego. (APD)

## 2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych na dzień złożenia wniosku kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym. Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

**Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.**

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną definicję ICHD (ICHD-III, ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i> ) ze współwystępującą depresją, w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego
Interwencja (I)	Erenumab w dawce 140 mg podawany co 4 tygodnie zgodnie z ChPL Aimovig®*
Komparator (C)	Placebo tj. brak leczenia przyczynowego (sytuacja wykorzystania dostępnych opcji leczenia profilaktycznego)
Efekty zdrowotne (O)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmiana liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,</li> <li>• odsetek pacjentów z minimum 50% redukcją liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,</li> <li>• zmiana liczby dni, w których pacjenci wymagali leczenia farmakologicznego,</li> <li>• zmiana sumy liczby godzin z bólem głowy w miesiącu,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania randomizowane z grupą kontrolną,</li> <li>• badania wtórne,</li> <li>• w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne.</li> </ul> Oraz w ocenie skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>• badania obserwacyjne.</li> </ul>

\* dla pełnej oceny skuteczności erenumabu w dawce 140 mg co 4 tygodnie, zostaną również przedstawione wyniki dla dawki 70 mg co 4 tygodnie

Analizowaną technologią wnioskowaną jest zastosowanie produktu leczniczego Aimovig® w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Aimovig® w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w trzeciej lub dalszej linii leczenia profilaktycznego rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III). Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest węższe od wskazania zawartego w ChPL Aimovig® tj. profilaktyka migreny u osób dorosłych, u których występują przynajmniej 4 dni z migreną w miesiącu. (ChPL Aimovig®) Szczegółowe informacje dotyczące preparatu Aimovig® (tj. mechanizm działania, dawkowanie, sposób podania, przeciwwskazania, działania niepożądane) przedstawiono w dokumencie Analiza Problemu Decyzyjnego (APD).

Wyboru komparatora dla analizowanej terapii dokonano w oparciu o aktualną sytuację refundacyjną w Polsce, stosowaną w Polsce praktykę kliniczną oraz krajowe i światowe wytyczne postępowania klinicznego. Szersze uzasadnienie doboru komparatora zawarto w APD.

Punktami końcowymi ocenianymi w analizie klinicznej są efekty stosowania terapii erenumabem w profilaktyce migreny przewlekłej w tym:

- średnia zmiana liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,
- odsetek pacjentów z minimum 50% redukcją liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,
- zmiana liczby dni, w których pacjenci wymagali leczenia farmakologicznego,
- zmiana sumarycznej liczby godzin z bólem głowy w miesiącu,
- bezpieczeństwo terapii.

## 3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej (rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym) ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia.

### 3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym:

- MEDLINE (PubMed): do 23.11.2018,
- EMBASE (Embase.com): do 23.11.2018,
- Cochrane Library: do 23.11.2018.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeглядów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym:
  - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
  - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
  - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
  - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
  - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez jednego badacza (■■■■), a następnie sprawdzona przez drugiego (■■■■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■■■■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi

etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (██████████).

W dniu 08.10.2019 przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne dotyczące przedmiotu niniejszego przeglądu systematycznego we wszystkich powyższych źródłach. Strategie wyszukiwania aktualizacyjnego zostały przedstawione w aneksie 8.2.

### **3.2 Kryteria kwalifikacji badań**

Badania włączano do analizy końcowej przeglądu systematycznego piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Do przeglądu badań wtórnych włączano przeglądy systematyczne (pod warunkiem, iż miały sprecyzowane pytanie kliniczne, zdefiniowane źródła danych, strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, podane kryteria włączenia i wykluczenia publikacji, krytyczną ocenę wyników i ich syntezę) oraz raporty HTA, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją, w trzeciej lub dalszej linii leczenia, rozpoznanej na podstawie aktualnych kryteriów ICHD (ICHD-III) tj. ból głowy występujący co najmniej 15 dni w miesiącu, w tym co najmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli pacjenci z prawidłowo rozpoznaną migreną przewlekłą w oparciu o aktualną definicję ICHD (ICHD-III, ang. <i>International Classification of Headache Disorders</i> ) ze współwystępującą depresją w przypadku braku skuteczności co najmniej dwóch linii leczenia profilaktycznego	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Terapia erenumabem w dawkowaniu zgodnym z ChPL Aimovig®	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Placebo tj. brak leczenia przyczynowego (sytuacja wykorzystania dostępnych opcji leczenia profilaktycznego)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> <li>Średnia zmiana liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,</li> <li>odsetek pacjentów z minimum 50% redukcją liczby dni z bólem migrenowym w miesiącu,</li> <li>zmiana liczby dni, w których pacjenci wymagali leczenia farmakologicznego,</li> <li>zmiana sumarycznej liczby godzin z bólem głowy w miesiącu,</li> <li>bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prospektywne, kontrolowane, badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>badania kohortowe,</li> <li>badania obserwacyjne,</li> <li>badania jednoramienne,</li> <li>w uzasadnionych przypadkach abstrakty konferencyjne.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Opisy przypadków, serie przypadków,</li> <li>artykuły przeglądowe i poglądowne.</li> </ul>
Stan publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Badania opublikowane w formie pełnotekstowej,</li> <li>w uzasadnionych przypadkach doniesienie konferencyjne itp.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Raporty badań klinicznych,</li> <li>listy do redakcji.</li> </ul>
Inne kryteria	Publikacje w języku angielskim i polskim.	Publikacje w innych językach niż angielski i polski.

### 3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

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

### 3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopień w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (Aneks 8.3) opisanej w podręczniku *Cochrane Handbook*.

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytucznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).



Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT).
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

### 3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano iloraz szans (ang. *odds ratio*, *OR*) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, *RD*). W odniesieniu do zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) w analizie skuteczności przedstawiano wyniki opublikowane w postaci ilorazu ryzyka (ang. *hazard ratio*, *HR*), wraz z 95% przedziałem ufności (95% *CI*). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, *MD*) obliczano na podstawie dostępnych danych.

W sytuacji, gdy dany punkt końcowy był oceniany w więcej niż jednym badaniu klinicznym, przeprowadzano metaanalizę skuteczności lub bezpieczeństwa zgodnie z zaleceniami QUOROM. Z założenia stosowano model z efektami stałymi (ang. *fixed effect*). W sytuacji, gdy porównywane badania charakteryzowałyby się dużą heterogenicznością ( $I^2 > 50\%$ ), stosowano model z efektami losowymi (ang. *random effect*). Niejednorodność  $I^2 > 75\%$  świadczy o bardzo dużej heterogeniczności, wynik takiej analizy należy interpretować z zachowaniem szczególnej ostrożności. Do analizy wykorzystywano programy Review Manager wersja 5.3 oraz Microsoft Excel 2016.

## 4 Wyniki

### 4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

W wyniku systematycznego wyszukiwania opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją w porównaniu z komparatorem nie zidentyfikowano badań w całości spełniających kryteria włączenia. Wobec powyższego rozszerzono te kryteria o badania odnoszące się do profilaktycznego leczenia migreny erenumabem. W wyniku przeglądu odnaleziono jedno badanie wtórne (Lattanzi 2019) spełniające rozszerzone kryteria włączenia.

Włączone badanie Lattanzi 2019 było przeglądem systematycznym z metaanalizą oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny.

Jakość odnalezionego przeglądu systematycznego oceniono za pomocą skali AMSTAR, w której uwzględniane są takie cechy badań wtórnych jak: zaprojektowanie badania *a priori*, metoda selekcji oraz ekstrakcji badań, przeszukane bazy danych i inne źródła danych, ocena jakości badań włączonych do przeglądu, ocena błędu publikacji, konflikt interesów (szczegółowe kryteria oceny jakości badań przedstawiono w aneksie 8.3). Maksymalna nota sumaryczna możliwa do uzyskania wynosi 11 punktów, przy czym wynik < 5 pkt. charakteryzuje badania o niskiej jakości, 5-8 pkt. przegląd o umiarkowanej jakości, a ≥ 9 pkt. przegląd o wysokiej jakości. Zakwalifikowane opracowanie wtórne charakteryzowało się wysoką jakością i otrzymało 9 pkt w skali AMSTAR (Tab. 4).

Wysokiej jakości metaanaliza danych (wg skali AMSTAR) wykazała, że terapia erenumabem jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem profilaktycznym u dorosłych pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą. Charakterystykę zidentyfikowanego przeglądu systematycznego wraz z kluczowymi wynikami i wnioskami przedstawiono w Tab. 5 Tab. 6.

Zakwalifikowane badanie wtórne zestawiono w aneksie 8.5, natomiast wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia w aneksie 8.6.

Tab. 4. Ocena jakości włączonych badań wtórnych wg skali AMSTAR. (AMSTAR)

Pytanie	Lattanzi 2019
1. Czy badanie zaprojektowano a priori?	Nie
2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?	Tak
3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?	Tak
4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?	Tak
5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?	Nie
6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Tak
7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?	Tak
8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?	Tak
9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?	Tak
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencji publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i> )?	Tak
11. Czy uwzględniono konflikt interesów?	Tak
<b>Podsumowanie wyników</b>	9/11
<p>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</p> <p>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</p>	

Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego o pracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktycznym leczeniu migreny.

Badanie wtórne	Metodyka	Kryteria selekcji badań	Kluczowe wyniki i wnioski	Ocena jakości badania wg skali AMSTAR
<p>Lattanzi 2019 Źródło finansowania: Brak</p>	<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny <b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa <b>Przeszukane bazy danych (czas wyszukiwania):</b> PubMed, Cochrane, Clinical Trials (koniec października 2018)</p>	<p><b>Populacja:</b> dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> roku życia) z migreną epizodyczną lub przewlekłą w wywiadzie zdiagnozowaną zgodnie z kryteriami ICHD (wersja II lub III beta) <b>Porównane interwencje:</b> erenumab w porównaniu z brakiem leczenia (placebo) <b>Punkty końcowe:</b> Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy, średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy), odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej, zmiana w wynikach kwestionariusza MPFID w domach dotyczących codziennej aktywności i aktywności fizycznej, bezpieczeństwo terapii <b>Metodyka badań:</b> randomizowane, pojedynczo lub podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo próby kliniczne z grupami równoległymi (erenumab i placebo)</p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 wielośrodkowych badań RCT, w których udział wzięto od 246 do 955 osób <b>Kluczowe wyniki:</b> Analiza wykazała, że erenumab podawany w miesięcznej dawce 70 mg i 140 mg wiąże się ze znacznym zmniejszeniem średniej liczby dni z migreną w miesiącu i średniej liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe. Nie odnotowano różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz częstości odstawienia leku w wyniku <b>Wnioski:</b> Terapia erenumabem jest skutecznym i dobrze tolerowanym leczeniem profilaktycznym u dorosłych pacjentów z migreną epizodyczną i przewlekłą</p>	<p>9/11 pkt. Przegląd wysokiej jakości</p>

## 4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby ([REDACTED]). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby ([REDACTED]).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przeprowadzonego dnia 23.11.2018 oraz 08.10.2019 przedstawiono odpowiednio na Ryc. 1 oraz Ryc. 2.

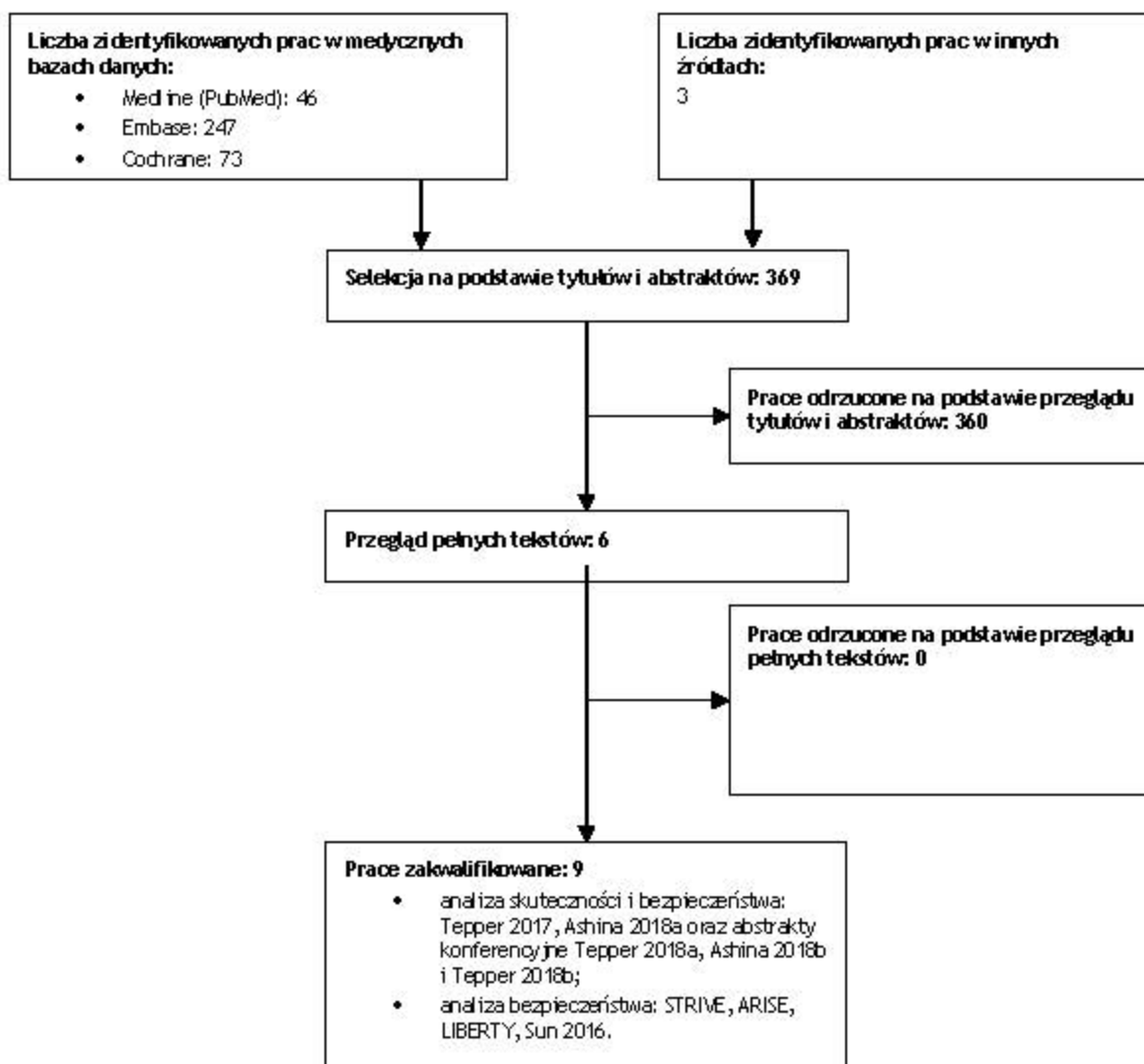
W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego dnia 23.11.2018 oraz aktualizacji przeglądu systematycznego przeprowadzonego dnia 08.10.2019 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej jedno badanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej przedstawione w publikacji Tepper 2017. Dodatkowo odnaleziono publikację Ashina 2018a, w której przedstawiono wyniki badania Tepper 2017 w subpopulacjach pacjentów, uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej. Ponadto odnaleziono trzy publikacje w formie abstraktów konferencyjnych: Tepper 2018a, Ashina 2018b oraz Tepper 2018b. Publikacja Tepper 2018a dotyczyła fazy przedłużonej badania Tepper 2017; publikacja Ashina 2018b dotyczyła wyników fazy przedłużonej w subpopulacji opisanej w publikacji Ashina 2018a. Abstrakt Tepper 2018b zawierał dodatkowe wyniki z badania STRIVE, dotyczące skuteczności erenumabu wśród pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi.

Przedstawione w analizie skuteczności wyniki pochodzą z powyższych publikacji pełnotekstowych lub abstraktów konferencyjnych. Jeżeli istniała taka możliwość wyniki zostały uzupełnione na podstawie raportu EMA lub strony ClinicalTrials.gov.

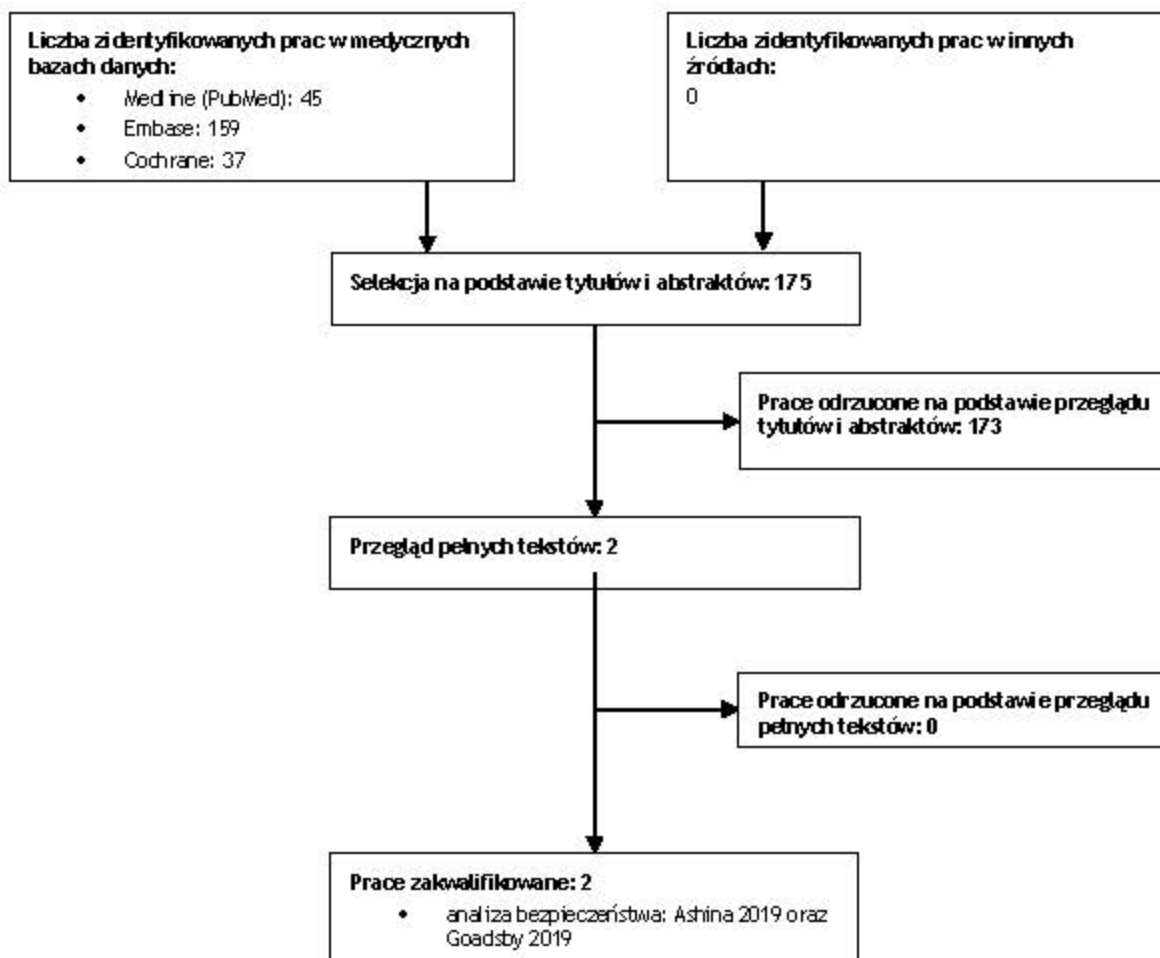
Ponadto w ramach analizy bezpieczeństwa włączono cztery badania dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej: STRIVE (w tym publikacja z wynikami w subpopulacjach, Goadsby 2019), ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016. W ramach przeprowadzonej aktualizacji wyszukiwania odnaleziono wyniki fazy przedłużonej z badania Sun 2016 (Ashina 2019), które również włączono do analizy bezpieczeństwa.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.7, natomiast badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.8.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją (PRISMA) - przegląd systematyczny z dnia 23.11.2018.



Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 08.10.2019.





## 4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

### 4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do analizy klinicznej włączono jedno wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy dotyczące leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej, którego wyniki zostały opisane w publikacji Tepper 2017 (identyfikator ClinicalTrials.gov: NCT02066415). We włączonym badaniu komparatorem dla erenumabu było placebo. Populację włączoną do analizy skuteczności i bezpieczeństwa stanowiło 667 pacjentów randomizowanych do trzech grup: erenumab 70 mg (N = 191), erenumab 140 mg (N = 190) oraz placebo (N = 286).

Badanie było podzielone na cztery etapy:

- wstępne badanie przesiewowe trwające maksymalnie trzy tygodnie,
- fazę podstawową trwającą cztery tygodnie, podczas której określano początkowy stan pacjentów włączonych do badania,
- dwunastotygodniową fazę podwójnie zaślepioną, podczas której pacjenci przyjmowali badaną interwencję lub placebo,
- dwunastotygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa stosowanej interwencji lub placebo.

Podczas fazy podwójnie zaślepionej pacjenci w każdej grupie trzykrotnie przyjmowali dwa wstrzyknięcia podskórne: pierwszego dnia badania, w czwartym oraz w ósmym tygodniu badania. Dodatkowo pacjenci byli zobligowani do prowadzenia elektronicznego dziennika, w którym odnotowywali wszystkie przypadki bólu głowy wraz ze szczegółami takimi jak występowanie aury, napięcie i czas trwania bólu czy wykorzystane środki przeciwbólowe oraz przypadki działań niepożądanych. Na podstawie danych z dziennika oceniano przebieg i skuteczność leczenia.

Do niniejszej analizy włączono wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi pochodzące z badania STRIVE. Powyższe wyniki zostały przedstawione w postaci abstraktu oraz posteru konferencyjnego Tepper 2018b. Historia depresji i/lub zaburzeń lękowych występowała w wywiadzie u 193 z 955 pacjentów (20%) biorących udział w badaniu STRIVE. Metodologia badania STRIVE została przedstawiona w dalszej części niniejszego rozdziału.

W ramach badania Tepper 2017 przeprowadzono analizę w subpopulacjach pacjentów, uwzględniających liczbę wcześniejszych linii nieskutecznego leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej. Określenie skuteczności w grupach pacjentów niestosujących wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego, stosujących jedną lub dwie linie wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego było zaplanowane przed zakończeniem badania. Ocena bezpieczeństwa w powyższych grupach oraz skuteczności i bezpieczeństwa w grupie pacjentów, którzy stosowali co najmniej trzy linie wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego zostały przeprowadzone post-hoc. Wyniki analizy w powyższych subpopulacjach zostały przedstawione w publikacji Ashina 2018a.

Dodatkowo przeprowadzono fazę przedłużoną badania Tepper 2017, której celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej podczas długotrwałego stosowania tj. 12 miesięcy. Analizę przeprowadzono zarówno w populacji ogólnej badania jak i w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię

wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego. Wyniki przedstawiono w postaci abstraktów konferencyjnych Tepper 2018a oraz Ashina 2018b.

W fazie przedłużonej badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej udział wzięło 607 pacjentów, którzy ukończyli badanie Tepper 2017. Pacjenci przyjmowali erenumab w dawce 70 mg (N = 350) lub 140 mg (N = 60). W razie potrzeby pacjenci mogli przejść z dawki 70 mg do dawki 140 mg (N = 199). Fazy przedłużonej nie ukończyło 158 pacjentów tj. 25,9%. Wyniki fazy przedłużonej badania Tepper 2017 przedstawiono na podstawie abstraktu konferencyjnego Tepper 2018a.

Wyniki fazy przedłużonej dotyczące subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego zostały opublikowane w formie abstraktu konferencyjnego Ashina 2018b. Do powyższej subpopulacji włączono 416 pacjentów, a 90 z nich (21,6%) nie ukończyło 52-tygodniowej fazy przedłużonej.

W ramach oceny bezpieczeństwa stosowania erenumabu do analizy klinicznej włączono cztery wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne II i III fazy: STRIVE (w tym wyniki z subpopulacji opisane w Goadsby 2019), ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016 (oraz faza przedłożona opisana w Ashina 2019), w których udział brali pacjenci z migreną epizodyczną. Komparatorem dla erenumabu w powyższych badaniach było placebo. Erenumab podawany był raz na cztery tygodnie w czterech dawkach: 7 mg (N = 108; Sun 2016), 21 mg (N = 108; Sun 2016), 70 mg (N = 1090; STRIVE, ARISE, Sun 2016, Ashina 2019) oraz 140 mg (N = 690; STRIVE, LIBERTY, Ashina 2019). Liczba pacjentów biorących udział w poszczególnych badaniach została przedstawiona w Tab. 6.

Badania Tepper 2017, STRIVE, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016 miały bardzo podobną strukturę. Rozpoczęły się 2-3 tygodniową fazą wstępnego badania przesiewowego po której następowała 4-tygodniowa faza podstawowa, w której określano początkowy stan pacjentów włączonych do badania. Następnie przeprowadzana była 12-tygodniowa (Tepper 2017, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016) lub 24-tygodniowa (STRIVE) zasadnicza, podwójnie zaślepiona próba, po której pacjent mógł wziąć udział w fazie przedłużonej badania. Badania różniły się długością fazy przedłużonej, która mogła trwać 28 (STRIVE, ARISE), 52 (Tepper 2017), 156 (LIBERTY) lub 256 (Sun 2016, Ashina 2019) tygodni. Wszystkie z powyższych badań przewidywały 12-tygodniowy okres obserwacji po przyjęciu ostatniej dawki leku.

Podczas fazy podstawowej, podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej pacjenci byli zobligowani do prowadzenia elektronicznego dziennika, w którym odnotowywali wszystkie przypadki bólu głowy wraz ze szczegółami takimi jak występowanie aury, natężenie i czas trwania bólu czy wykorzystane środki przeciwbólowe oraz przypadki działań niepożądanych. Na podstawie danych z dziennika oceniano przebieg i skuteczność leczenia.

Charakterystykę badań włączonych do przeglądu przedstawiono w Tab. 6 oraz Tab. 7.

Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Badania włączone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa								
Tepper 2017	69 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	667	12 tygodni	Dorośli pacjenci z migreną przewlekłą tj. w ostatnich trzech miesiącach ból głowy występował przez co najmniej 15 dni w miesiącu w tym przynajmniej 8 dni z bólem głowy o charakterze migrenowym	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=191) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=190)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=286)	26 (3,9)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne II fazy
Tepper 2018a	65 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	609	52 tygodnie	Populacja pacjentów z badania Tepper 2017	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=350) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=60) Erenumab w początkowej dawce 70 mg, a następnie 140 mg (N=199)	Brak	158 (25,9)	Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne II fazy

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odstępek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Ashina 2018a	69 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	667	12 tygodni	Subpopulacje pacjentów z badania Tepper 2017 wyróżnione ze względu na liczbę wcześniejszych nieskutecznych linii terapii profilaktycznej	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=191) w tym 64, 127, 93 oraz 69 pacjentów, którzy przeszli co najmniej odpowiednio 0, 1, 2 oraz 3 wcześniejsze nieskuteczne linie terapii profilaktycznej. Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=190) w tym 64, 126, 92 oraz 65 pacjentów, którzy przeszli co najmniej odpowiednio 0, 1, 2 oraz 3 wcześniejsze nieskuteczne linie terapii profilaktycznej.	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=286) w tym 86, 200, 142 oraz 98 pacjentów, którzy przeszli co najmniej odpowiednio 0, 1, 2 oraz 3 wcześniejsze nieskuteczne linie terapii profilaktycznej.	26 (3,9)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy
Ashina 2018b	65 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	416	52 tygodnie	Populacja pacjentów z badania Tepper 2017, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (bd) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (bd) Erenumab w początkowej dawce 70 mg, a następnie 140 mg (bd)	Brak	bd	Wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne II fazy

## Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odstępek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Tepper 2018b	bd	193	24 tygodnie	Subpopulacja pacjentów z badania STRIVE ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=58) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=61)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=74)	bd	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy
Badania włączone tylko do analizy bezpieczeństwa								
ARISE	69 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	577	12 tygodni	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną tj. w ostatnich trzech miesiącach migrenowy ból głowy występował przez od 4 do 14 dni w miesiącu, a średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy była mniejsza niż 15	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=286)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=291)	31 (5)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy
LIBERTY	59 ośrodków w Europie i Australii	246	12 tygodni	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną tj. w ostatnich trzech miesiącach migrenowy ból głowy występował przez od 4 do 14 dni w miesiącu, a średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy była mniejsza niż 15, którzy przeszli od 2 do 4 wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego	Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=121)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=125)	6 (2,4)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy

Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Po równanie (N)	Odstępek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
STRIVE	121 ośrodków w Europie, Ameryce Północnej i Turcji	955	24 tygodnie	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną tj. w ostatnich trzech miesiącach migrenowy ból głowy występował przez od 4 do 14 dni w miesiącu, a średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy była mniejsza niż 15	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=317) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=319)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=319)	97 (10,2)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy
Goadsby 2019	121 ośrodków w Europie, Ameryce Północnej i Turcji	955	24 tygodnie	Subpopulacje pacjentów z badania STRIVE wyróżnione ze względu na liczbę wcześniejszych nieskutecznych linii terapii profilaktycznej	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=317) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=319)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=319)	97 (10,2)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy
Sun 2016	59 ośrodków w Europie i Ameryce Północnej	483	12 tygodni	Dorośli pacjenci z migreną epizodyczną tj. w ostatnich trzech miesiącach migrenowy ból głowy występował przez od 4 do 14 dni w miesiącu, a średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy była mniejsza niż 15	Erenumab w dawce 7 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=108) Erenumab w dawce 21 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=108) Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=107)	Placebo w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=160)	35 (7)	Wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne II fazy

Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza kliniczna

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n (%)	Metoda badania
Ashina 2019	bd	383	co najmniej 3 lata w fazie <i>open label</i>	Populacja z badania Sun 2016 analizowana w fazie przedłużonej <i>open label</i>	Erenumab w dawce 70 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=383) Erenumab w dawce 140 mg w postaci wstrzyknięcia podskórnego (N=250)	brak	147 (38)	Faza open-label wieloośrodkowego, randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego II fazy

**Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej – cd.**

Badanie	Podtyp badania*	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
Tepper 2017	IIA	opisane	tak	<i>Superiority</i>	ITT	Amgen
Tepper 2018a	IID	opisane	tak	-	ITT	Amgen
ARISE	IIA	opisane	tak	<i>Superiority</i>	ITT	Amgen
LIBERTY	IIA	opisane	tak	<i>Superiority</i>	ITT	Novartis Pharma
STRIVE	IIA	opisane	tak	<i>Superiority</i>	ITT	Amgen i Novartis Pharma
Sun 2016	IIA	opisane	tak	<i>Superiority</i>	ITT	Amgen
Ashina 2019	IID	opisane	tak	-	ITT	Amgen

\* wg klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytoczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3)



#### **4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań**

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook*. W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania (aneks 8.3).

Wszystkie włączone do analizy klinicznej badania oceniono jako poprawnie zaprojektowane, kontrolowane próby kliniczne z randomizacją.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla badań włączonych do analizy została przedstawiona w Tab. 8 oraz Tab. 9. Wszystkie badania włączone do analizy charakteryzowały się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Tepper 2017	Randomizacja w stosunku 3:2; schemat randomizacji został wygenerowany przez sponsora przed rozpoczęciem badania; randomizacja została wykonana centralnie przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS).	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS/IWRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list. Lek/placebo przechowywane były w postaci identycznych fiolek oraz podawane w identycznych wstrzyknięciach.	Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
ARISE	Randomizacja w stosunku 1:1; schemat randomizacji został wygenerowany przez sponsora przed rozpoczęciem badania; randomizacja została wykonana przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS).	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
LIBERTY	Randomizacja w stosunku 1:1; randomizacja została wykonana przez zewnętrzną firmę przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS).	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.
STRIVE	Randomizacja w stosunku 1:1:1; schemat randomizacji został wygenerowany przez sponsora przed rozpoczęciem badania; randomizacja została wykonana przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS).	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS/IWRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
Sun 2016	Randomizacja w stosunku 3:2:2; schemat randomizacji został wygenerowany przez sponsora przed rozpoczęciem badania; randomizacja została wykonana przy wykorzystaniu interaktywnego systemu odpowiedzi głosowych (IVRS) i interaktywnego systemu odpowiedzi internetowych (IWRS).	Zastosowano randomizację z wykorzystaniem IVRS/IWRS, co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji.	Badanie podwójnie zaślepienie. Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Nikt spośród badaczy, personelu medycznego ani pacjentów nie miał dostępu do kodów randomizacyjnych ani list.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły. Wartości przedstawiono w rozdziale opisującym populację.	Podano wyniki dla wszystkich raportowanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepie nie badaczy i pacjentów	Zaślepie nie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
Tepper 2017	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
ARISE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
LIBERTY	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
STRIVE	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie
Sun 2016	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

### 4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania włączonego do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa (Tepper 2017) kwalifikowano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą.

Do badań włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa (STRIVE, ARISE, LIBERTY, Sun 2016 (oraz Ashina 2019)) kwalifikowano dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną migreną epizodyczną. Dodatkowym kryterium w badaniu LIBERTY było wcześniejsze stosowanie od 2 do 4 linii nieskutecznej terapii profilaktycznej.

Kryteria wykluczenia były bardzo podobne we wszystkich włączonych do analizy badaniach. Nie kwalifikowano pacjentów, u których migrena rozpoczęła się po 50 roku życia oraz, u których występował ból głowy innego pochodzenia np. klastrkowy ból głowy lub migrena hemiplegiczna. Z badań wykluczeni zostali również pacjenci, u których zaobserwowano brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 2 (STRIVE, ARISE, Sun 2016), 3 (Tepper 2017) lub 4 (LIBERTY) wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej przedstawiono w Tab. 10.

**Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy.**

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Tepper 2017	Pacjenci w wieku 18-65 lat ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą tj. co najmniej 15 dni z bólem głowy w miesiącu w tym minimum 8 dni z migrenowym bólem głowy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migrena rozpoznana w wieku powyżej 50 lat,</li> <li>występowanie w przeszłości klastrowego bólu głowy, migreny hemiplegicznej lub migreny przewlekłej z ciągłym bólem tj. Bez żadnych okresów bezbolesnych o dowolnym czasie w ciągu 1 miesiąca przed badaniem,</li> <li>brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 3 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą trzech różnych kategorii leków),</li> <li>inne leczenie profilaktyczne w ostatnich 2 miesiącach lub w ostatnich 4 miesiącach w przypadku toksyny botulinowej A.</li> </ul>
ARISE	Pacjenci w wieku 18-65 lat ze zdiagnozowaną migreną epizodyczną tj. od 4 do 14 dni z bólem migrenowym w miesiącu oraz średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy mniejsza niż 15.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migrena rozpoznana w wieku powyżej 50 lat,</li> <li>występowanie w przeszłości klastrowego bólu głowy lub migreny hemiplegicznej,</li> <li>brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 2 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą dwóch różnych kategorii leków),</li> <li>inne leczenie profilaktyczne w ostatnich 2 miesiącach lub w ostatnich 4 miesiącach w przypadku toksyny botulinowej A,</li> <li>pacjenci z ryzykiem nieukończenia badania z powodu występujących innych schorzeń.</li> </ul>

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
LIBERTY	Pacjenci w wieku 18-65 lat ze zdiagnozowaną migreną epizodyczną tj. od 4 do 14 dni z bólem migrenowym w miesiącu oraz średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy mniejsza niż 15, którzy przeszli od 2 do 4 linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migrena rozpoznana w wieku powyżej 50 lat,</li> <li>występowanie w przeszłości klasterowego bólu głowy, chorób psychiatrycznych, drgawek, migreny hemiplegicznej, innego przewlekłego bólu, chorób wątroby lub nowotworu,</li> <li>więcej niż 4 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego,</li> <li>nadużywanie doraźnych leków przedwzbólowych,</li> <li>inne leczenie profilaktyczne w ostatnim miesiącu lub w ostatnich 4 miesiącach w przypadku toksyny botulinowej A,</li> <li>pacjenci z ryzykiem nieukończenia badania z powodu występujących innych schorzeń.</li> </ul>
STRIVE	Pacjenci w wieku 18-65 lat ze zdiagnozowaną migreną epizodyczną tj. od 4 do 14 dni z bólem migrenowym w miesiącu oraz średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy mniejsza niż 15.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migrena rozpoznana w wieku powyżej 50 lat,</li> <li>występowanie w przeszłości klasterowego bólu głowy lub migreny hemiplegicznej,</li> <li>brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 2 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą dwóch różnych kategorii leków),</li> <li>inne leczenie profilaktyczne w ostatnich 2 miesiącach lub w ostatnich 4 miesiącach w przypadku toksyny botulinowej A.</li> </ul>
Sun 2016	Pacjenci w wieku 18-60 lat ze zdiagnozowaną migreną epizodyczną tj. od 4 do 14 dni z bólem migrenowym w miesiącu oraz średnia miesięczna liczba dni z bólem głowy mniejsza niż 15.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Migrena rozpoznana w wieku powyżej 50 lat,</li> <li>występowanie w przeszłości klasterowego bólu głowy lub migreny hemiplegicznej,</li> <li>brak odpowiedzi terapeutycznej na więcej niż 2 poprawnie przeprowadzone, wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego (za pomocą dwóch różnych kategorii leków),</li> <li>nadużywanie doraźnych leków przedwzbólowych,</li> <li>inne leczenie profilaktyczne w ostatnich 2 miesiącach lub w ostatnich 6 miesiącach w przypadku toksyny botulinowej A,</li> <li>pacjenci z ryzykiem nieukończenia badania z powodu występujących innych schorzeń.</li> </ul>

#### 4.2.1.4 Opis populacji

##### Populacja ogólna

We wszystkich włączonych do analizy badaniach przeważającą część populacji stanowiły kobiety (80-85%) w wieku około 40 lat. Większość populacji włączonych do badań stanowiły osoby rasy białej o BMI od 25 do 27 jednostek. Średni wiek, w jakim zdiagnozowano migrenę oraz czas trwania choroby były podobne we wszystkich włączonych badaniach z dostępnymi danymi (w badaniu LIBERTY dane te nie były przedstawione).

Włączone badania różniły się pod względem odsetka pacjentów, którzy stosowali wcześniejsze leczenie profilaktyczne. W badaniu LIBERTY takie leczenie stosowali wszyscy pacjenci, a w badaniu Tepper 2017 - 74% pacjentów. W pozostałych badaniach odsetek ten wyniósł od 42% do 49%. Ze względu na różnice w kryteriach włączenia do badania Tepper 2017 wyjściowa charakterystyka różni się od pozostałych badań. Średnia wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu w badaniu Tepper 2017 jest dwukrotnie wyższa w porównaniu do pozostałych badań. Ponadto w badaniu Tepper 2017 pacjenci doznawali średnio więcej dni

z bólem głowy oraz przyjmowali więcej specyficznych dla migreny preparatów przeciwbólowych.

Szczegółowa charakterystyka pacjentów biorących udział we włączonych do analizy klinicznej badaniach przedstawiona została w Tab. 11 oraz Tab. 12. W Tab. 16. Charakterystyka subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny epizodycznej. (Goatsby 2019)

Parametr	Liczba wcześniejszych linii nieskutecznej terapii	Placebo (N=319)	Erenumab 70 mg (N=317)	Erenumab 140 mg (N=319)
Liczba pacjentów, n (%)	0	192 (60,2)	190 (59,9)	203 (63,6)
	≥1	127 (39,8)	127 (40,1)	116 (36,4)
	≥2	54 (16,9)	49 (15,5)	58 (18,2)
Wiek, lata, średnia (SD)	0	39,5 (11,0)	39,8 (11,5)	39,8 (11,6)
	≥1	43,9 (11,0)	43,1 (10,6)	41,4 (10,3)
	≥2	46,4 (11,2)	42,5 (10,6)	42,5 (9,8)
Płeć żeńska, n (%)*	0	167 (87,0)	151 (79,5)	165 (81,3)
	≥1	107 (84,3)	117 (92,1)	107 (92,2)
	≥2	44 (81,5)	47 (95,9)	53 (91,4)
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	0	18,1 (11,8)	18,4 (12,0)	18,7 (12,5)
	≥1	23,0 (12,2)	21,9 (12,4)	21,5 (11,8)
	≥2	24,3 (12,1)	23,9 (12,0)	21,5 (12,6)
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	0	7,9 (2,4)	8,0 (2,5)	8,3 (2,5)
	≥1	8,7 (2,7)	8,7 (2,4)	8,5 (2,5)
	≥2	8,1 (2,5)	8,9 (2,0)	8,7 (2,5)
Liczba pacjentów stosujących specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe, n (%)	0	92 (47,9)	81 (42,6)	100 (49,3)
	≥1	99 (78,0)	98 (77,2)	92 (79,3)
	≥2	42 (77,8)	45 (91,8)	53 (91,4)
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	0	2,7 (3,2)	2,3 (3,1)	2,5 (3,2)
	≥1	4,6 (3,4)	4,6 (3,3)	4,9 (3,4)
	≥2	4,9 (3,4)	5,4 (2,7)	5,6 (3,0)

\*odsetek pacjentów względem całkowitej liczby pacjentów w danej podgrupie związanej z liczbą wcześniejszych terapii.

Tab. 17 przedstawiono charakterystykę pacjentów wchodzących do fazy przedłużonej opisanego wyżej badania Sun 2016. (Ashina 2019)

W Tab. 13 przedstawiono odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w fazie podwójnie zaślepionej w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy. Na diagramach przepływu pacjentów w badaniach STRIVE, ARISE i LIBERTY nie zostali uwzględnieni pacjenci, którzy nie ukończyli badania z powodu działań niepożądanych.

### Analiza subpopulacji

W ramach badania Tepper 2017 przeprowadzono analizę skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli wcześniejsze nieskuteczne leczenie profilaktyczne migreny przewlekłej. Wyniki powyższej analizy przedstawiono w publikacji Ashina 2018a.

W publikacji Ashina 2018a ogólna populacja z badania Tepper 2017 została podzielona na cztery grupy ze względu na liczbę wcześniejszych nieskutecznych linii terapii profilaktycznej:



- pacjenci, którzy nie przeszli w przeszłości żadnej nieskutecznej linii leczenia profilaktycznego (N = 214, 32,1% ogólnej populacji) wśród, których 175 (81,8%) pacjentów nie było w ogóle poddawanych terapii profilaktycznej,
- pacjenci, którzy przeszli w przeszłości co najmniej jedną nieskuteczną linię leczenia profilaktycznego (N = 453, 67,9% ogólnej populacji),
- pacjenci, którzy przeszli w przeszłości co najmniej dwie nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego (N = 327, 49,0% ogólnej populacji),
- pacjenci, którzy przeszli w przeszłości co najmniej trzy nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego (N = 232, 34,8% ogólnej populacji).

W podgrupach pacjenci mieli podobną średnią wieku (40,7-44,2 lata) oraz wyjściową miesięczną liczbę dni z migrenowym bólem głowy, a większość populacji stanowiły kobiety (73,5-90,8%). Pacjenci w grupie, która nie przeszła wcześniej nieskutecznej terapii stosowali średnio mniej specyficznych migrenowo leków przeciwbólowych (średnio 6-7 dni w miesiącu) w porównaniu do pozostałych grup (średnio 10-12 dni w miesiącu). Mniejsza jest również średnia długość trwania choroby w powyższej grupie (15,4-19,6 lat) w porównaniu do grup z wywiadem nieskutecznej terapii (23,1-25,2 lata). Dokładną charakterystykę uwzględnionej subpopulacji przedstawiono w Tab. 14.

W ramach badania STRIVE przeprowadzono analizę dotyczącą subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Historia depresji i/lub zaburzeń lękowych występowała w wywiadzie u 193 z 955 pacjentów (20%) biorących udział w badaniu STRIVE. Pacjenci z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi częściej przechodzili wcześniejsze leczenie profilaktyczne migreny. Do analiz Tepper 2018b włączano pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym nasileniem depresji, a pacjenci z ciężkim nasileniem i/lub obciążeni ryzykiem samobójstwa byli wykluczani z badania. Nasilenie depresji było monitorowane w trakcie trwania badania. Dokładny opis niniejszej subpopulacji został przedstawiony w Tab. 15.

Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania.

Analizowana cecha	Tepper 2017				STRIVE				ARISE		
	Placebo	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Suma	Placebo	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Suma	Placebo	Erenumab 70 mg	Suma
Wiek, lata, średnia (SD)	42,1 (11,3)	41,4 (11,3)	42,9 (11,1)	42,1 (11,3)	41,3 (11,2)	41,1 (11,3)	40,4 (11,1)	-	42 (12)	41 (11)	-
Płeć żeńska, n/N (%)	226/286 (79,0)	166/191 (86,9)	160/190 (84,2)	552/667 (82,8)	274/319 (85,9)	268/317 (84,5)	272/319 (85,3)	814/955 (85,2)	247/291 (84,9)	245/286 (85,7)	492/577 (85,3)
Wiek, przedział	18-66	18-64	18-64	18-66	18-65	18-63	19-65	-	-	-	-
Indeks masy ciała - BMI, średnia (SD)	26,3 (5,1)	26,0 (5,3)	26,0 (5,4)	26,2 (5,2)	27,1 (6,31)	27,3 (5,85)	27,0 (6,22)	-	27,4 (6,1)	27,4 (6,3)	-
Rasa biała, n/N (%)	268/286 (94)	176/191 (92)	184/190 (97)	628/667 (94)	277/319 (86,8)	281/317 (88,6)	293/319 (91,8)	851/955 (89,1)	259/291 (89,0)	259/286 (90,6)	518/577 (89,8)
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata, średnia (SD)	20,4 (10,0)	21,1 (10,5)	21,5 (10,6)	-	21,2 (10,2)	21,4 (11,0)	20,7 (9,9)	-	22 (11)	21 (10)	-
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	22,2 (12,6)	20,7 (12,8)	21,9 (11,8)	21,7 (12,5)	-	-	-	-	20 (12)	22 (13)	-
Występowanie migreny z aurą, n/N (%)	124/286 (43)	81/191 (42)	71/190 (37)	276/667 (41)	-	-	-	-	144/291 (49,5)	146/286 (51,0)	290/577 (50,3)
Nadużywanie leków, n/N (%)	117/286 (41)	79/191 (41)	78/190 (41)	274/667 (41)	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejjsze leczenie profilaktyczne, n/N (%)	218/286 (76)	138/191 (72)	136/190 (72)	492/667 (74)	141/319 (44,2)	142/317 (45,8)	132/319 (41,4)	415/955 (43,3)	141/291 (48,5)	142/286 (49,7)	283/577 (49,1)
Brak wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego*, n/N (%)	86/286 (30)	64/191 (34)	64/190 (34)	214/667 (32)	178/319 (55,8)	175/317 (55,2)	187/319 (58,6)	540/955 (56,5)	150/291 (51,5)	144/286 (50,3)	294/577 (50,9)
Co najmniej jedna linia wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego, n/N (%)	200/286 (70)	127/191 (67)	136/190 (66)	463/667 (68)	127/319 (39,8)	127/317 (40,1)	116/319 (36,4)	370/955 (38,7)	115/291 (39,5)	117/286 (40,9)	232/577 (40,2)
Co najmniej dwie linie wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego, n/N (%)	142/286 (49,7)	93/191 (48,7)	92/190 (48,4)	327/667 (49)	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejjsze stosowanie topiramatu, n/N (%)	150/286 (52)	89/191 (47)	97/190 (51)	336/667 (50)	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejjsze stosowanie toksyny botulinowej A, n/N (%)	65/286 (23)	50/191 (26)	43/190 (23)	158/667 (24)	-	-	-	-	-	-	-
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	18,2 (4,7)	17,9 (4,4)	17,8 (4,7)	18,0 (4,6)	8,2 (2,5)	8,3 (2,5)	8,3 (2,5)	-	8,4 (2,6)	8,1 (2,7)	-
Wyjściowa liczba godzin z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	235,3 (126,1)	223,6 (126,6)	215,1 (123,5)	-	-	-	-	-	-	-	-

Analizowana cecha	Tepper 2017				STRIVE				ARISE		
	Placebo	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Suma	Placebo	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Suma	Placebo	Erenumab 70 mg	Suma
Wyjściowa liczba dni z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	21,1 (3,9)	20,5 (3,8)	20,7 (3,8)	20,8 (3,9)	9,3 (2,6)	9,1 (2,6)	9,3 (2,5)	-	9,3 (2,7)	9,1 (2,7)	-
Wyjściowa liczba napadów migreny w miesiącu, średnia (SD)	4,2 (1,7)	4,5 (1,7)	4,3 (1,6)	-	5,1 (1,5)	5,2 (1,5)	5,2 (1,4)	-	5,2 (1,5)	5,1 (1,5)	-
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	9,5 (7,6)	8,8 (7,2)	9,7 (7,0)	9,3 (7,3)	3,4 (3,4)	3,2 (3,4)	3,4 (3,5)	-	3,4 (3,6)	3,7 (3,6)	-
Liczba pacjentów stosujących specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe, n/N (%)	225/286 (79)	143/191 (75)	149/190 (78)	517/667 (78)	191/319 (59,9)	179/317 (56,5)	192/319 (60,2)	562/955 (58,8)	174/291 (59,8)	178/286 (62,2)	352/577 (61,0)

\*Pacjenci, którzy nigdy nie przyjmowali leczenia profilaktycznego lub przyjmowali leczenie profilaktyczne, ale nie zaobserwowano nieskuteczności.

Tab. 12. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania - cd.

Analizowana cecha	LIBERTY			Sun 2016				
	Placebo	Erenumab 140 mg	Suma	Placebo	Erenumab 7 mg	Erenumab 21 mg	Erenumab 70 mg	Suma
Wiek, lata, średnia (SD)	44,2 (10,6)	44,6 (10,5)	-	41,4 (10,0)	40,3 (10,9)	39,9 (12,3)	42,6 (9,9)	-
Płeć żeńska, n/N (%)	103/125 (82)	97/121 (80)	200/246 (81,3)	132/160 (83)	88/108 (81)	87/108 (81)	82/107 (77)	389/483 (80,5)
Wiek, przedział	-	-	-	-	-	-	-	-
Indeks masy ciała - BMI, średnia (SD)	24,9 (5,1)	25,0 (4,2)	-	25,9 (4,9)	27,0 (5,2)	25,9 (5,1)	25,8 (4,9)	-
Rasa biała, n/N (%)	115/125 (92)	112/121 (93)	227/246 (92)	142/160 (89)	97/108 (90)	100/108 (93)	103/107 (97)	442/483 (92)
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata, średnia (SD)	-	-	-	21,2 (10,9)	21,9 (11,5)	20,3 (12,1)	21,7 (11,7)	-
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	-	-	-	20,7 (11,5)	19,0 (11,4)	20,1 (12,5)	21,5 (11,7)	-
Występowanie migreny z aurą, n/N (%)	45 (36)	42 (35)	87 (35)	-	-	-	-	-
Nadużywanie leków, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejsze leczenie profilaktyczne, n/N (%)	125/125 (100)	121/121 (100)	246/246 (100)	66/160 (41)	47/108 (44)	45/108 (42)	47/107 (44)	205/483 (42,4)
Brak wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego*, n/N (%)	0	0	0	94/160 (59)	61/108 (56)	63/108 (58)	60/107 (56)	278/483 (57,5)
Co najmniej jedna linia wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego, n/N (%)	-	-	-	60/160 (38)	38/108 (35)	39/108 (36)	34/107 (32)	171/483 (35,4)

## Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza kliniczna

Analizowana cecha	LIBERTY			Sun 2016				
	Placebo	Erenumab 140 mg	Suma	Placebo	Erenumab 7 mg	Erenumab 21 mg	Erenumab 70 mg	Suma
Co najmniej dwie linie wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Wcześniejsze stosowanie topiramatu, n/N (%)	104/125 (83)	105/121 (87)	209/246 (85)	-	-	-	-	-
Wcześniejsze stosowanie toksyny botulinowej A, n/N (%)	-	-	-	-	-	-	-	-
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	9,3 (2,7)	9,2 (2,6)	-	8,8 (2,7)	8,6 (2,8)	8,9 (2,9)	8,6 (2,5)	-
Wyjściowa liczba godzin z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	-	-	-	84,2 (47,7)	90,3 (55,7)	93,5 (52,4)	91,9 (53,0)	-
Wyjściowa liczba dni z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	10,1 (2,7)	10,1 (2,7)	-	9,7 (2,7)	9,8 (2,7)	10,1 (2,7)	9,9 (2,5)	-
Wyjściowa liczba napadów migreny w miesiącu, średnia (SD)	-	-	-	5,4 (1,5)	5,3 (1,6)	5,5 (1,5)	5,4 (1,5)	-
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	4,4 (2,8)	4,8 (2,9)	-	4,5 (3,9)	4,2 (3,5)	4,2 (3,7)	4,3 (3,5)	-
Liczba pacjentów stosujących specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe, n/N (%)	109/125 (87)	102/121 (84)	211/246 (86)	-	-	-	-	-

\*Pacjenci, którzy nigdy nie przyjmowali leczenia profilaktycznego lub przyjmowali leczenie profilaktyczne, ale nie zaobserwowano nieskuteczności.

Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.

Parametr	Tepper 2017	STRIVE	ARISE	LIBERTY	Sun 2016
Przerwanie leczenia, n/N (%)	26/667 (3,9)	97/955 (10,2)	31/577 (5)	6/246 (2,4)	27/483 (5,6)
Przyczyna przerwania leczenia, n/N (%)					
Progresja lub nawrót choroby	0/667	0/955	0/577	0/246	0
Działania niepożądane	4/667 (0,6)	0/955*	0/577*	0/246 <sup>f</sup>	8/483 (1,7)
Utrata z obserwacji	4/667 (0,6)	18/955 (1,9)	5/577 (0,9)	0/246	1/483 (0,1)
Naruszenie protokołu badania	5/667 (0,7)	0/955	0/577	3/246 (1,2)	7/483 (1,5)
Wycofanie zgody/ decyzja pacjenta	9/667 (1,3)	76/955*(5,7)	24/577** (3,1)	2/246 <sup>f</sup> (0,8)	11/483 (2,3)
Zgon	0/667	0/955	0/577	0/246	0
Inne	4/667 (0,6)	3/955 (0,3)	2/577 (0,4)	1/246 (0,4)	0

\*według diagramu rozkładu pacjentów 76 osób podjęło decyzję o wycofaniu z badania, jednak w tekście publikacji raportuje się 22 pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ze względu na działania niepożądane;

\*\*według diagramu rozkładu pacjentów 24 osób podjęło decyzję o wycofaniu z badania, jednak w tekście publikacji raportuje się 6 pacjentów, którzy przerwali udział w badaniu ze względu na działania niepożądane;

<sup>f</sup> według diagramu rozkładu pacjentów 2 osoby podjęły decyzję o wycofaniu z badania, jednak w tekście publikacji raportuje się 1 pacjenta, który przerwał udział w badaniu ze względu na działania niepożądane.

**Tab. 14. Charakterystyka subpopulacji uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej. (Ashina 2018a)**

Parametr	Liczba wcześniejszych linii nieskutecznej terapii	Placebo	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg
Liczba pacjentów, n/N (%)	0	86/286 (30,1)	64/191 (33,5)	64/190 (33,7)
	≥1	200/286 (69,9)	127/191 (66,5)	126/190 (66,3)
	≥2	142/286 (49,7)	93/191 (48,7)	92/190 (48,4)
	≥3	98/286 (34,3)	69/191 (36,1)	65/190 (34,2)
Wiek, lata, średnia (SD)	0	41,0 (11,7)	40,7 (11,5)	41,4 (11,7)
	≥1	42,6 (11,1)	41,7 (11,3)	43,7 (10,7)
	≥2	42,9 (11,5)	42,9 (11,2)	44,2 (10,6)
	≥3	42,4 (11,5)	42,8 (11,5)	44,1 (11,3)
Płeć żeńska, n/N (%)*	0	68/86 (79,1)	51/64 (79,7)	50/64 (78,1)
	≥1	158/200 (79,0)	115/127 (90,6)	110/126 (87,3)
	≥2	111/142 (78,2)	84/93 (90,3)	82/92 (89,1)
	≥3	72/98 (73,5)	62/69 (89,9)	59/65 (90,8)
Czas trwania choroby, lata (SD)	0	19,3 (12,6)	15,4 (11,3)	19,6 (11,4)
	≥1	23,5 (12,5)	23,4 (12,8)	23,1 (11,9)
	≥2	24,0 (12,9)	25,2 (13,2)	24,6 (11,7)
	≥3	24,8 (13,2)	24,5 (13,3)	24,6 (11,9)
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	0	17,5 (4,9)	17,1 (4,2)	17,2 (4,7)
	≥1	18,5 (4,7)	18,2 (4,5)	18,1 (4,7)
	≥2	18,3 (4,5)	18,0 (4,4)	18,8 (4,4)
	≥3	18,6 (4,3)	18,9 (4,4)	19,0 (4,7)
Liczba pacjentów stosujących specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe, n/N (%)*	0	55/86 (64,0)	38/64 (59,4)	39/64 (61,2)
	≥1	170/200 (85,0)	105/127 (82,7)	111/126 (88,1)
	≥2	125/142 (88,0)	82/93 (88,2)	84/92 (91,3)
	≥3	90/98 (91,8)	62/69 (89,9)	60/65 (92,3)
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	0	6,3 (6,8)	6,9 (7,0)	6,2 (6,7)
	≥1	10,8 (7,5)	9,7 (7,1)	11,4 (6,6)
	≥2	11,4 (7,4)	10,5 (7,2)	12,4 (6,2)
	≥3	12,0 (7,1)	11,0 (7,6)	12,5 (6,1)
Nadużywanie leków, n/N (%)*	0	29/86 (33,7)	18/64 (28,1)	21/64 (32,8)
	≥1	88/200 (44,0)	61/127 (48,0)	57/126 (45,2)
	≥2	63/142 (44,4)	45/93 (48,4)	40/92 (43,5)
	≥3	42/98 (42,9)	30/69 (43,5)	27/65 (41,5)

\*odsetek pacjentów względem całkowitej liczby pacjentów w danej podgrupie.

Tab. 15. Charakterystyka subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. (Tepper 2018b)

Analizowana cecha	Tepper 2018b							
	Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie				Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie			
	Placebo (N=74)	Erenumab 70 mg (N=58)	Erenumab 140 mg (N=61)	Suma (N=193)	Placebo (N=245)	Erenumab 70 mg (N=259)	Erenumab 140 mg (N=258)	Suma (N=762)
Wiek, lata, średnia (SD)	40,4 (9,7)	40,5 (10,1)	42,9 (10,7)	-	41,5 (11,6)	41,3 (11,5)	39,8 (11,2)	-
Płeć żeńska, n (%)	66 (89,2)	51 (87,9)	54 (88,5)	171 (88,6)	208 (84,9)	217 (83,8)	218 (84,5)	643 (84,4)
Rasa biała, n (%)	59 (79,7)	53 (91,4)	56 (91,8)	168 (87,0)	218 (89,0)	228 (88,0)	237 (91,9)	683 (89,6)
Wcześniej i/lub obecne leczenie profilaktyczne, n (%)	38 (51,4)	27 (46,6)	31 (50,8)	96 (49,7)	103 (42,0)	115 (44,4)	101 (39,1)	319 (41,9)
Brak wcześniejszego leczenia profilaktycznego, n (%)	36 (48,6)	31 (53,4)	30 (49,2)	97 (50,3)	142 (58,0)	144 (55,6)	157 (60,9)	443 (58,1)
Depresja w wywiadzie zgłoszona przez pacjenta, n (%)	58 (78,4)	45 (77,6)	40 (65,6)	143 (74,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zaburzenia lękowe w wywiadzie zgłoszone przez pacjenta, n (%)	31 (41,9)	25 (43,1)	37 (60,7)	93 (48,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Stopień nasilenia według wyniku w skali depresji Becka (BDI-II w okresie przesiewowym, n (%))								
Brak depresji / łagodna depresja (0-13)	70 (94,6)	56 (96,6)	60 (98,4)	186 (96,4)	242 (98,8)	249 (96,1)	254 (98,4)	745 (97,8)
Łagodna depresja (14-19)	4 (5,4)	1 (1,7)	1 (1,6)	6 (3,1)	3 (1,2)	9 (3,5)	4 (1,6)	16 (2,1)
Umiarkowana depresja (20-28)	0 (0)	1 (1,7)	0 (0)	1 (0,5)	0 (0)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,1)
Ciężka depresja (29-63)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	8,4 (2,5)	8,4 (2,5)	8,5 (2,5)	-	8,2 (2,5)	8,3 (2,5)	8,3 (2,5)	-
Wyjściowa liczba dni z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	9,5 (2,7)	9,4 (2,6)	9,7 (2,5)	-	9,2 (2,6)	9,0 (2,6)	9,2 (2,5)	-
Wyjściowa liczba napadów migreny w miesiącu, średnia (SD)	5,1 (1,4)	5,2 (1,2)	5,3 (1,3)	-	5,1 (1,5)	5,2 (1,6)	5,1 (1,4)	-
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	3,1 (3,3)	2,9 (3,3)	3,3 (3,9)	-	3,5 (3,5)	3,3 (3,4)	3,4 (3,4)	-
Liczba pacjentów stosujących specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe, n (%)	43 (58,1)	32 (55,2)	35 (57,4)	110 (57,0)	148 (60,4)	147 (56,8)	157 (60,9)	452 (59,3)

Tab. 16. Charakterystyka subpopulacji uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny epizodycznej. (Goadsby 2019)

Parametr	Liczba wcześniejszych linii nieskutecznej terapii	Placebo (N=319)	Erenumab 70 mg (N=317)	Erenumab 140 mg (N=319)
Liczba pacjentów, n (%)	0	192 (60,2)	190 (59,9)	203 (63,6)
	≥1	127 (39,8)	127 (40,1)	116 (36,4)
	≥2	54 (16,9)	49 (15,5)	58 (18,2)
Wiek, lata, średnia (SD)	0	39,5 (11,0)	39,8 (11,5)	39,8 (11,6)
	≥1	43,9 (11,0)	43,1 (10,6)	41,4 (10,3)
	≥2	46,4 (11,2)	42,5 (10,6)	42,5 (9,8)
Płeć żeńska, n (%)*	0	167 (87,0)	151 (79,5)	165 (81,3)
	≥1	107 (84,3)	117 (92,1)	107 (92,2)
	≥2	44 (81,5)	47 (95,9)	53 (91,4)
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	0	18,1 (11,8)	18,4 (12,0)	18,7 (12,5)
	≥1	23,0 (12,2)	21,9 (12,4)	21,5 (11,8)
	≥2	24,3 (12,1)	23,9 (12,0)	21,5 (12,6)
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	0	7,9 (2,4)	8,0 (2,5)	8,3 (2,5)
	≥1	8,7 (2,7)	8,7 (2,4)	8,5 (2,5)
	≥2	8,1 (2,5)	8,9 (2,0)	8,7 (2,5)
Liczba pacjentów stosujących specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe, n (%)	0	92 (47,9)	81 (42,6)	100 (49,3)
	≥1	99 (78,0)	98 (77,2)	92 (79,3)
	≥2	42 (77,8)	45 (91,8)	53 (91,4)
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	0	2,7 (3,2)	2,3 (3,1)	2,5 (3,2)
	≥1	4,6 (3,4)	4,6 (3,3)	4,9 (3,4)
	≥2	4,9 (3,4)	5,4 (2,7)	5,6 (3,0)

\*odsetek pacjentów względem całkowitej liczby pacjentów w danej podgrupie związanej z liczbą wcześniejszych terapii.

Tab. 17. Charakterystyka populacji pacjentów wchodzących do fazy *open label* badania Sun 2016. (Ashina 2019)

Parametr	Wszyscy pacjenci (N=383)
Wiek, lata, średnia (SD)	41,3 (10,9)
Płeć żeńska, n (%)	303 (79)
Rasa biała, n (%)	354 (92)
Wiek, w którym wystąpiła migrena, lata, średnia (SD)	20,9 (11,3)
Czas trwania choroby, lata, średnia (SD)	20,9 (11,9)
Występowanie migreny z aurą, n/N (%)	137 (36)
Wyjściowa liczba dni z migreną w miesiącu, średnia (SD)	8,7 (2,7)
Wyjściowa liczba dni z bólem głowy w miesiącu, średnia (SD)	9,8 (2,7)
Wyjściowa liczba dni, w których pacjent stosował doraźne, specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w miesiącu, średnia (SD)	4,3 (3,7)
Wcześniejsze leczenie profilaktyczne, n (%)	
Brak	214 (56)
Zastosowane leczenie profilaktyczne	169 (44)
Niepowodzenie leczenia	138 (36)
Inne	31 (8)



#### 4.2.1.5 Opis punktów końcowych

Pierwszorzędownym punktem końcowym we wszystkich badaniach randomizowanych, z wyjątkiem badania LIBERTY, była średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy. W badaniu LIBERTY pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej. W badaniu Tepper 2018 pierwszorzędownym punktem końcowym była ocena bezpieczeństwa terapii.

Drugorzędownymi punktami końcowymi występującymi we włączonych badaniach były m.in. odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami bólu głowy w miesiącu lub średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe. Drugorzędownym punktem końcowym, który występował w badaniach Tepper 2017 i Tepper 2018a, a nie występował w pozostałych badaniach była średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.

Dokładny opis punktów końcowych został przedstawiony w Tab. 18.

We włączonych badaniach dzień z migrenowym bólem głowy definiowano jako każdy dzień, w którym u pacjenta rozpoczynał się, trwał lub wznawiał się napad migrenowy. Napad migrenowy definiowany był jako migrenowy ból głowy (z aurą lub bez), który trwał co najmniej 4 godziny. Aby ból głowy można było zakwalifikować jako migrenowy musiał charakteryzować się co najmniej dwoma z następujących cech: jednostronność, pulsacja, natężenie umiarkowane do ciężkiego lub pogorszenie bólu przez ćwiczenia lub aktywność fizyczną. Dodatkowo wraz z bólem musiał występować przynajmniej jeden z następujących objawów: nudności lub wymioty lub fotofobia i fonofobia. W przypadku, gdy pacjent danego dnia przyjął lek przeciwbólowy w celu ograniczenia objawów dzień jest liczony jako migrenowy bez względu na występowanie powyższych cech oraz czas trwania bólu.

Dzień z bólem głowy we włączonych badaniach definiowano jako każdy dzień, w którym u pacjenta rozpoczynał się, trwał lub wznawiał się migrenowy lub niemigrenowy ból głowy, który trwał co najmniej 4 godziny. W przypadku przyjęcia leków przeciwbólowych czas trwania bólu nie miał znaczenia.

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych linii terapii profilaktycznej oceniano podobne punkty końcowe jak w badaniu Tepper 2017. Różnica podlegała na nie kalkulowaniu średniej miesięcznej zmiany liczby godzin z bólem głowy. W analizie subpopulacji badania STRIVE przedstawionej w abstrakcie konferencyjnym Tepper 2018b oceniano analogiczne punkty końcowe jak w badaniu STRIVE z wyjątkiem oceny przy pomocy kwestionariuszy MPFID-PI i MPFID-EA.

Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.

Badanie	Pie wszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Tepper 2017	Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowany w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej (napad bólu głowy musiał trwać co najmniej 4 godz., chyba że pacjent przyjął doraźne leki przeciwbólowe).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
Tepper 2018a	Bezpieczeństwo terapii	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy,</li> <li>• odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej.</li> </ul>
ARISE	Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy odnotowany w okresie kończącym fazę randomizowaną tj. w ostatnim miesiącu badania, względem wartości wyjściowej (napad bólu głowy musiał trwać co najmniej 4 godz., chyba że pacjent przyjął doraźne leki przeciwbólowe).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• wynik kwestionariuszy MPFID-PI, MPFID-EA, HIT-6, MIDAS, MSQ, MPFID,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
LIBERTY	Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy,</li> <li>• średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% lub 100% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• wynik kwestionariusza MPFID,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
STRIVE	Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy odnotowany w okresie kończącym fazę randomizowaną tj. od 4 do 6 miesiąca badania, względem wartości wyjściowej (napad bólu głowy musiał trwać co najmniej 4 godz., chyba że pacjent przyjął doraźne leki przeciwbólowe).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• wynik kwestionariuszy MPFID-PI i MPFID-EA,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>
Sun 2016	Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy odnotowany w okresie kończącym fazę randomizowaną tj. w ostatnim miesiącu badania, względem wartości wyjściowej (napad bólu głowy musiał trwać co najmniej 4 godz., chyba że pacjent przyjął doraźne leki przeciwbólowe).	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• średnia zmiana liczby ataków migrenowych w miesiącu względem wartości wyjściowej,</li> <li>• bezpieczeństwo terapii.</li> </ul>

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
Ashina 2019	Bezpieczeństwo terapii	

#### 4.2.1.6 Heterogeniczność badań

Zgodnie z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016 przed zastosowaniem statystycznych metod syntezy należy określić stopień i przyczyny niejednorodności wyników badań (AOTMiT 2016). Ocenę heterogeniczności przeprowadzono zgodnie z metodyką opisaną w wytycznych *Cochrane Collaboration* (Cochrane Handbook).

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* rozważane są następujące rodzaje heterogeniczności:

- heterogeniczność metodologiczna, wynikająca z projektu badania,
- heterogeniczność kliniczna, wynikająca z odmienności kryteriów włączenia, charakterystyki pacjentów lub interwencji, definicji ocenianych punktów końcowych,
- heterogeniczność statystyczna - zmienność w wynikach leczenia, wynikająca z heterogeniczności metodologicznej lub klinicznej.

Ze względu na występowanie heterogeniczności opracowano metodę ilościowego szacowania niespójności pomiędzy badaniami. Przydatną statystyką oceny heterogeniczności jest statystyka  $I^2$ :

$$I^2 = \frac{Q - df}{Q} \times 100\%$$

gdzie: Q - statystyka chi-kwadrat, df - liczba stopni swobody.

Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration*, progi dotyczące interpretacji wartości  $I^2$  mogą być mylące, gdyż znaczenie zmienności zależy od kilku czynników. Interpretacja wyników  $I^2$  jest następująca:

- od 0% do 40%: może nie mieć znaczenia,
- od 30% do 60%: może reprezentować umiarkowaną różnorodność,
- od 50% do 90%: może reprezentować znaczącą różnorodność,
- od 75% do 100%: znacząca heterogeniczność.

W niniejszej analizie klinicznej przyjęto próg  $I^2 = 50\%$ . Jeżeli wartość  $I^2$  była większa niż 50% metaanalizę wyników wykonywano przy użyciu modelu efektów losowych.

W wyniku przeglądu systematycznego do analizy zakwalifikowano 5 randomizowanych badań klinicznych erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny: 1 badanie włączone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa dotyczące leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej oraz 4 badania włączone tylko do analizy bezpieczeństwa dotyczące leczenia profilaktycznego migreny epizodycznej. Wszystkie badania były poprawnie zaprojektowanymi badaniami klinicznymi z randomizacją, przeprowadzonymi metodą podwójnie ślepej próby. Wszystkie badania miały charakter wielośrodkowy oraz międzynarodowy.

We wszystkich badaniach przed rozpoczęciem leczenia zastosowano okres wstępnego badania przesiewowego trwający od 2 do 3 tygodni, po którym następowała 4-tygodniowa faza podstawowa, w której określano początkowy stan pacjenta. Po fazie podstawowej pacjenci byli przydzielani do odpowiednich grup randomizowanej fazy podwójnie zaślepionej, która trwała 12 tygodni w badaniach Tepper 2017, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016,

a w badaniu STRIVE - 24 tygodnie. Po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej w badaniach STRIVE, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016 pacjenci mieli możliwość wzięcia udziału w fazie przedłużonej badania, w której wszyscy pacjenci przyjmowali erenumab. W przypadku badania Tepper 2017 pacjenci również mieli taką możliwość, jednak w ramach oddzielnego badania. Po przyjęciu ostatniej dawki badanej interwencji w każdym badaniu następował 12-tygodniowy okres obserwacji.

Kryteria kwalifikacji do wszystkich badań były podobne. Różnice występowały w kryteriach kwalifikacji do badania Tepper 2017, gdzie kwalifikowano pacjentów z migreną przewlekłą, a w pozostałych badaniach kwalifikowano pacjentów z migreną epizodyczną. Różnice względem pozostałych badań wystąpiły również w kryteriach kwalifikacji do badania LIBERTY, do której włączano pacjentów, którzy przeszli wcześniej od 2 do 4 linii leczenia profilaktycznego. W pozostałych badaniach nie było takiego wymogu.

Kryteria wykluczenia były w przypadku wszystkich badań bardzo podobne. Pewne niewielkie różnice pojawiały się w przypadku dozwolonej liczby wcześniejszych nieskutecznych linii leczenia profilaktycznego, występujących w przeszłości schorzeń oraz kwalifikacji pacjentów nadużywających leki przeciwbólowe (Tab. 10).

Zakwalifikowane populacje pacjentów do wszystkich włączonych do analizy badań były podobne pod względem średniego wieku, proporcji płci, średniego wskaźnika BMI, średniego wieku w jakim zdiagnozowano migrenę oraz średniego czasu trwania choroby. W przypadku badań ARISE, STRIVE oraz Sun 2016 populacje pacjentów były podobne pod względem odsetka pacjentów stosujących wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego oraz początkowych wartości ocenianych parametrów.

Populacje badań Tepper 2017 oraz LIBERTY różniły się od pozostałych pod względem odsetka pacjentów stosujących wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego. Było to spowodowane przyjętymi kryteriami włączenia do powyższych badań. Różnice w badaniach Tepper 2017 oraz LIBERTY względem pozostałych trzech badań występowały również pod względem początkowych wartości ocenianych parametrów ponieważ do badania Tepper 2017 oraz LIBERTY kwalifikowano pacjentów z bardziej zaawansowanym stadium migreny (badanie Tepper 2017 dotyczyło migreny przewlekłej, a nie epizodycznej) lub z dłuższym przebiegiem leczenia (badanie LIBERTY dotyczyło pacjentów wcześniej leczonych profilaktycznie) (Tab. 11, Tab. 12).

W badaniach Tepper 2017, STRIVE, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016 oceniano bardzo podobne punkty końcowy zarówno pierwszorzędowe jak i drugorzędowe (Tab. 18).

## 4.2.2 Analiza skuteczności

### 4.2.2.1 Skuteczność erenumabu w porównaniu z placebo

Skuteczność erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w porównaniu z placebo w populacji ogólnej oceniono na podstawie wyników badania Tepper 2017. W publikacji Ashina 2018a dokonano analizy wyników powyższego badania w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej.

Powyższe oceny zostały przeprowadzone w dwóch przedziałach czasowych: podczas 12-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej oraz w czasie 52-tygodniowej fazy przedłużonej. Wyniki fazy podstawowej przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowych Tepper 2017 oraz Ashina 2018a, a wyniki fazy przedłużonej przedstawiono w oparciu o opublikowane abstrakty konferencyjne Tepper 2018a oraz Ashina 2018b.

Skuteczność erenumabu w porównaniu do placebo w subpopulacjach pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi oraz bez tych zaburzeń w wywiadzie oceniono na podstawie abstraktu konferencyjnego Tepper 2018b. Powyższego porównania dokonano w ramach badania STRIVE, które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z migreną epizodyczną.

#### 4.2.2.1.1 Faza podwójnie zaślepiona

##### 4.2.2.1.1.1 Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy

###### Populacja ogólna

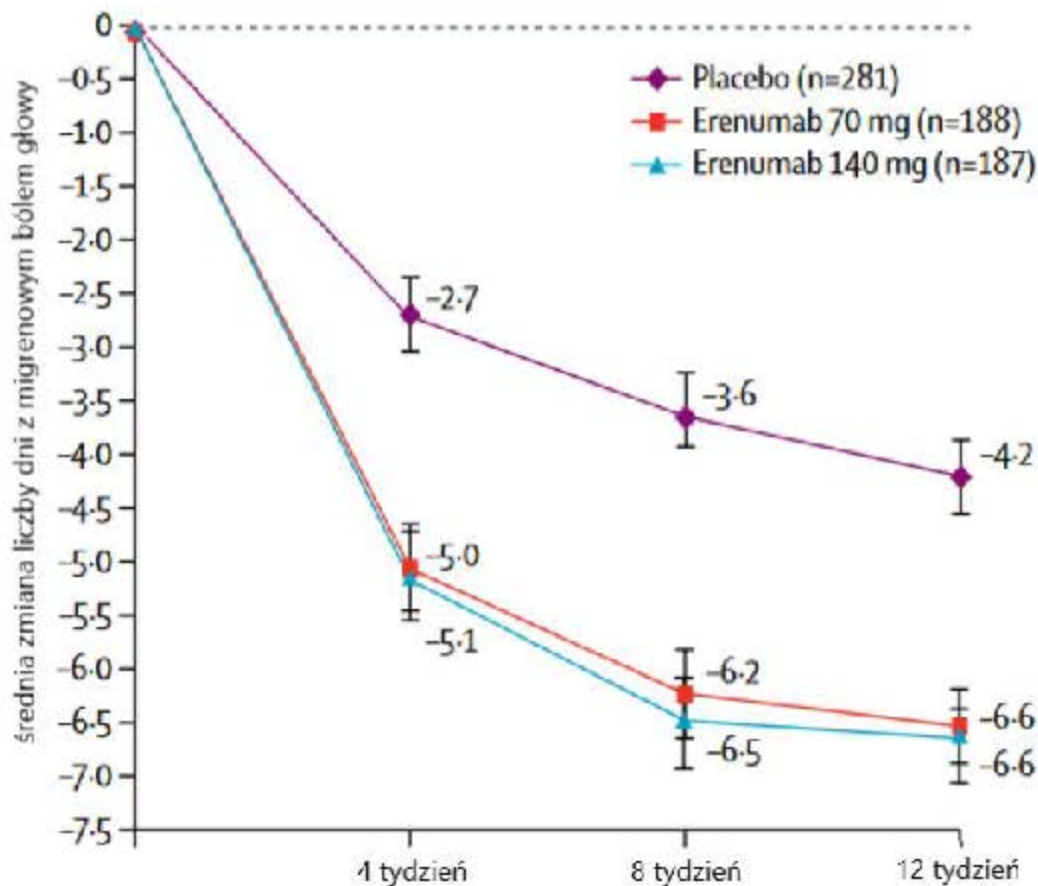
Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowana w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu Tepper 2017.

Stosowanie erenumabu zmniejszyło średnią liczbę dni, w których występował migrenowy ból głowy o średnio 6,6 (SD = 5,5) dnia w obydwu grupach (erenumab 70 mg oraz 140 mg), w porównaniu do 4,2 (SD = 6,7) dnia (MD = -2,5; 95% CI: -3,5; -1,4;  $p < 0,0001$ ) w grupie placebo (Tab. 19). Znaczna różnica w średniej zmianie liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy w grupie erenumabu była obserwowana już od 4 tygodnia badania tj. po pierwszej dawce badanej interwencji (Ryc. 3).

**Tab. 19. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.**

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	
70 mg	-6,6 (-7,39; -5,81)	5,5	188	-4,2 (-4,98; -3,42)	6,7	281	-2,5 (-3,5; -1,4) $p < 0,0001$
140 mg	-6,6 (-7,39; -5,81)	5,5	187	-4,2 (-4,98; -3,42)	6,7	281	-2,5 (-3,5; -1,4) $p < 0,0001$

Ryc. 3. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy. Źródło: Tepper 2017.



### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowana w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem liczby wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych została oceniona w publikacji Ashina 2018a.

W subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości leczenia profilaktycznego efekt placebo był bardziej widoczny (średnio -5,7 dnia) niż w podgrupach, w których pacjenci przechodzili w przeszłości terapię profilaktyczną (średnio -3,5 lub -2,7 dnia).

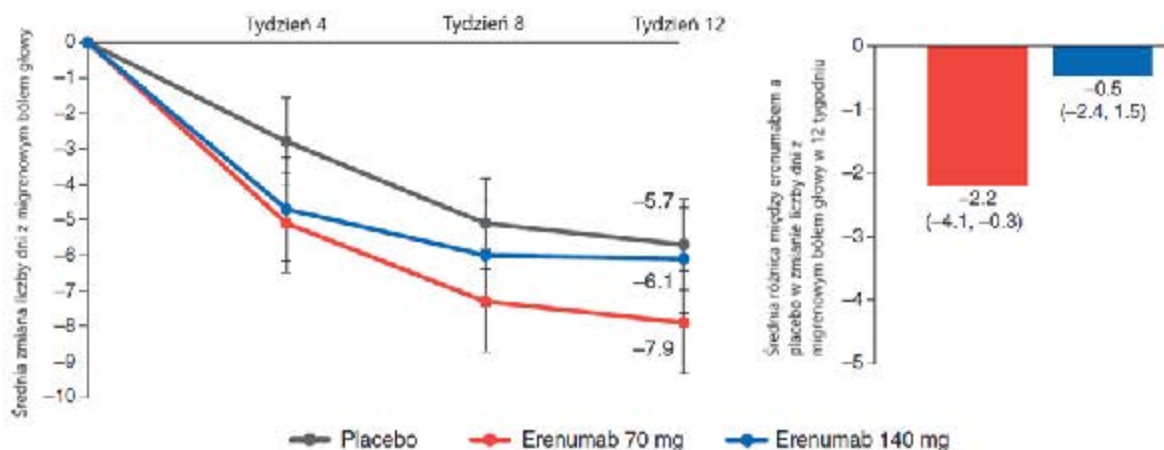
Wszystkie różnice średnich zmian liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy były istotne statystycznie na korzyść erenumabu za wyjątkiem zmiany w grupie erenumab 140 mg w porównaniu z placebo w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości żadnej linii leczenia profilaktycznego, gdzie wynik był nieistotny statystycznie (Ryc. 4). Różnica średnich zmian liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy w przypadku stosowania erenumabu w dawce 70 mg była podobna we wszystkich subpopulacjach (MD równe od -2,2 do -2,7 dnia). W przypadku grup stosujących erenumab w dawce 140 mg była ona najniższa w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości żadnej linii leczenia profilaktycznego (MD = -0,5; 95% CI: -2,4; 1,5;  $p > 0,05$ ), a w pozostałych podgrupach utrzymywała się na wysokim poziomie tj. od -3,3 do -4,3 dnia. Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 20) oraz na rycinach od 4 do 7 (Ryc. 4-Ryc. 7).

Tab. 20. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. Źródło: Ashina 2018a.

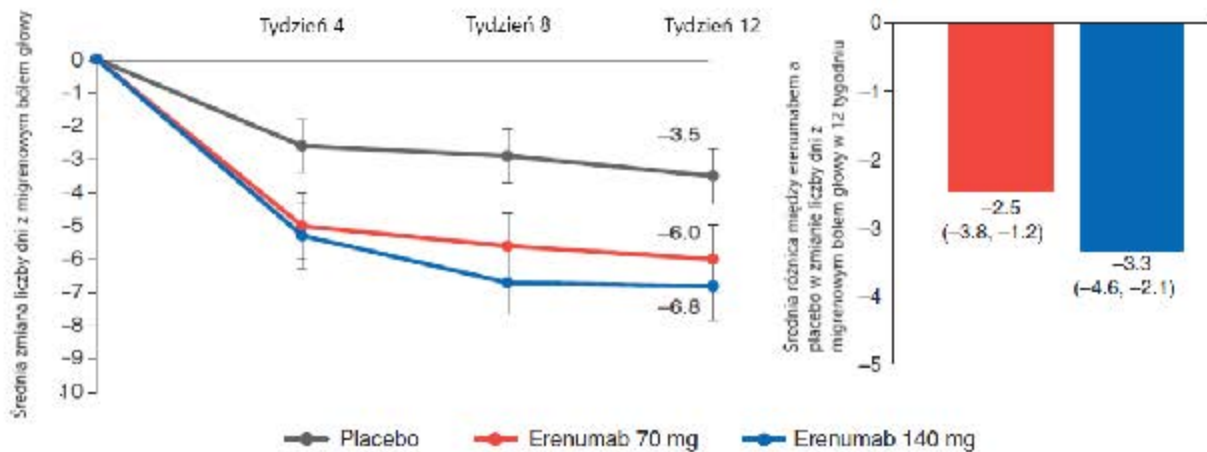
Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
		Średnia, dni	SD	N	Średnia, dni	SD	N	
70 mg	0	-7,9	-	64	-5,7	-	86	-2,2 (-4,1; -0,3), p<0,05
	≥1	-6,0	-	127	-3,5	-	200	-2,5 (-3,8; -1,2), p<0,001
	≥2	-5,4	-	93	-2,7	-	142	-2,7 (-4,2; -1,2), p<0,001
	≥3	-	-	69	-	-	98	-2,5 (-4,3; -0,8), p=0,005
140 mg	0	-6,1	-	64	-5,7	-	86	-0,5 (-2,4; 1,5), p>0,05
	≥1	-6,8	-	126	-3,5	-	200	-3,3 (-4,6; -2,1), p<0,001
	≥2	-7,0	-	93	-2,7	-	142	-4,3 (-5,8; -2,8), p<0,001
	≥3	-	-	65	-	-	98	-4,1 (-5,8; -2,3), p<0,001

\*Liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej

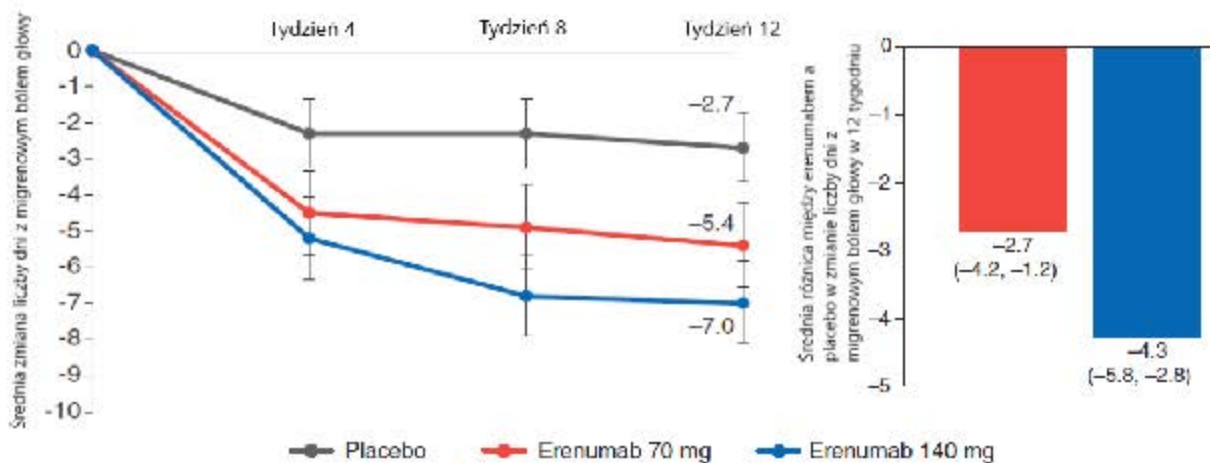
Ryc. 4. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło: Ashina 2018a.



Ryc. 5. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło: Ashina 2018a.

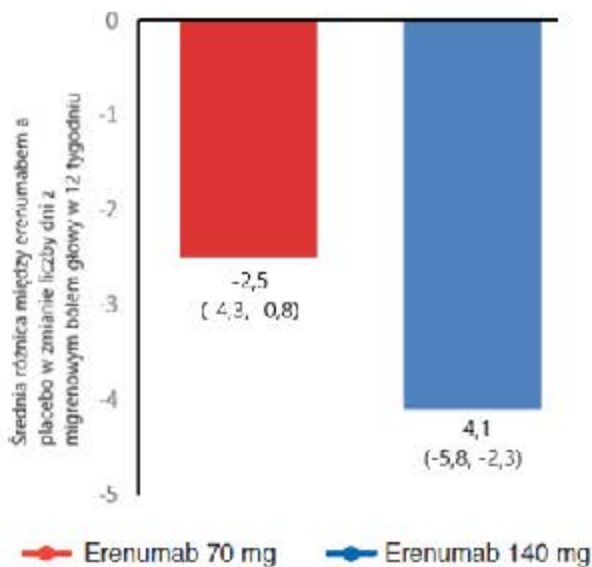


Ryc. 6. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło: Ashina 2018a.





**Ryc. 7. Różnica średniej zmiany miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej trzy wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne.**  
Źródło: Ashina 2018a.



### Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych

Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowana w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej w subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych została oceniona w publikacji Tepper 2018b.

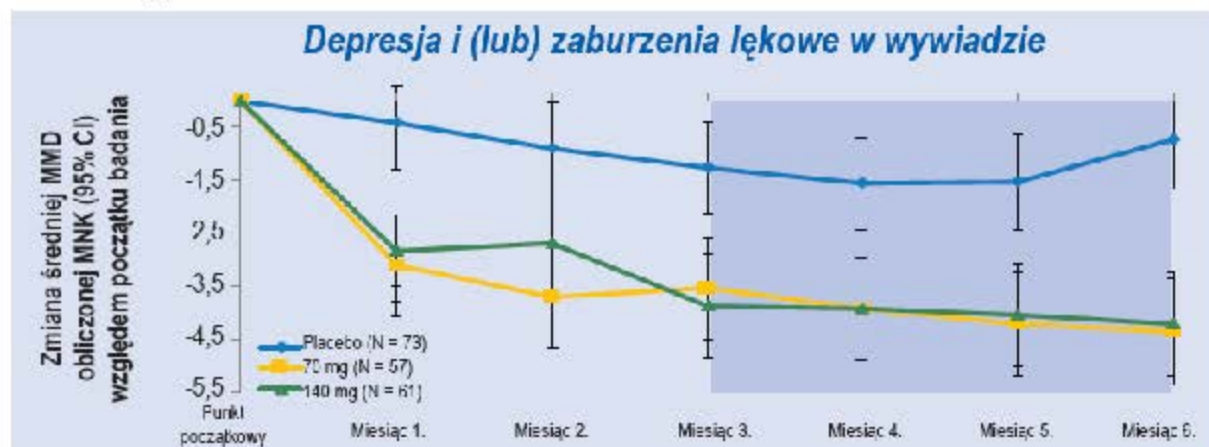
Zarówno w subpopulacji ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi jak i w subpopulacji bez tych zaburzeń w wywiadzie zaobserwowano znamienne statystycznie różnicę na korzyść grupy stosującej erenumab względem grupy stosującej placebo. Zmniejszenie średniej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy było podobne u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi bądź bez tych zaburzeń w wywiadzie w grupach stosujących erenumab. W subpopulacji ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi odnotowano niższą skuteczność placebo w porównaniu do subpopulacji bez współwystępujących schorzeń (odpowiednio: średnio -0,7 (95% CI: 0,1; -1,7) oraz -1,9 (95% CI: -1,5; -2,4)).

Szczegółowe wyniki po 6 miesiącach terapii przedstawiono w Tab. 21. Przebieg średniej zmiany miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy dla obu subpopulacji przedstawiono na Ryc. 8 oraz Ryc. 9.

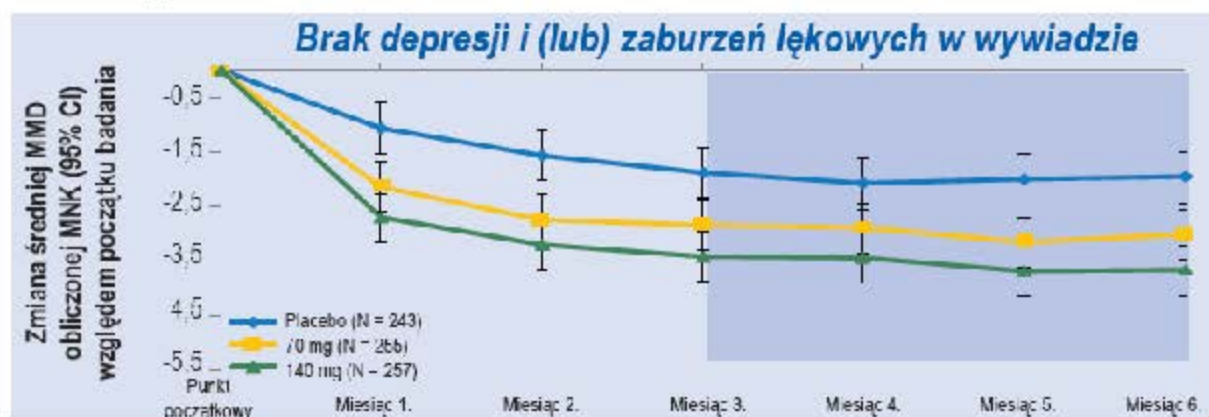
Tab. 21. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego na podstawie publikacji Tepper 2018b: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	
Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie							
70 mg	-4,3 (-5,4; -3,4)	3,8	57	-0,7 (-1,7; 0,1)	3,9	73	-3,60 (-4,95; -2,25) p<0,001
140 mg	-4,2 (-5,2; -3,2)	4,0	61	-0,7 (-1,7; 0,1)	3,9	73	-3,50 (-4,85; -2,15) p<0,001
Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie							
70 mg	-3,0 (-3,5; -2,6)	3,7	255	-1,9 (-2,4; -1,5)	3,6	243	-1,10 (-1,74; -0,46) p<0,01
140 mg	-3,7 (-4,1; -3,2)	3,7	257	-1,9 (-2,4; -1,5)	3,6	243	-1,70 (-2,34; -1,06) p<0,001

Ryc. 8. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Źródło: Tepper 2018b.



Ryc. 9. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną bez współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Źródło: Tepper 2018b.



#### 4.2.2.1.1.2 Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy

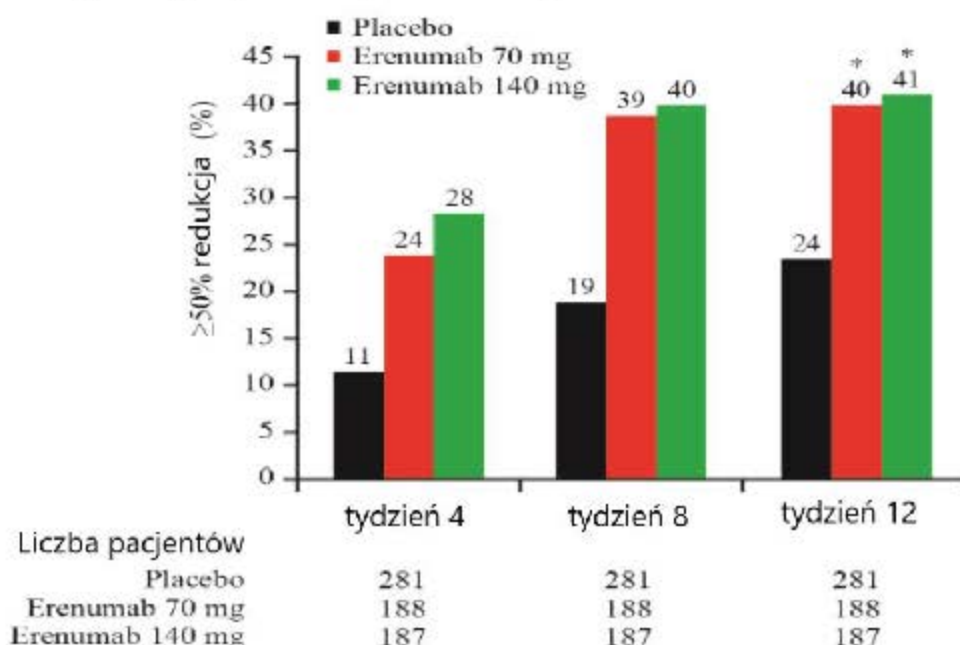
##### Populacja ogólna

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej był drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Tepper 2017. Co najmniej 50% redukcję liczby dni z migrenowym bólem głowy osiągnięto u 40% oraz 41% pacjentów stosujących erenumab odpowiednio w dawce 70 mg oraz 140 mg. Różnice względem grupy placebo, w której 23% pacjentów osiągnęło 50% redukcję, były istotne statystycznie (odpowiednio: OR = 2,2; 95% CI: 1,5; 3,3; p = 0,0001 oraz OR = 2,3; 95% CI: 1,6; 3,5; p = 0,0001; Tab. 22, Ryc. 10).

Tab. 22. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
70 mg	75	188	40	66	281	23	0,0002	2,2 (1,5; 3,3) p = 0,0001	0,18 (0,09; 0,26) p < 0,0001
140 mg	77	187	41	66	281	23	0,0001	2,3 (1,6; 3,5) p < 0,0001	0,18 (0,09; 0,27) p < 0,0001

Ryc. 10. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu. Źródło Tepper 2017.



**Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego**

W ramach analizy przeprowadzonej w subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych oceniono odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% lub 75% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu był wyższy w grupie pacjentów stosujących erenumab w dawce 70 mg oraz w dawce 140 mg w porównaniu do grupy placebo we wszystkich subpopulacjach z historią leczenia profilaktycznego w wywiadzie. W podgrupie pacjentów, którzy nie przeszli żadnej nieskutecznej terapii profilaktycznej powyższa różnica nie była istotna statystycznie. W tej subpopulacji zaobserwowano znaczną skuteczność placebo: 38% pacjentów w porównaniu do 14-17% w pozostałych subpopulacjach. Pacjenci w tej subpopulacji przyjmujący erenumab 70 mg oraz placebo osiągnęli lepsze wyniki w porównaniu do pozostałych subpopulacji. W przypadku grupy przyjmującej erenumab w dawce 140 mg odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 50% redukcję dni z napadami migrenowego bólu głowy był na podobnym poziomie w każdej subpopulacji. W subpopulacjach pacjentów, którzy w przeszłości przechodzili leczenie profilaktyczne uzyskane różnice względem placebo w średnich redukcjach dni z napadami migrenowymi były znamienne statystycznie (Tab. 23).

Dokładne wyniki zostały przedstawione w Tab. 23 oraz na rycinach od 11 do 14 (Ryc. 11-Ryc. 14).

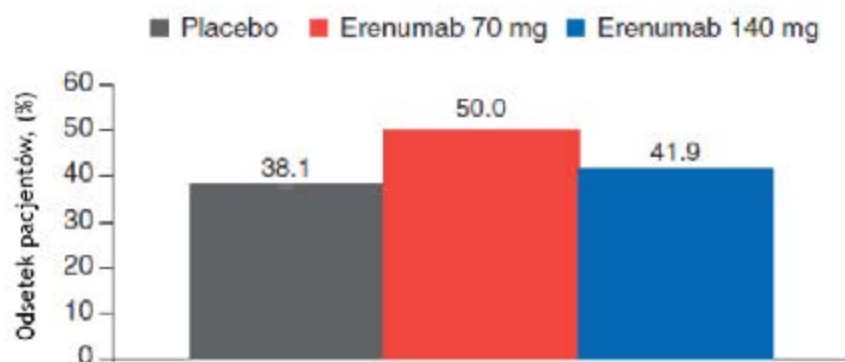
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu był wyższy w grupie pacjentów stosujących erenumab w dawce 70 mg oraz w dawce 140 mg w porównaniu do placebo we wszystkich uwzględnionych subpopulacjach z historią leczenia profilaktycznego w wywiadzie. W podgrupie pacjentów, którzy nie przeszli ani jednej nieskutecznej terapii profilaktycznej powyższa różnica nie była istotna statystycznie. W przypadku grupy przyjmującej erenumab w dawce 140 mg odsetek pacjentów, którzy uzyskali co najmniej 75% redukcję dni z napadami migrenowego bólu głowy był na podobnym poziomie w każdej subpopulacji. W subpopulacjach, które przeszły co najmniej jedną, dwie lub trzy wcześniejsze linie leczenia profilaktycznego różnice względem placebo były istotne statystycznie, na korzyść erenumabu. Szczegółową ocenę przedstawiono w Tab. 24 oraz na Ryc. 15-Ryc. 18.

**Tab. 23. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. Źródło: Ashina 2018a.**

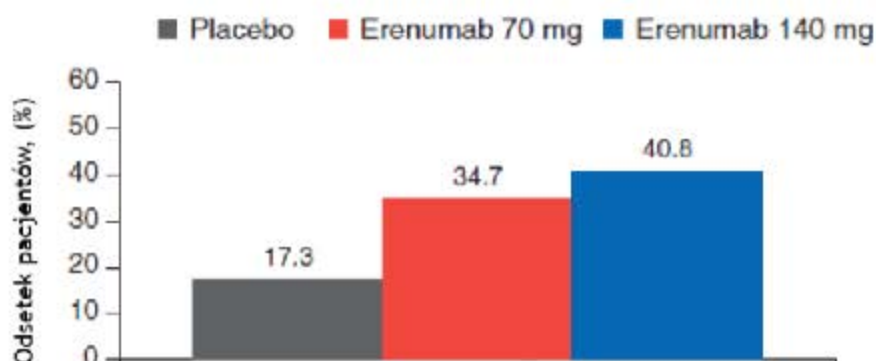
Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI)**, p-value
		n	N	%	n	N	%			
70 mg	0	32	64	50,0	33	86	38,1	0,155	1,8 (0,9; 3,4) p>0,05	0,12 (-0,04; 0,28) p>0,05
	≥1	44	127	34,7	35	200	17,3	<0,001	2,6 (1,6; 4,5) p<0,001	0,17 (0,07; 0,27) p<0,001
	≥2	33	93	35,6	20	142	14,2	<0,001	3,5 (1,8; 6,6) p<0,001	0,21 (0,10; 0,33) p<0,001
	≥3	23	69	34,8	15	98	15,3	0,006	3,0 (1,4; 6,3) p = 0,004	0,18 (0,05; 0,31) p<0,001
140 mg	0	29	64	41,9	33	86	38,1	0,393	1,3 (0,7; 2,7) p>0,05	0,07 (-0,09; 0,23) p>0,05
	≥1	51	126	40,8	35	200	17,3	<0,001	3,3 (2,0; 5,5) p<0,001	0,23 (0,13; 0,33) p<0,001
	≥2	38	93	41,3	20	142	14,2	<0,001	4,2 (2,2; 7,9) p<0,001	0,27 (0,15; 0,38) p<0,001
	≥3	25	65	38,5	15	98	15,3	0,001	3,5 (1,6; 7,4) p = 0,001	0,23 (0,09; 0,37) p = 0,001

\*liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej; \*\*wartość obliczona przez autorów niniejszej analizy na podstawie dostępnych danych

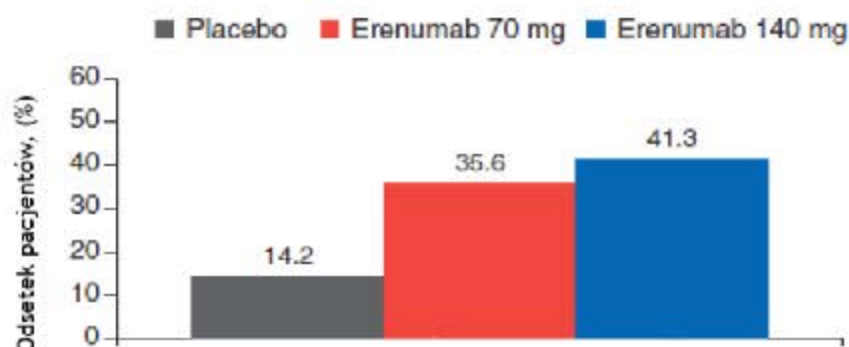
**Ryc. 11. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło Ashina 2018a.**



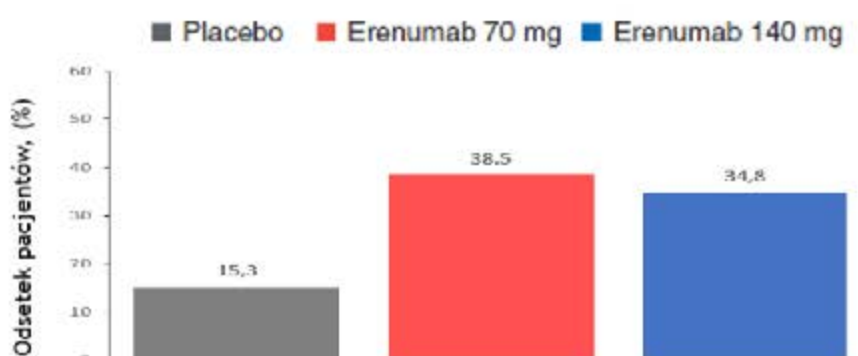
Ryc. 12. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej jedną nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło Ashina 2018a.



Ryc. 13. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej dwie nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło Ashina 2018a.



Ryc. 14. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej trzy nieskuteczne terapie profilaktyczne. Przygotowano na podstawie Ashina 2018a.

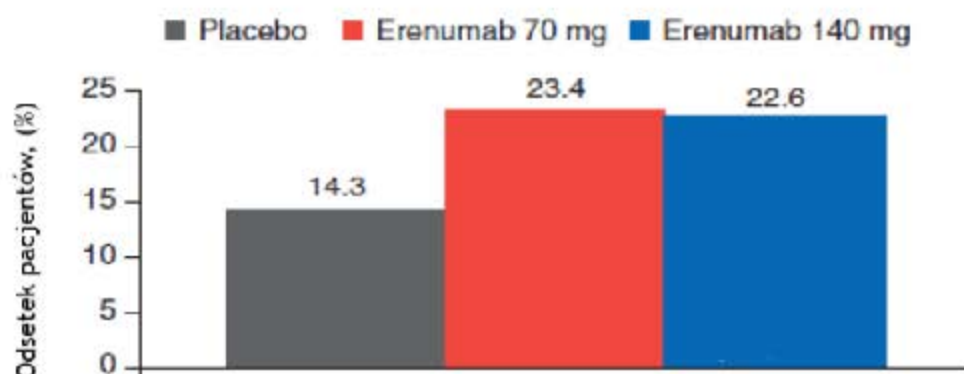


Tab. 24. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. Źródło: Ashina 2018a.

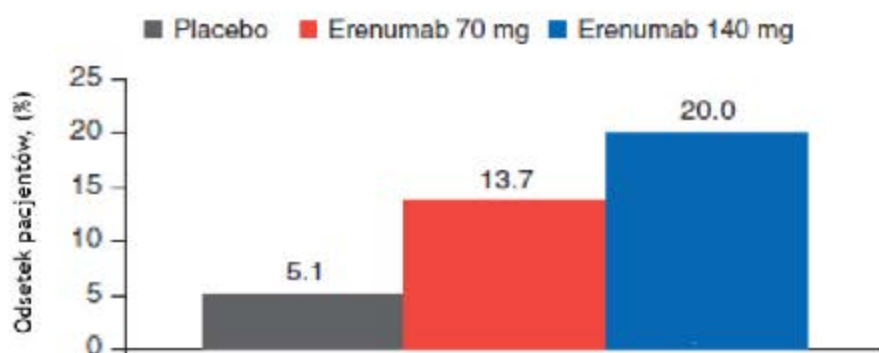
Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD** (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
70 mg	0	15	64	23,4	12	86	14,3	0,197	2,0 (0,8; 4,8) p>0,05	0,09 (-0,03; 0,22) p>0,05
	≥1	17	127	13,7	10	200	5,1	0,012	3,1 (1,4; 7,1) p<0,05	0,08 (0,02; 0,15) p<0,05
	≥2	10	93	11,1	5	142	3,5	0,032	3,6 (1,2; 10,9) p<0,05	0,07 (0,00; 0,14) p<0,05
	≥3	8	69	12,1	4	98	4,1	0,075	3,4 (1,0; 11,9) p = 0,048	0,08 (-0,01; 0,16) p>0,05
140 mg	0	14	64	22,6	12	86	14,3	0,276	1,9 (0,8; 4,6) p>0,05	0,08 (-0,05; 0,20) p>0,05
	≥1	25	126	20,0	10	200	5,1	<0,001	4,6 (2,1; 10,0) p<0,001	0,15 (0,07; 0,22) p<0,001
	≥2	20	93	21,7	5	142	3,5	<0,001	8,0 (2,8; 23,0) p<0,001	0,18 (0,09; 0,27) p<0,001
	≥3	15	65	23,1	4	98	4,1	<0,001	7,5 (2,2; 24,8) p<0,001	0,19 (0,08; 0,30) p<0,001

\*liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej; \*\*wartość obliczona przez autorów niniejszej analizy na podstawie dostępnych danych

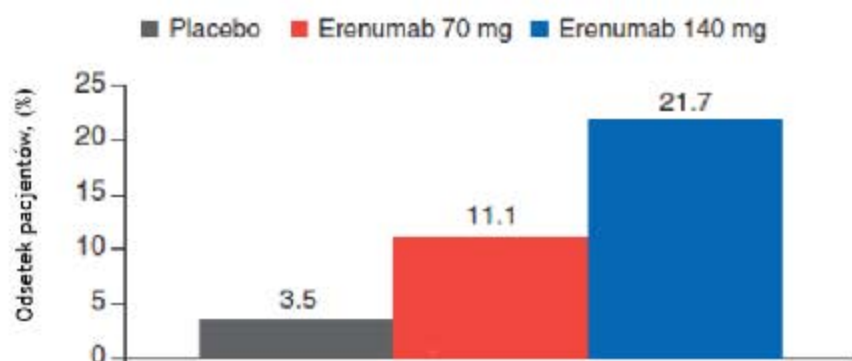
Ryc. 15. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło: Ashina 2018a.



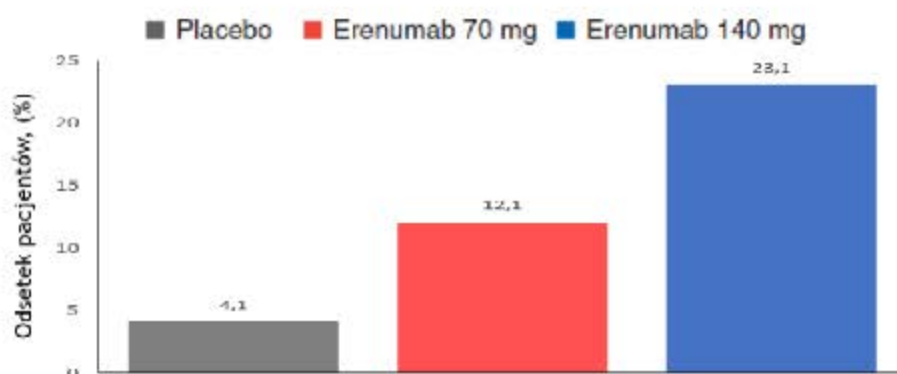
Ryc. 16. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej jedną nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło Ashina 2018a.



Ryc. 17. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej dwie nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło Ashina 2018a.



Ryc. 18. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej trzy nieskuteczne terapie profilaktyczne. Przygotowano na podstawie Ashina 2018a.





**Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych**

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną oraz współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi był oceniony w publikacji Tepper 2018b.

Odsetek pacjentów wykazujących ponad 50% odpowiedź był podobny u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi i bez tych zaburzeń w wywiadzie. Wśród pacjentów z powyższymi zaburzeniami zaobserwowano słabszą odpowiedź w grupie placebo. W obydwu subpopulacjach zaobserwowano znamienne większą skuteczność erenumabu względem placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 25 oraz na Ryc. 19 i Ryc. 20.

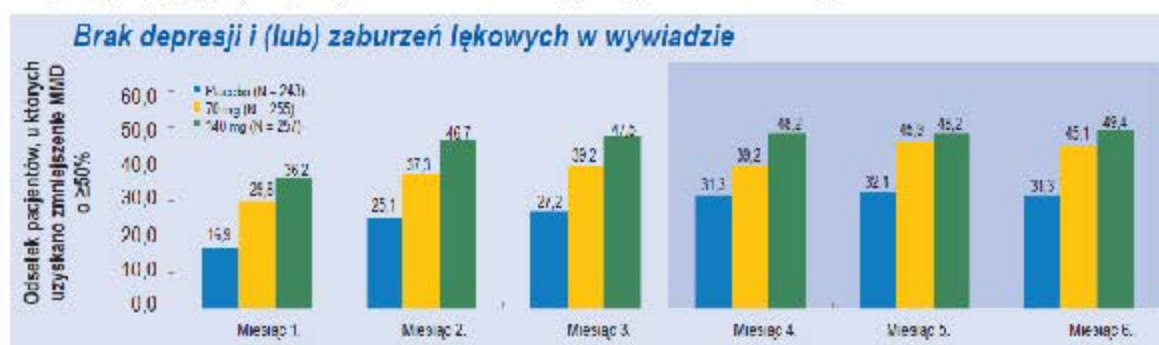
**Tab. 25. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego na podstawie publikacji Tepper 2018b: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.**

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie									
70 mg	32	57	56,1	17	73	23,3	<0,001	4,2 (2,0; 9,0) p = 0,0002	0,33 (0,17; 0,49) p<0,0001
140 mg	29	61	47,5	17	73	23,3	0,004	3,0 (1,4; 6,2) p = 0,0038	0,24 (0,08; 0,4) p = 0,003
Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie									
70 mg	115	255	45,1	76	243	31,3	0,002	1,8 (1,3; 2,6) p = 0,0016	0,14 (0,05; 0,22) p = 0,001
140 mg	127	257	49,4	76	243	31,3	<0,001	2,2 (1,5; 3,1) p<0,0001	0,18 (0,1; 0,27) p<0,0001

**Ryc. 19. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Źródło: Tepper 2018b.**



Ryc. 20. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną bez współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Źródło: Tepper 2018b.



#### 4. 2. 2. 1. 1. 3 Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe

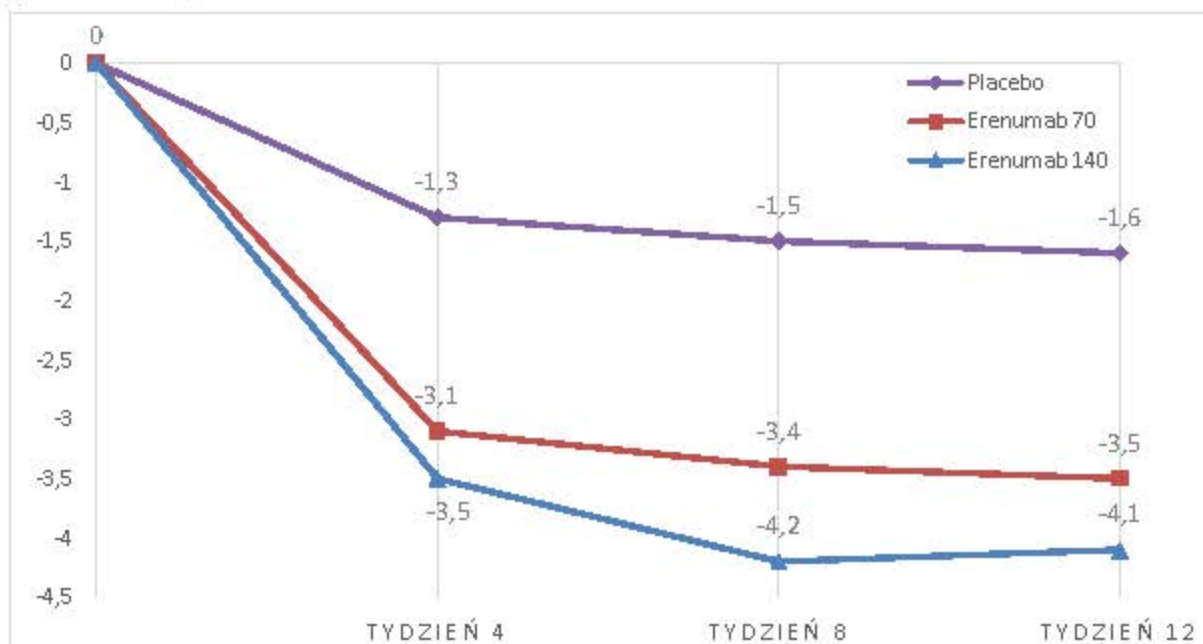
##### Populacja ogólna

Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Tepper 2017. Wyniki badania wskazują na istotną ( $p < 0,001$ ) przewagę erenumabu nad placebo w redukcji średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne leki przeciwbólowe zarówno w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg, w której zaobserwowano średnią redukcję o 3,5 (SD = 4,1) dnia, jak i w grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg, gdzie odnotowano redukcję o 4,1 (SD = 4,1) dnia w porównaniu do grupy placebo, w której osiągnięto redukcję średnio o 1,6 (SD = 3,5) dnia (Tab. 26). Znaczna różnica w średniej zmianie liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy w grupie erenumabu była obserwowana już od 4 tygodnia badania tj. po pierwszej dawce badanej interwencji (Ryc. 21).

Tab. 26. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe.

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	
70 mg	-3,5 (-4,09; -2,91)	4,1	188	-1,6 (-2,00; -1,20)	3,4	281	-1,9 (-2,6; -1,1) $p < 0,0001$
140 mg	-4,1 (-4,69; -3,51)	4,1	187	-1,6 (-2,00; -1,20)	3,4	281	-2,6 (-3,3; -1,8) $p < 0,0001$

Ryc. 21. Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu. Przygotowano na podstawie Tepper 2017.



#### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem liczby wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych została oceniona w publikacji Ashina 2018a.

Różnica średnich zmian liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w grupie pacjentów, którzy nie przeszli wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej nie była istotna statystycznie (erenumab 70 mg oraz 140 mg: MD = -0,7; 95% CI: -1,8; 0,4;  $p > 0,05$ ; Ryc. 22). Znamienne różnice zostały odnotowane w przypadku grup pacjentów z co najmniej jedną (erenumab 70 mg: MD = -2,4; 95% CI: -3,3; -1,4;  $p < 0,001$ ; erenumab 140 mg: MD = -3,4; 95% CI: -4,4; -2,5;  $p < 0,001$ ) lub dwoma wcześniejszymi liniami terapii profilaktycznej (erenumab 70 mg: MD = -2,8; 95% CI: -3,9; -1,7;  $p < 0,001$ ; erenumab 140 mg: MD = -4,1; 95% CI: -5,3; -3,0;  $p < 0,001$ ; Tab. 27, Ryc. 23, Ryc. 24).

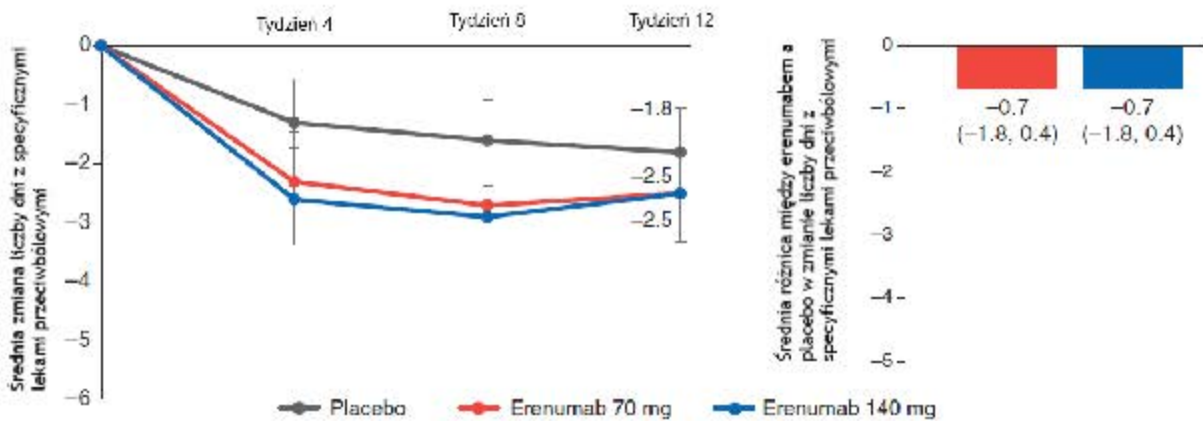
Tab. 27. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy). Źródło: Ashina 2018a.

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
		Średnia, dni	SD	N	Średnia, dni	SD	N	
70 mg	0	-2,5	-	64	-1,8	-	86	-0,7 (-1,8; 0,4) $p > 0,05$
	≥1	-3,8	-	127	-1,5	-	200	-2,4 (-3,3; -1,4) $p < 0,001$

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
		Średnia, dni	SD	N	Średnia, dni	SD	N	
	≥2	-4,1	-	93	-1,3	-	142	-2,8 (-3,9; -1,7) p<0,001
	≥3	-	-	69	-	-	98	-
140 mg	0	-2,5	-	64	-1,8	-	86	-0,7 (-1,8; 0,4) p>0,05
	≥1	-4,9	-	126	-1,5	-	200	-3,4 (-4,4; -2,5) p<0,001
	≥2	-5,4	-	93	-1,3	-	142	-4,1 (-5,3; -3,0) p<0,001
	≥3	-	-	65	-	-	98	-

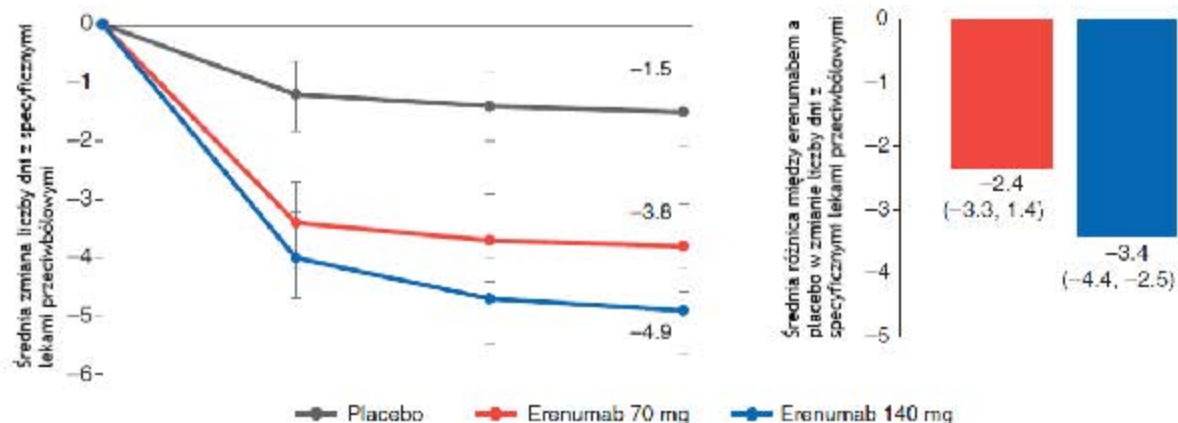
\*Liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej.

Ryc. 22. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej.

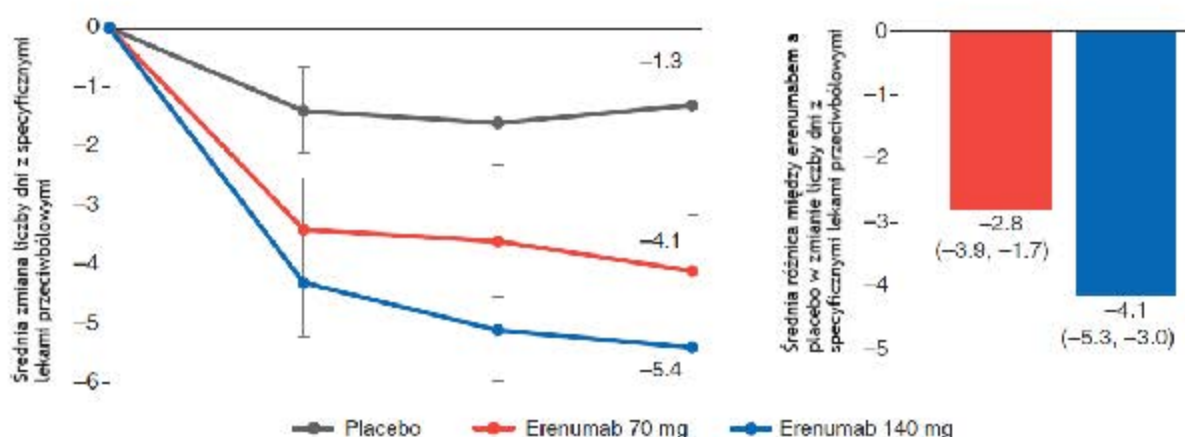


Źródło: Ashina 2018a.

Ryc. 23. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło: Ashina 2018a.



Ryc. 24. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło: Ashina 2018a.



### Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych

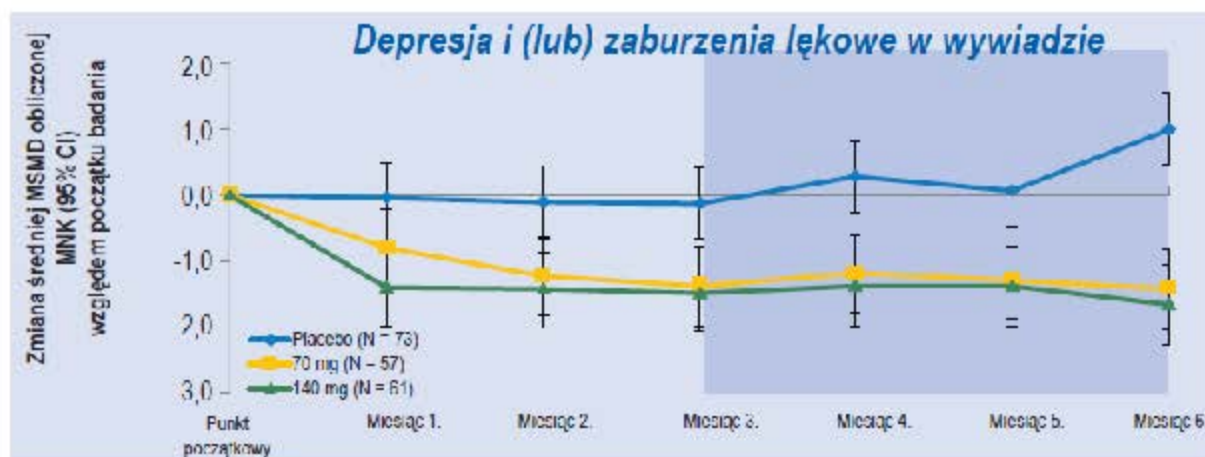
Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej w subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych została oceniona w publikacji Tepper 2018b.

Zmniejszenie liczby dni, w których stosowano doraźne leki przeciwmigrenowe było podobne u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi i bez tych zaburzeń w wywiadzie. W subpopulacji z powyższymi zaburzeniami w grupie placebo zaobserwowano wzrost średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe. Efekt placebo był bardziej widoczny w grupie bez depresji i/lub zaburzeń lękowych, w której zaobserwowano trend w kierunku zmniejszenia liczby dni, w których stosowano leki przeciwmigrenowe. W obydwu subpopulacjach zaobserwowano znamienne lepsze wyniki w grupach stosujących erenumab w porównaniu do placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 30 oraz na Ryc. 25 i Ryc. 26.

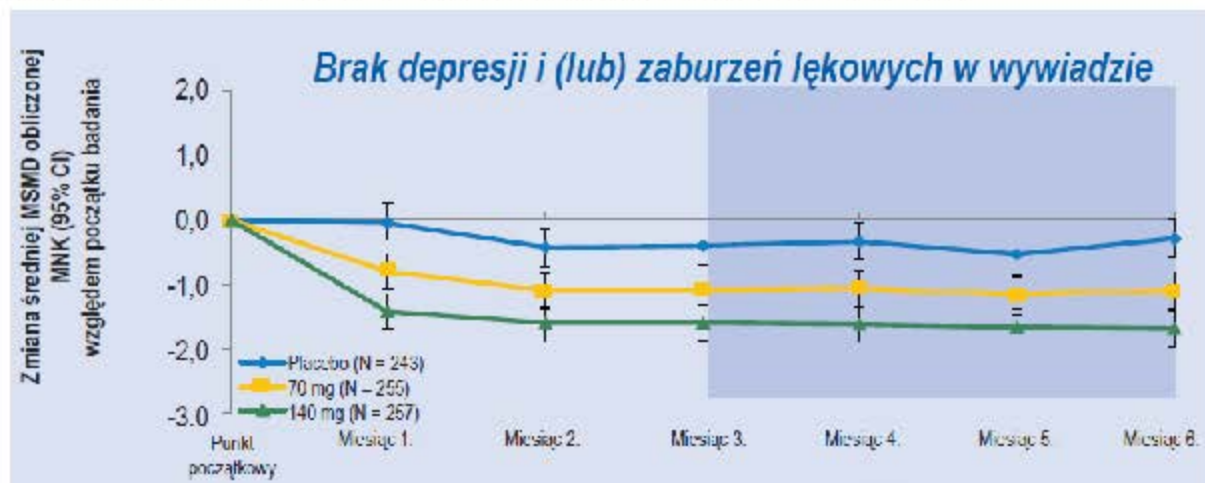
Tab. 28. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego na podstawie publikacji Tepper 2018b: średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe.

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	Średnia, dni (95% CI)	SD	N	
Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie							
70 mg	-1,51 (-2,14; -0,93)	2,3	57	0,9 (0,36; 1,45)	2,4	73	-2,41 (-3,22; -1,60) p<0,001
140 mg	-1,77 (-2,38; -1,16)	2,4	61	0,9 (0,36; 1,45)	2,4	73	-2,67 (-3,49; -1,85) p<0,001
Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie							
70 mg	-1,1 (-1,4; -0,82)	2,4	255	-0,3 (-0,57; 0,01)	2,3	243	-0,80 (-1,21; -0,39) p<0,001
140 mg	-1,7 (-2,0; -1,41)	2,4	257	-0,3 (-0,57; 0,01)	2,3	243	-1,40 (-1,81; -0,99) p<0,001

Ryc. 25. Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Źródło: Tepper 2018b.



Ryc. 26. Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną bez współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Źródło: Tepper 2018b.



#### 4.2.2.1.1.4 Średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy

##### Populacja ogólna

Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Tepper 2017. Średnia redukcja liczby godzin w miesiącu z bólem głowy w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg wyniosła średnio 65 godzin (SD = 95) i nie różniła się istotnie ( $p = 0,2833$ ) względem grupy placebo, w której redukcja wyniosła średnio 55 godzin (SD = 96), natomiast znamiennej różnicę względem placebo ( $p = 0,0296$ ) zaobserwowano w grupie pacjentów, którzy przyjmowali erenumab w dawce 140 mg, w której odnotowano średnią redukcję wynoszącą 75 godzin (SD = 94). Powyższy punkt końcowy nie był uwzględniony w analizie subpopulacji, ani w fazie przedłużonej badania (Tab. 29).

**Tab. 29. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.**

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			MD (95% CI), p-value
	Średnia, godziny	SD	N	Średnia, godziny	SD	N	
70 mg	-64,8	94,6	188	-55,2	95,5	281	-9,5 (-27,0; 7,9) p = 0,2833
140 mg	-74,5	94,4	187	-55,2	95,5	281	-19,3 (-36,7; -1,9) p = 0,0296

**Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego**

W subpopulacjach wyróżnionych w oparciu o liczbę wcześniejszych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej nie oceniano średniej zmiany miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.

**Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych**

W subpopulacji uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych nie oceniano średniej zmiany miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.

**4.2.2.1.2 Faza przedłużona****4.2.2.1.2.1 Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy****Populacja ogólna**

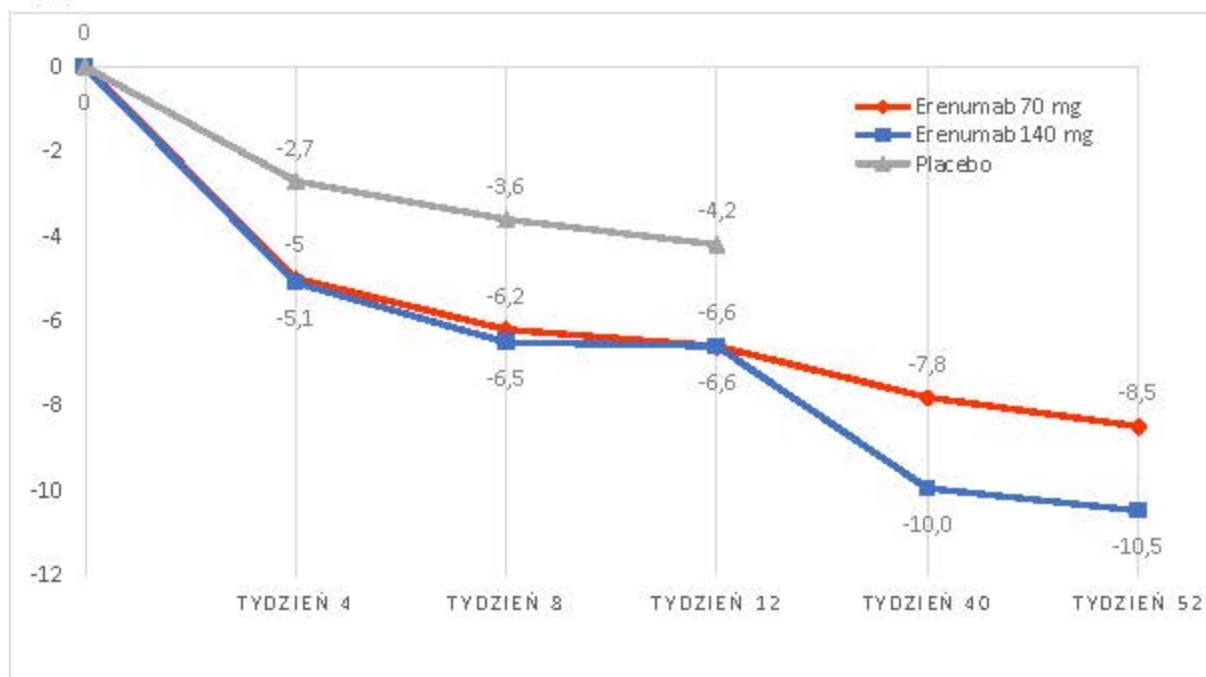
Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy była oceniana w badaniu Tepper 2018a. Przed przystąpieniem do badania pacjenci w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg mieli średnio 17,92 (95% CI: 17,38; 18,45) dni, w których występował migrenowy ból głowy, a w grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg pacjenci doznawali średnio 17,79 (95% CI: 17,16; 18,43) dni z migrenowym bólem głowy. Po 52 tygodniach udziału w fazie przedłużonej badania skuteczność erenumabu była wyższa od obserwowanej po 12 tygodniach udziału w fazie podstawowej. Pacjenci przyjmujący wyższą dawkę erenumabu tj. 140 mg osiągnęli większą redukcję dni z migrenowym bólem głowy. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 30.

**Tab. 30. Skuteczność erenumabu w badaniu Tepper 2018a: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy.**

Czas	Erenumab 70 mg (N=266)		Erenumab 140 mg (N=203)	
	Średnia, dni (95% CI)	n	Średnia, dni (95% CI)	n
40 tydzień	-7,81 (-8,64; -6,97)	228	-9,96 (-10,91; -9,00)	187
52 tydzień	-8,49 (-9,35; -7,63)	214	-10,48 (-11,52; -9,43)	165

N - ogólna liczba pacjentów w danej grupie; n - liczba pacjentów włączonych do analizy, którzy przyjęli ostatnią zaplanowaną dawkę erenumabu w fazie przedłużonej

Ryc. 27. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej. Przygotowano na podstawie: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a.



#### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

Wyniki analizy subpopulacji pacjentów z fazy przedłużonej badania Tepper 2017, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego przedstawiono w publikacji Ashina 2018b.

Średnia zmiana liczby dni w miesiącu z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego nie różniła się istotnie statystycznie względem populacji ogólnej (por. z Tab. 30). Szczegółowe wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 31).

Tab. 31. Skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. Źródło: Ashina 2018b.

Czas	Pacjenci, którzy ukończyli fazę przedłużoną				Wszyscy pacjenci włączeni do fazy przedłużonej, którzy przeszli co najmniej jedną nieskuteczną linię leczenia profilaktycznego (N=416)	
	Erenumab 70 mg (N=189)		Erenumab 140 mg (N=137)			
	Średnia, dni (SE)	n	Średnia, dni (SE)	n	Średnia, dni (SE)	n
40 tydzień	-7,16 (0,48)	166	-8,58 (0,62)	124	-7,75 (0,38)	300
52 tydzień	-7,86 (0,52)	150	-9,66 (0,65)	109	-8,58 (0,41)	261

N - ogólna liczba pacjentów w danej grupie; n - liczba pacjentów włączonych do analizy, dla których dostępne były dane.



#### 4.2.2.1.2.2 Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy

##### Populacja ogólna

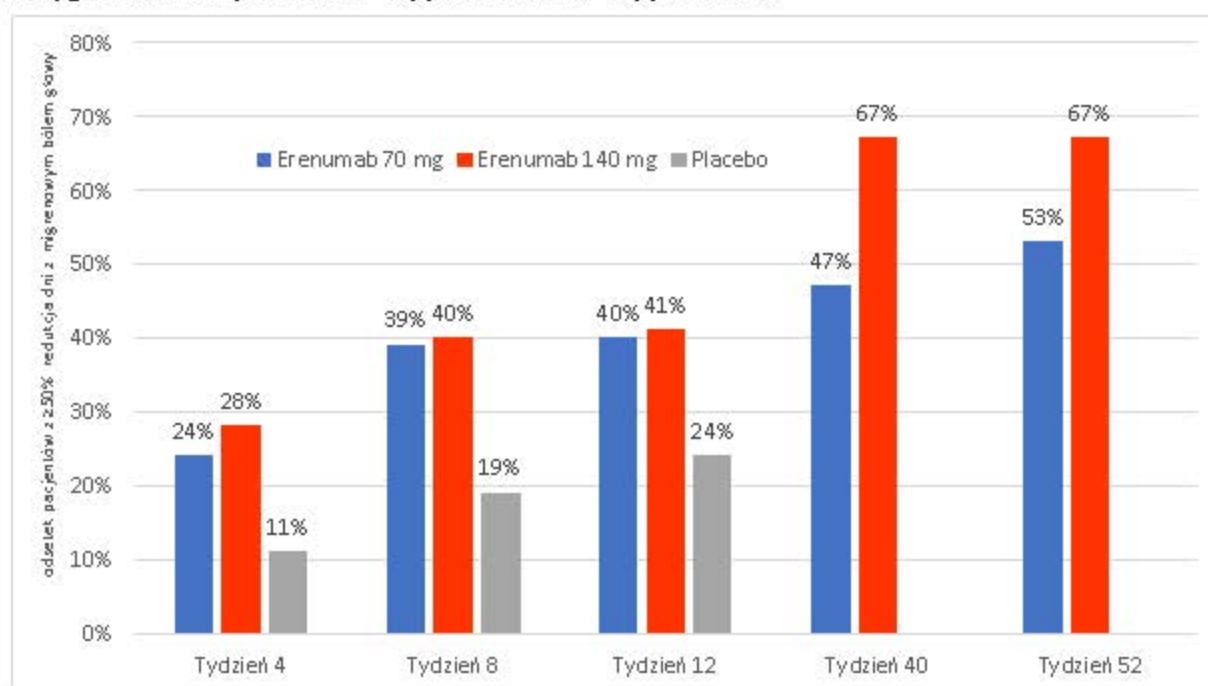
Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni w miesiącu z napadami migrenowego bólu głowy w okresie przedłużonym oceniano w badaniu Tepper 2018a. Po 52 tygodniach udziału w fazie przedłużonej skuteczność erenumabu była wyższa od obserwowanej po 12 tygodniach udziału w fazie podstawowej. W grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg co najmniej 50% redukcję w 52 tygodniu osiągnęła ponad połowa badanych, a w przypadku pacjentów przyjmujących wyższą dawkę erenumabu - 140 mg przynajmniej 50% redukcję osiągnęło ponad 2/3 badanych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 32.

Tab. 32. Skuteczność erenumabu w badaniu Tepper 2018a: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.

Czas	Erenumab 70 mg (N=266)			Erenumab 140 mg (N=203)		
	n	N1	%	n	N1	%
40 tydzień	108	228	47,4	126	187	67,4
52 tydzień	114	214	53,3	111	165	67,3

N - ogólna liczba pacjentów w danej grupie; N1 - liczba pacjentów włączonych do analizy, którzy przyjęli ostatnią zaplanowaną dawkę erenumabu w fazie przedłużonej; n - liczba pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja

Ryc. 28. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej. Przygotowano na podstawie: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a.



##### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

Wyniki analizy subpopulacji pacjentów z fazy przedłużonej badania Tepper 2017, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego przedstawiono w publikacji Ashina 2018b. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 33.

**Tab. 33. Skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego: Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu. Źródło: Ashina 2018b.**

Czas	Pacjenci, którzy ukończyli fazę przedłużoną				Wszyscy pacjenci włączeni do fazy przedłużonej, którzy przeszli co najmniej jedną nieskuteczną linię leczenia profilaktycznego (N=416)	
	Erenumab 70 mg (N=189)		Erenumab 140 mg (N=137)			
	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n	% (95% CI)	n
40 tydzień	43 (36; 51)	166	60 (51; 68)	124	50 (44; 56)	300
52 tydzień	49 (41; 57)	150	63 (54; 72)	109	55 (49; 61)	261

N - ogólna liczba pacjentów w danej grupie; n - liczba pacjentów włączonych do analizy, dla których dostępne były dane.

#### 4.2.2.1.2.3 Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe

##### Populacja ogólna

Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w fazie przedłużonej badania Tepper 2017 była oceniana w publikacji Tepper 2018a.

Po zakończeniu fazy przedłużonej uzyskano większą redukcję liczby dni, w których chory musiał przyjmować specyficzne leki przeciwbólowe niż na zakończenie fazy podwójnie zaślepionej. Uzyskana redukcja w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg była podobna do redukcji uzyskanej w grupie pacjentów przyjmującej erenumab w dawce 140 mg.

**Tab. 34. Skuteczność erenumabu w badaniu Tepper 2018a: średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy).**

Czas	Erenumab 70 mg (N=266)		Erenumab 140 mg (N=203)	
	Średnia, dni (95% CI)	n	Średnia, dni (95% CI)	n
40 tydzień	-4,68 (-5,33; -4,04)	228	-4,59 (-5,32; -3,85)	187
52 tydzień	-5,05 (-5,76; -4,34)	214	-4,97 (-5,81; -4,13)	165

N - ogólna liczba pacjentów w danej grupie; n - liczba pacjentów włączonych do analizy, którzy przyjęli ostatnią zaplanowaną dawkę erenumabu w fazie przedłużonej

**Ryc. 29. Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu podczas fazy**

podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej. Przygotowano na podstawie: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a.



#### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

Wyniki analizy subpopulacji pacjentów z fazy przedłużonej badania Tepper 2017, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego przedstawiono w publikacji Ashina 2018b.

Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjenci przyjmowali specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe w subpopulacji pacjentów którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego nie różniła się znamienne względem populacji ogólnej (por. z Tab. 34). W grupach przyjmujących erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg uzyskano podobną redukcję. Szczegółowe wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 35).

**Tab. 35. Skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego: średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy). Źródło: Ashina 2018b.**

Czas	Pacjenci, którzy ukończyli fazę przedłużoną				Wszyscy pacjenci włączeni do fazy przedłużonej, którzy przeszli co najmniej jedną nieskuteczną linię leczenia profilaktycznego (N=416)	
	Erenumab 70 mg (N=189)		Erenumab 140 mg (N=137)			
	Średnia, dni (SE)	n	Średnia, dni (SE)	n	Średnia, dni (SE)	n
40 tydzień	-4,75 (0,38)	166	-4,93 (0,47)	124	-4,78 (0,29)	300
52 tydzień	-5,47 (0,43)	150	-5,75 (0,54)	109	-5,56 (0,34)	261

N - ogólna liczba pacjentów w w danej grupie; n - liczba pacjentów włączonych do analizy, dla których dostępne były dane.

## 4.2.3 Analiza bezpieczeństwa

### 4.2.3.1 Bezpieczeństwo erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej

Bezpieczeństwo stosowania terapii erenumabem w profilaktyce migreny oceniano na podstawie porównania bezpośredniego erenumabu z placebo (Tepper 2017) i metaanalizy pięciu badań, w których erenumab był stosowany: w dawkach 70 mg oraz 140 mg w profilaktyce migreny przewlekłej (jedno badanie - Tepper 2017) oraz w dawkach 7 mg, 21 mg, 70 mg i 140 mg w profilaktyce migreny epizodycznej (cztery badania - STRIVE, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016 (w tym faza przedłużona Ashina 2019)). Ze względu na wnioskowane wskazanie refundacyjne tj. stosowanie erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej w dawkach 70 mg oraz 140 mg w niniejszej analizie uwzględniono jedynie wyniki dla tych dwóch dawek.

We wszystkich badaniach z wyjątkiem STRIVE faza podwójnie zaślepiona trwała 12 tygodni, po której następował 12 tygodniowy okres obserwacji bezpieczeństwa stosowania erenumabu. W badaniu STRIVE faza podwójnie zaślepiona trwała 24 tygodnie po której następował analogiczny okres obserwacji.

Bezpieczeństwo erenumabu w długotrwałym stosowaniu wśród pacjentów z migreną przewlekłą oceniono na podstawie wyników fazy przedłużonej badania Tepper 2017 opublikowanych w formie abstraktu konferencyjnego Tepper 2018a oraz na podstawie wyników fazy przedłużonej badania Sun 2016 opublikowanych w Ashina 2019 i dotyczących migreny epizodycznej.

#### 4.2.3.1.1 Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. W badaniu Tepper 2017 nie odnotowano istotnych różnic w odsetku pacjentów, u których wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane między grupą stosującą erenumab w dawce 70 mg, w której 43,7% pacjentów raportowało zdarzenia niepożądane, a grupą placebo, w której zdarzenia niepożądane odnotowano u 39,0% pacjentów (OR = 1,21; 95% CI: 0,83; 1,76). Analogicznie, nie zaobserwowano znamiennych różnic między grupą placebo, a grupą przyjmującą erenumab w dawce 140 mg, w której 46,8% pacjentów doznało co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (OR = 1,38; 95% CI: 0,95; 2,00; Tab. 36).

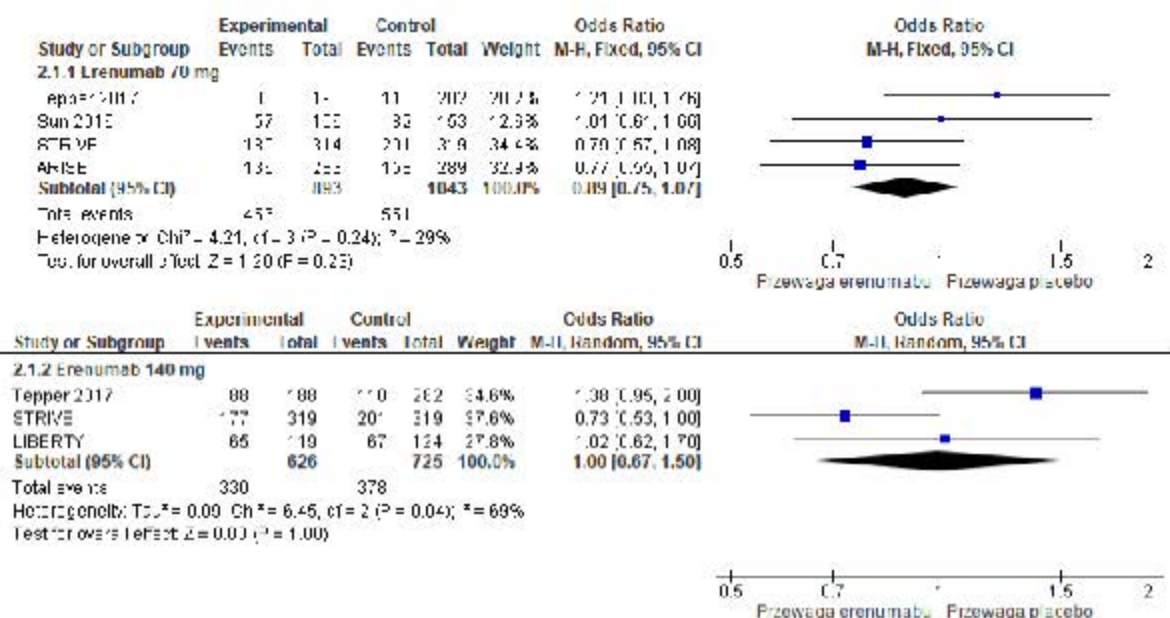
Metaanalizy wszystkich badań, w których pacjenci przyjmowali erenumab w dawce 70 mg (Tepper 2017, STRIVE, ARISE, Sun 2016, Ashina 2019) oraz w dawce 140 mg (Tepper 2017, LIBERTY, STRIVE) również nie wykazały istotnie statystycznych różnic w występowaniu przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego względem grupy placebo (odpowiednio: OR = 0,89; 95% CI: 0,75; 1,07,  $p = 0,24$ ; OR = 1,00; 95% CI: 0,67; 1,50,  $p = 1$ ; Ryc. 30).

Podczas fazy przedłużonej trwającej 52 tygodnie co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 65,4% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2018a. W badaniu Ashina 2019 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 84,3% pacjentów stosujących dawkę 70 mg i u 71,6% pacjentów stosujących dawkę 140 mg.

Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.

Dawka erenumabu	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
70 mg	Tepper 2017	83	190	43,68	110	282	39,01	0,311	1,21 (0,83; 1,76)	0,05 (-0,04; 0,14)
	STRIVE	180	314	57,32	201	319	63,01	0,144	0,79 (0,57; 1,08)	-0,06 (-0,13; 0,02)
	ARISE	136	283	48,06	158	289	54,67	0,114	0,77 (0,55; 1,07)	-0,07 (-0,15; 0,02)
	Sun 2016	57	106	53,77	82	153	53,59	1	1,01 (0,61; 1,66)	0,00 (-0,12; 0,13)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,89 (0,75; 1,07) p = 0,24	-0,03 (-0,07; 0,02) p = 0,23
140 mg	Tepper 2017	88	188	46,81	110	282	39,01	0,093	1,38 (0,95; 2,00)	0,08 (-0,01; 0,17)
	STRIVE	177	319	55,49	201	319	63,01	0,053	0,73 (0,53; 1,00)	-0,08 (-0,15; 0,00)
	LIBERTY	65	119	54,62	67	124	54,03	1	1,02 (0,67; 1,50)	0,01 (-0,12; 0,13)
Metaanaliza (random effect model)									1,00 (0,67; 1,50) p = 1	0,00 (-0,10; 0,10) p = 1

Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane.



#### 4.2.3.1.2 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu Tepper 2017 raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy między grupą pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg, a pacjentami przyjmującymi placebo w występowaniu raportowanych zdarzeń niepożądanych (Tab. 37). Z kolei, w przypadku porównania populacji pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg i pacjentów przyjmujących placebo odnotowano znamienne różnice w częstotliwości występowania części zdarzeń niepożądanych: zapalenie nosogardła oraz zaparcia. Zapalenie nosogardła występowało istotnie rzadziej (OR = 0,27; 95% CI: 0,08; 0,94), a zaparcia występowały znamienne częściej (OR = 12,49; 95% CI: 1,55; 100,70; Tab. 38) w grupie erenumabu.

Wykonano metaanalizę wszystkich badań, w których oceniano zdarzenia niepożądane uwzględnione w badaniu Tepper 2017. W populacji pacjentów przyjmujących erenumab

w dawce 70 mg odnotowano jedno zdarzenie niepożądane występujące znamienne częściej w porównaniu z placebo tj. ból w miejscu wstrzyknięcia, który oceniano w trzech badaniach: Tepper 2017, STRIVE i ARISE (OR = 2,41; 95% CI: 1,31; 4,41, p = 0,004; Tab. 37). W grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg również zaobserwowano jedno zdarzenie niepożądane występujące istotnie częściej w porównaniu z placebo tj. zaparcia (OR = 4,41; 95% CI: 1,66; 11,77, p = 0,003). Występowanie zaparć raportowano w dwóch badaniach: Tepper 2017 i STRIVE (Tab. 38).

Podczas fazy przedłużonej trwającej 52 tygodnie co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 65,4% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2018a. Najczęściej występującymi (u co najmniej 2% pacjentów) zdarzeniami niepożądanymi podczas fazy przedłużonej były: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (15,8% pacjentów), infekcja górnych dróg oddechowych (7,4%), zapalenie zatok (7,2%), bóle stawów (4,4%) oraz migrena (4,3%). Podczas fazy przedłużonej badania migreny epizodycznej Sun 2016 (Ashina 2019) najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych (22,2% oraz 16,0%), infekcja górnych dróg oddechowych (13,6% oraz 11,6%), zapalenie zatok (7,8% oraz 6,0%), grypa (9,4% oraz 2,8%) oraz ból pleców (7,8% oraz 4,0%), odpowiednio dla dawek 70 mg i 140 mg.

**Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Erenumab 70 mg			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Tepper 2017	7	190	3,68	3	282	1,06	0,098	3,56 (0,91; 13,93)	0,03 (-0,00; 0,06)
	STRIVE	10	314	3,18	1	319	0,31	0,006	10,46 (1,33; 82,21)	0,03 (0,01; 0,05)
	ARISE	17	283	6,01	12	289	4,15	0,345	1,48 (0,69; 3,15)	0,02 (-0,02; 0,05)
Metaanaliza (fixed effect model)									2,41 (1,31; 4,41) p = 0,004	0,02 (0,01; 0,04) p = 0,004
Infekcja górnych dróg oddechowych	Tepper 2017	5	190	2,63	4	282	1,42	0,495	1,88 (0,50; 7,09)	0,01 (-0,01; 0,04)
	STRIVE	21	314	6,69	18	319	5,64	0,623	1,20 (0,63; 2,30)	0,01 (-0,03; 0,05)
	ARISE	18	283	6,36	14	289	4,84	0,47	1,33 (0,65; 2,74)	0,02 (-0,02; 0,05)
	Sun 2016	3	106	2,83	5	153	3,27	1	0,86 (0,20; 3,69)	-0,00 (-0,05; 0,04)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,27 (0,82; 1,95) p = 0,28	0,01 (-0,01; 0,03) p = 0,28
Nudności	Tepper 2017	4	190	2,11	7	282	2,48	1	0,84 (0,24; 2,93)	-0,00 (-0,03; 0,02)
	STRIVE	7	314	2,23	6	319	1,88	0,787	1,19 (0,40; 3,58)	0,00 (-0,02; 0,03)
	ARISE	7	283	2,47	13	289	4,50	0,255	0,54 (0,21; 1,37)	-0,02 (-0,05; 0,01)
	Sun 2016	3	106	2,83	2	153	1,31	0,402	2,20 (0,36; 13,39)	0,02 (-0,02; 0,05)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,86 (0,48; 1,52) p = 0,60	-0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,60
Zapalenie nosogardła	Tepper 2017	6	190	3,16	16	282	5,67	0,267	0,54 (0,21; 1,41)	-0,03 (-0,06; 0,01)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Erenumab 70 mg			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
	STRIVE	31	314	9,87	32	319	10,03	1	0,98 (0,58; 1,65)	-0,00 (-0,05; 0,05)
	ARISE	15	283	5,30	17	289	5,88	0,856	0,90 (0,44; 1,83)	-0,01 (-0,04; 0,03)
	Sun 2016	6	106	5,66	12	153	7,84	0,622	0,70 (0,26; 1,94)	-0,02 (-0,08; 0,04)
<i>Metaanaliza (fixed effect model)</i>									0,84 (0,59; 1,20) p = 0,34	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,33
Zaparcia	Tepper 2017	0	190	0,00	1	282	0,35	1	0,49 (0,02; 12,16)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	STRIVE	5	314	1,59	4	319	1,25	0,75	1,27 (0,34; 4,79)	0,00 (-0,02; 0,02)
	ARISE	4	283	1,41	6	289	2,08	0,752	0,68 (0,19; 2,42)	-0,01 (-0,03; 0,01)
<i>Metaanaliza (fixed effect model)</i>									0,87 (0,36; 2,07)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Skurcze mięśni	Tepper 2017	1	190	0,53	4	282	1,42	0,653	0,37 (0,04; 3,32) p = 0,37	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,34
Migrena	Tepper 2017	3	190	1,58	3	282	1,06	0,689	1,49 (0,30; 7,47)	0,01 (-0,02; 0,03)
	STRIVE	4	314	1,27	10	319	3,13	0,175	0,40 (0,12; 1,28)	-0,02 (-0,04; 0,00)
	ARISE	6	283	2,12	8	289	2,77	0,788	0,76 (0,26; 2,22)	-0,01 (-0,03; 0,02)
	Sun 2016	3	106	2,83	2	153	1,31	0,402	2,20 (0,36; 13,39)	0,02 (-0,02; 0,05)
<i>Metaanaliza (fixed effect model)</i>									0,78 (0,41; 1,48) p = 0,45	-0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,45

Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Erenumab 140 mg			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Tepper 2017	7	188	3,72%	3	282	1,06%	0,098	3,60 (0,92; 14,09)	0,03 (-0,00; 0,06)
	STRIVE	1	319	0,31%	1	319	0,31%	1	1,00 (0,06; 16,06)	0,00 (-0,01; 0,01)
	LIBERTY	7	119	5,88%	7	124	5,65%	1	1,04 (0,36; 3,07)	0,00 (-0,06; 0,06)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,64 (0,75; 3,61) p = 0,22	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,22
Infekcja górnych dróg oddechowych	Tepper 2017	6	188	3,19%	4	282	1,42%	0,208	2,29 (0,64; 8,23)	0,02 (-0,01; 0,05)
	STRIVE	15	319	4,70%	18	319	5,64%	0,721	0,83 (0,41; 1,67)	-0,01 (-0,04; 0,02)
	LIBERTY	3	119	2,52%	3	124	2,42%	1	1,04 (0,21; 5,27)	0,00 (-0,04; 0,04)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,05 (0,59; 1,85) p = 0,87	0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,87
Nudności	Tepper 2017	6	188	3,19%	7	282	2,48%	0,776	1,30 (0,43; 3,92)	0,01 (-0,02; 0,04)
	STRIVE	6	319	1,88%	6	319	1,88%	1	1,00 (0,32; 3,13)	0,00 (-0,02; 0,02)
Metaanaliza (fixed effect model)									1,14 (0,52; 2,53) p = 0,74	0,00 (-0,01; 0,02) p = 0,75
Zapalenie nosogardła	Tepper 2017	3	188	1,60%	16	282	5,67%	0,031	0,27 (0,08; 0,94)	-0,04 (-0,07; -0,01)
	STRIVE	35	319	10,97%	32	319	10,03%	0,796	1,11 (0,67; 1,83)	0,01 (-0,04; 0,06)
	LIBERTY	5	119	4,20%	12	124	9,68%	0,131	0,41 (0,14; 1,20)	-0,05 (-0,12; 0,01)
Metaanaliza (random effect model)									0,57 (0,22; 1,43) p = 0,23	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,16
Zaparcia	Tepper 2017	8	188	4,26%	1	282	0,35%	0,004	12,49 (1,55; 100,70)	0,02 (-0,00; 0,05)
	STRIVE	11	319	3,45%	4	319	1,25%	0,114	2,81 (0,89; 8,93)	0,04 (0,01; 0,07)
Metaanaliza (fixed effect model)									4,41 (1,66; 11,77) p = 0,003	0,03 (0,01; 0,05) p = 0,002
Skurcze mięśni	Tepper 2017	7	188	3,72%	4	282	1,42%	0,126	2,69 (0,78; 9,31)	0,02 (-0,01; 0,05)
Migrena	Tepper 2017	5	188	2,66%	3	282	1,06%	0,276	2,54 (0,60; 10,76)	0,02 (-0,01; 0,04)
	STRIVE	3	319	0,94%	10	319	3,13%	0,089	0,29 (0,08; 1,08)	-0,02 (-0,04; -0,00)
Metaanaliza (fixed effect model)									0,84 (0,10; 7,02) p = 0,87	-0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,85



#### 4.2.3.1.3 Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane

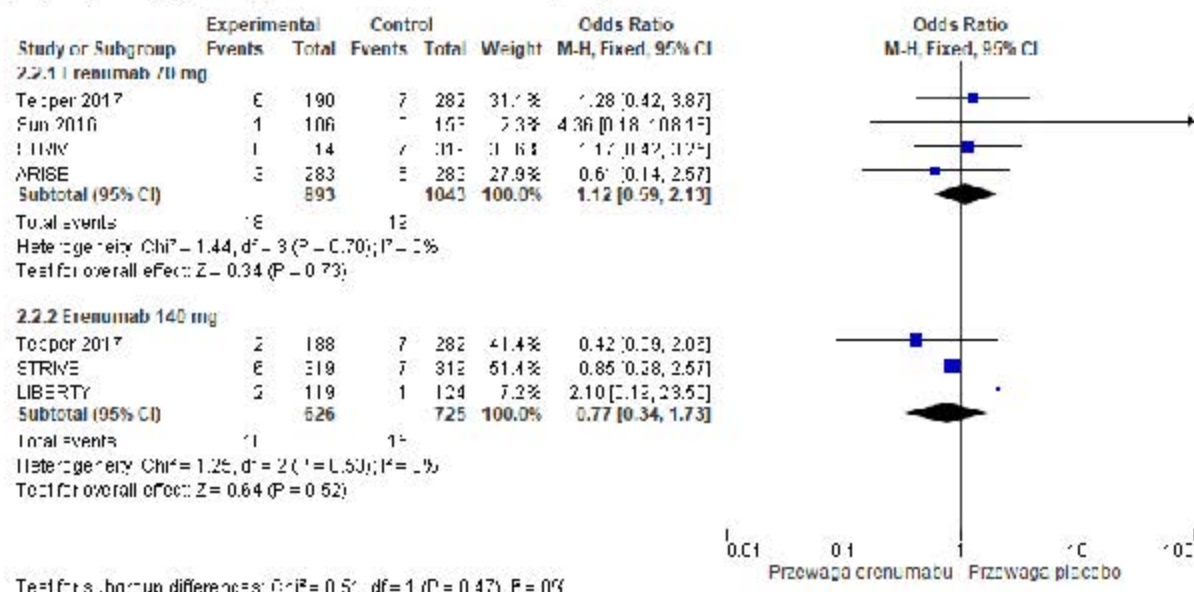
Wystąpienie co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. W badaniu Tepper 2017 poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,2% i 1,1% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg, a w grupie placebo - u 2,5% pacjentów. Zaobserwowane różnice w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie: OR = 1,28 (95% CI: 0,42; 3,87) oraz OR = 0,42 (95% CI: 0,09; 2,06) odpowiednio dla porównania populacji przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg z placebo (Tab. 39).

Metaanaliza wszystkich badań, w których erenumab podawany był w dawce 70 mg nie wykazała istotnej różnicy w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych (OR = 1,12; 95% CI: 0,59; 2,13;  $p = 0,73$ ). Podobnie, w przypadku metaanalizy wszystkich badań, w których erenumab podawany był w dawce 140 mg również nie wykazała znamiennej różnicy w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych (OR = 0,77; 95% CI: 0,34; 1,73;  $p = 0,52$ ; Tab. 39, Ryc. 31).

Podczas fazy przedłużonej badania Sun 2016 (Ashina 2019) co najmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 7,6% pacjentów stosujących dawkę 70 mg oraz u 5,6% pacjentów stosujących dawkę 140 mg.

**Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane.**

Dawka erenumabu	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
70 mg	Tepper 2017	6	190	3,16	7	282	2,48	0,776	1,28 (0,42; 3,87)	0,01 (-0,02; 0,04)
	STRIVE	8	314	2,55	7	319	2,19	0,8	1,17 (0,42; 3,25)	0,01 (-0,01; 0,03)
	ARISE	3	283	1,06	5	289	1,73	0,725	0,61(0,14; 2,57)	0,00 (-0,02; 0,03)
	Sun 2016	1	106	0,94	0	153	0,00	0,409	4,36 (0,18; 108,18)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									1,12 (0,59; 2,13) $p = 0,73$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,75$
140 mg	Tepper 2017	2	188	1,06	7	282	2,48	0,327	0,42 (0,09; 2,06)	-0,01 (-0,04; 0,01)
	STRIVE	6	319	1,88	7	319	2,19	1	0,85 (0,28; 2,57)	-0,00 (-0,03; 0,02)
	LIBERTY	2	119	1,68	1	124	0,81	0,616	2,10 (0,19; 23,50)	0,01 (-0,02; 0,04)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									0,77 (0,34; 1,73) $p = 0,52$	-0,00 (-0,02; 0,01) $p = 0,51$

**Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane.**

#### 4.2.3.1.4 Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane

W badaniu Tepper 2017 nie odnotowano żadnych znamienych różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Również metaanalizy badania Tepper 2017 oraz badań, w których występowały te same poważne zdarzenia niepożądane nie wykazały istotnych statystycznie różnic (Tab. 40, Tab. 41).

Podczas fazy przedłużonej badania migreny epizodycznej Sun 2016 (Ashina 2019) najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane to: zaburzenia adaptacyjne (0,3% oraz 0,4%), omdlenie (0,5% oraz 0,0%), mięśniak macicy (0,3% oraz 0,4%) oraz rak piersi (0,5% oraz 0,0%), odpowiednio dla dawek 70 mg i 140 mg.

**Tab. 40. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.**

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Erenumab 70 mg			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Wypadnięcie krążka międzykręgowego	Tepper 2017	1	190	0,53	1	282	0,35	1	1,49 (0,09; 23,92)	0,00 (-0,01; 0,01)
	ARISE	1	283	0,35	0	289	0	0,495	3,07 (0,12; 75,78)	0,00 (-0,01; 0,01)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									2,09 (0,27; 16,32) p = 0,48	0,00 (-0,00; 0,01) p = 0,49
Zapalenie wyrostka robaczkowego	Tepper 2017	1	190	0,53	0	282	0	0,403	4,47 (0,18; 110,37) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Zapalenie chrząstek zębowych	Tepper 2017	1	190	0,53	0	282	0	0,403	4,47 (0,18; 110,37) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Włókniak	Tepper 2017	1	190	0,53	0	282	0	0,403	4,47 (0,18; 110,37) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Ból w klatce piersiowej	Tepper 2017	1	190	0,53	0	282	0	0,403	4,47 (0,18; 110,37)	0,01 (-0,01; 0,02)
	STRIME	1	314	0,32	1	319	0,31	1	1,02 (0,06; 16,31)	0,00 (-0,01; 0,01)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									2,01 (0,27; 14,89) p = 0,49	0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,57
Złamanie kości promieniowej	Tepper 2017	1	190	0,53	0	282	0	0,403	4,47 (0,18; 110,37) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Tepper 2017	0	190	0	1	282	0,35	1	0,49 (0,02; 12,16)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	ARISE	0	283	0	1	289	0,35	1	0,34 (0,01; 8,36)	-0,00 (-0,01; 0,01)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									0,41 (0,04; 3,93) p = 0,44	-0,00 (-0,01; 0,00) p = 0,35
Migrena	Tepper 2017	0	190	0	1	282	0,35	1	0,49 (0,02; 12,16)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	STRIME	1	314	0,32	0	319	0	0,496	3,06 (0,12; 75,34)	0,00 (-0,01; 0,01)
	ARISE	1	283	0,35	1	289	0,35	1	1,02 (0,06; 16,41)	0,00 (-0,01; 0,01)
	Sun 2016	1	106	0,94	0	153	0	0,409	4,36 (0,18; 108,18)	0,01 (-0,01; 0,03)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									1,58 (0,39; 6,46) p = 0,53	0,00 (-0,00; 0,01) p = 0,62
Zapalenie trzustki	Tepper 2017	0	190	0	1	282	0,35	1	0,49 (0,02; 12,16) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,67
Zapalenie ślinianek	Tepper 2017	0	190	0	1	282	0,35	1	0,49 (0,02; 12,16) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53
Zakażenie układu moczowego	Tepper 2017	0	190	0	1	282	0,35		0,49 (0,02; 12,16)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	STRIME	5	314	1,59	7	319	2,19		0,72 (0,23; 2,30)	-0,01 (-0,03; 0,02)

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Erenumab 70 mg			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
	ARISE	1	283	0,35	0	289	0		3,07 (0,12; 75,78)	0,00 (-0,01; 0,01)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									0,82 (0,30; 2,24) p = 0,71	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,67
Wymioty	Tepper 2017	0	190	0	1	282	0,35	1	0,49 (0,02; 12,16) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,67

Tab. 41. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.

Zdarzenie niepożądane	Badanie	Erenumab 140 mg			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
Zrosty jamy brzusznej	Tepper 2017	1	188	0	0	282	0	0,4	4,52 (0,18; 111,55) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Ból brzucha	Tepper 2017	1	188	0	0	282	0	0,4	4,52 (0,18; 111,55) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Uszkodzenie chrząstki	Tepper 2017	1	188	0	0	282	0	0,4	4,52 (0,18; 111,55) p = 0,36	0,01 (-0,01; 0,02) p = 0,44
Wypadnięcie krążka międzykręgowego	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35	1	0,50 (0,02; 12,28) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53
Ból w klatce piersiowej	Tepper 2017	0	188	0	0	282	0	-	-	-
	STRIVE	1	319	0,31	1	319	0,31	1	1,00 (0,06; 16,06) p = 1	0,00 (-0,01; 0,01) p = 1
Zapalenie pęcherzyka żółciowego	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35	1	0,50 (0,02; 12,28) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53
Migrena	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35	1	0,50 (0,02; 12,28) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53
Zapalenie trzustki	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35	1	0,50 (0,02; 12,28) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53
Zapalenie ślinianek	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35	1	0,50 (0,02; 12,28) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53
Zakażenie układu moczowego	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35		0,49 (0,02; 12,16)	-0,00 (-0,01; 0,01)
	STRIVE	7	319	2,19	7	319	2,19		1,02 (0,35; 2,93)	0,00 (-0,02; 0,02)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									0,94 (0,35; 2,54) p = 0,9	-0,00 (-0,02; 0,01) p = 0,86
Wymioty	Tepper 2017	0	188	0	1	282	0,35	1	0,50 (0,02; 12,28) p = 0,67	-0,00 (-0,01; 0,01) p = 0,53

#### 4.2.3.1.5 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

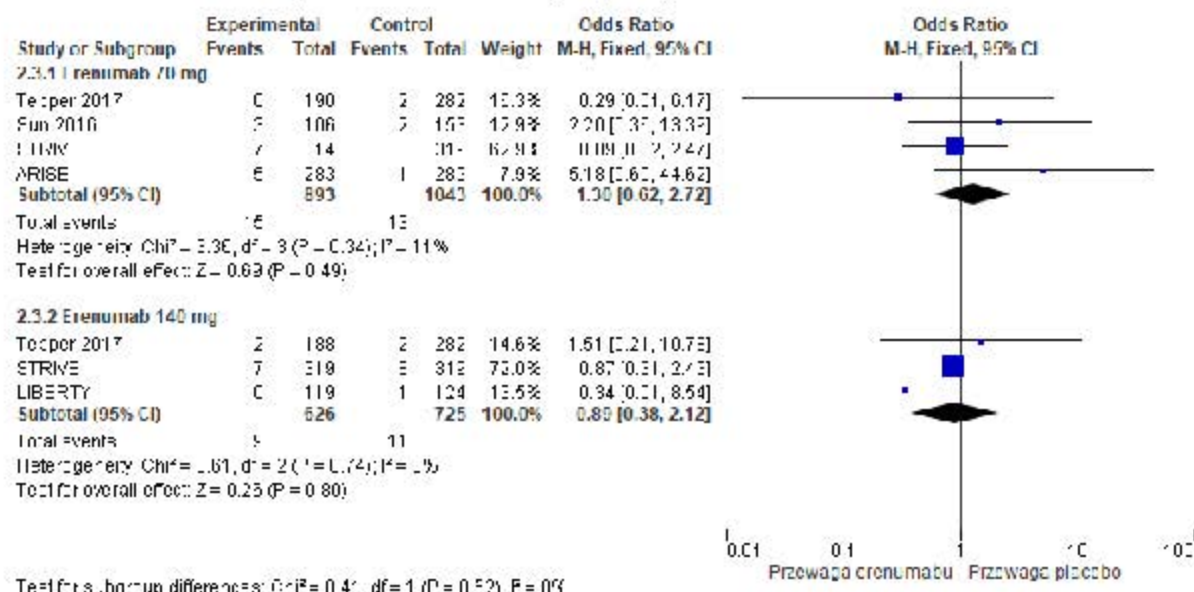
W badaniu Tepper 2017 czterech pacjentów zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych: dwóch w grupie erenumabu 140 mg (1,1%) oraz dwóch w grupie placebo (0,7%). Różnica w odsetku pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych była nieistotna statystycznie zarówno w grupie erenumabu 70 mg (OR = 0,29; 95% CI: 0,01; 6,17) jak i w grupie erenumabu 140 mg (OR = 1,51; 95% CI: 0,21; 10,78; Tab. 42) w porównaniu z placebo.

Metaanalizy wszystkich badań, w których erenumab podawany był w dawce 70 mg (Tepper 2017, STRIVE, ARISE, Sun 2016) jak i w dawce 140 mg (Tepper 2017, STRIVE, LIBERTY) nie wykazały znamiennej różnicy w odsetku pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych w porównaniu z placebo (odpowiednio: OR = 1,30; 95% CI: 0,62; 2,72;  $p = 0,49$  oraz OR = 0,89; 95% CI: 0,38; 2,12;  $p = 0,8$ ; Tab. 42, Ryc. 32).

Podczas fazy przedłużonej badania Sun 2016 (Ashina 2019) zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 3,9% pacjentów stosujących dawkę 70 mg oraz u 0,4% pacjentów stosujących dawkę 140 mg.

**Tab. 42. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

Dawka erenumabu	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
		n	N	%	n	N	%			
70 mg	Tepper 2017	0	190	0,00	2	282	0,71	0,518	0,29 (0,01; 6,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)
	STRIVE	7	314	2,23	8	319	2,51	1	0,89 (0,32; 2,47)	-0,00 (-0,03; 0,02)
	ARISE	5	283	1,77	1	289	0,35	0,12	5,18 (0,60; 44,62)	0,01 (-0,00; 0,03)
	Sun 2016	3	106	2,83	2	153	1,31	0,402	2,20 (0,36; 13,39)	0,02 (-0,02; 0,05)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									1,30 (0,62; 2,72) $p = 0,49$	0,00 (-0,01; 0,01) $p = 0,51$
140 mg	Tepper 2017	2	188	1,06	2	282	0,71	1	1,51 (0,21; 10,78)	0,00 (-0,01; 0,02)
	STRIVE	7	319	2,19	8	319	2,51	1	0,87 (0,31; 2,43)	-0,00 (-0,03; 0,02)
	LIBERTY	0	119	0,00	1	124	0,81	1	0,34 (0,01; 8,54)	-0,01 (-0,03; 0,01)
Metaanaliza ( <i>fixed effect model</i> )									0,89 (0,38; 2,12) $p = 0,8$	-0,00 (-0,02; 0,01) $p = 0,8$

**Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.**

#### 4.2.3.1.6 Zgon

W żadnym z włączonych do analizy badań tj. Tepper 2017, STRIVE, ARISE, LIBERTY, Sun 2016, Ashina 2019 nie odnotowano zgonów w grupie erenumabu oraz w grupie placebo podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz fazy przedłużonej.

#### 4.2.3.2 Bezpieczeństwo erenumabu w porównaniu z placebo w subpopulacjach

Do analizy bezpieczeństwa włączono publikacje Ashina 2018a oraz Goadsby 2019, w których przedstawiono dostępne wyniki w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych linii nieskutecznej terapii profilaktycznej odpowiednio migreny przewlekłej oraz epizodycznej.

Podczas fazy przedłużonej oceniano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego lub poważnego zdarzenia niepożądanego w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię nieskutecznego leczenia profilaktycznego.

Skuteczność erenumabu w porównaniu do placebo w subpopulacji pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi w porównaniu do subpopulacji pacjentów bez depresji i/lub zaburzeń lękowych oceniono na podstawie abstraktu konferencyjnego Tepper 2018b. Powyższego porównania dokonano w ramach badania STRIVE, które zostało przeprowadzone w populacji pacjentów z migreną epizodyczną.

##### 4.2.3.2.1 Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane

###### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych, przedstawionej w publikacji Ashina 2018a, wykazano brak znamienych statystycznie różnic w występowaniu przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Z kolei, istotne statystycznie różnice zaobserwowano w przypadku porównania pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg oraz pacjentów przyjmujących placebo w subpopulacjach, które przeszły uprzednio więcej niż 2 oraz więcej

niż 3 wcześniejsze, nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego. Szczegółowe wyniki zostały przedstawione w poniższej tabeli (Tab. 43).

Podczas fazy przedłużonej przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię nieskutecznego leczenia profilaktycznego wystąpiło u 60,3% oraz 66,7% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 oraz 140 mg.

Tab. 43. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych: przynajmniej je dno zdarzenie niepożądane. Źródło: Ashina 2018a, Goadsby 2019.

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
70 mg	0	Ashina 2018a	24	64	37,5	26	85	30,6	0,387	1,36 (0,69; 2,70) p = 0,38	0,07 (-0,08; 0,22) p = 0,38
		Goadsby 2019	106	187	56,7	115	192	59,9	0,526	0,88 (0,58; 1,32) p = 0,53	-0,03 (-0,13; 0,07) p = 0,53
	Metaanaliza (fixed effect model)								0,98 (0,69; 1,40) p=0,93	-0,00 (-0,09; 0,08) p=0,93	
	≥1	Ashina 2018a	59	126	53,6	84	197	42,6	0,492	1,18 (0,76; 1,86) p = 0,46	0,04 (-0,07; 0,15) p = 0,46
		Goadsby 2019	74	127	58,3	86	127	67,7	0,153	0,67 (0,40; 1,11) p = 0,12	-0,09 (-0,21; 0,02) p = 0,12
	Metaanaliza (random effect model)								0,90 (0,51; 1,58) p=0,72	-0,02 (-0,16; 0,11) p=0,72	
	≥2	Ashina 2018a	39	92	42,4	62	141	44,0	0,893	0,94 (0,55; 1,59) p = 0,81	-0,02 (-0,15; 0,11) p = 0,81
		Goadsby 2019	33	49	70,4	38	54	70,4	0,832	0,87 (0,38; 2,00) p = 0,74	-0,03 (-0,21; 0,15) p = 0,74
	Metaanaliza (fixed effect model)								0,92 (0,59; 1,44) 0,71	-0,02 (-0,13; 0,09) p=0,71	
	≥3	Ashina 2018a	29	68	42,6	42	98	42,9	1	0,99 (0,53; 1,85) p = 0,98	-0,00 (-0,16; 0,15) p = 0,98
140 mg	0	Ashina 2018a	21	63	33,3	26	85	30,6	0,725	1,13 (0,56; 2,28) p = 0,72	0,03 (-0,12; 0,18) p = 0,72
		Goadsby 2019	105	203	51,7	115	192	59,9	0,102	0,72 (0,48; 1,07) p = 0,10	-0,08 (-0,18; 0,02) p = 0,10



Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
		Metaanaliza (fixed effect model)								0,80 (0,57; 1,13) p=0,21	-0,05 (-0,13; 0,03) p=0,21
	≥1	Ashina 2018a	67	125	53,6	84	197	42,6	0,067	1,55 (0,99; 2,44) p = 0,06	0,11 (-0,00; 0,22) p = 0,05
		Goadsby 2019	72	243	62,1	86	127	67,7	0,00	0,20 (0,13; 0,32) p = 0,00	-0,38 (-0,48; -0,28) p = 0,00
		Metaanaliza (random effect model)								0,56 (0,08; 4,15) p=0,57	-0,14 (-0,62; 0,35) p=0,58
	≥2	Ashina 2018a	53	92	57,6	62	141	44,0	0,045	1,73 (1,02; 2,94) p = 0,04	0,14 (0,01; 0,27) p = 0,04
		Goadsby 2019	35	58	60,3	38	54	70,4	0,323	0,64 (0,29; 1,41) p = 0,27	-0,10 (-0,28; 0,07) p = 0,26
		Metaanaliza (random effect model)								1,10 (0,42; 2,91) p=0,85	0,03 (-0,21; 0,26) p=0,83
	≥3	Ashina 2018a	39	65	60,0	42	98	42,9	0,038	2,00 (1,06; 3,78) p = 0,03	0,17 (0,02; 0,33) p = 0,03

\*liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej.

### Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych

Bezpieczeństwo i tolerancja erenumabu w obu podgrupach były podobne do odnotowanych w populacji ogólnej, a profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem placebo. W przypadku porównania pacjentów bez depresji i/lub zaburzeń lękowych przyjmujących erenumab w dawce 140 mg zaobserwowano znamienne niższe ryzyko wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego w porównaniu do grupy placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 44.

**Tab. 44. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w subpopulacjach uwzględniających występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych w badaniu STRIVE: przynajmniej je dno zdarzenie niepożądane. Źródło: Tepper 2018b.**

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie									
70 mg	37	58	63,8	45	74	60,8	0,857	1,14 (0,56; 2,31) p = 0,73	0,03 (-0,14; 0,2) p = 0,73
140 mg	42	61	68,9	45	74	60,8	0,37	1,42 (0,7; 2,91) p = 0,33	0,08 (-0,08; 0,24) p = 0,33
Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie									
70 mg	143	256	55,9	156	245	63,7	0,075	0,72 (0,5; 1,03) p = 0,08	-0,08 (-0,16; 0,01) p = 0,33
140 mg	135	258	52,3	156	245	63,7	0,01	0,63 (0,44; 0,89) p = 0,33	-0,11 (-0,2; -0,03) p = 0,009

#### 4.2.3.2.2 Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane

##### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych przedstawionej w publikacji Ashina 2018a wykazano brak znamienych statystycznie różnic w występowaniu przynajmniej jednego ciężkiego zdarzenia niepożądanego w każdej podgrupie zarówno wśród pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg jak i 140 mg w porównaniu z placebo (Tab. 45).

Podczas fazy przedłużonej przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię nieskutecznego leczenia profilaktycznego wystąpiło u 3,1% oraz 5,2% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 oraz 140 mg.

Tab. 45. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych: przynajmniej je dno poważne zdarzenie niepożądane. Źródło: Ashina 2018a, Goadsby 2019.

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
70 mg	0	Ashina 2018a	3	64	4,7	2	85	2,4	0,652	2,04 (0,33; 12,59) p = 0,44	0,02 (-0,04; 0,08) p = 0,45
		Goadsby 2019	4	187	2,1	6	192	3,1	0,751	0,67 (0,19; 2,44) p=0,55	-0,00 (-0,04; 0,02) p=0,55
	Metaanaliza (fixed effect model)									0,98 (0,35; 2,72) p=0,97	-0,00 (-0,03; 0,03) p=0,97
	≥1	Ashina 2018a	3	126	2,4	5	197	2,5	1	0,94 (0,22; 3,99) p = 0,93	-0,00 (-0,04; 0,03) p = 0,93
		Goadsby 2019	4	127	3,1	1	127	0,8	0,370	4,10 (0,45; 37,18) p=0,21	0,02 (-0,01; 0,06) p=0,17
	Metaanaliza (fixed effect model)									1,58 (0,51; 4,87) p=0,43	0,01 (-0,01; 0,03) p=0,43
	≥2	Ashina 2018a	3	92	3,3	4	141	2,8	1	1,15 (0,25; 5,28) p = 0,85	0,00 (-0,04; 0,05) p = 0,86
		Goadsby 2019	2	49	4,1	0	54	0,0	0,224	5,74 (0,27; 122,50) p=0,26	0,04 (-0,02; 0,11) p=0,22
	Metaanaliza (fixed effect model)									1,75 (0,48; 6,29) p=0,39	0,02 (-0,02; 0,05) p=0,41
	≥3		1	68	1,5	3	98	3,1	0,645	0,47 (0,05; 4,64) p = 0,52	-0,02 (-0,06; 0,03) p = 0,48
140 mg	0	Ashina 2018a	0	63	0	2	85	2,4	0,508	0,26 (0,01; 5,57) p = 0,39	-0,02 (-0,07; 0,02) p = 0,27
		Goadsby 2019	3	203	1,5	6	192	3,1	0,326	0,47 (0,11; 1,89) p=0,28	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,28
	Metaanaliza (fixed effect model)									0,41 (0,12; 1,46) p=0,17	-0,02 (-0,04; 0,01) p=0,14
	≥1	Ashina 2018a	2	125	1,6	5	197	2,5	0,71	0,62 (0,12; 3,27) p = 0,58	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,55

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
		Goadsby 2019	3	243	2,6	1	127	0,8	1	1,57 (0,16; 15,30) p=0,70	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,67
		Metaanaliza (fixed effect model)								0,87 (0,24; 3,09) p=0,82	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,82
	≥2	Ashina 2018a	1	92	1,1	4	141	2,8	0,651	0,38 (0,04; 3,42) p = 0,39	-0,02 (-0,05; 0,02) p = 0,32
		Goadsby 2019	3	58	5,2	0	54	0,0	0,244	6,87 (0,35; 136,24) p=0,21	0,05 (-0,01; 0,12) p=0,12
		Metaanaliza (random effect model)								1,35 (0,08; 23,21) p=0,84	0,01 (-0,06; 0,08) p=74
	≥3		0	65	0	3	98	3,1	0,276	0,21 (0,01; 4,10) p = 0,30	-0,03 (-0,07; 0,01) p = 0,15

\*liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej.

### Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych

Bezpieczeństwo i tolerancja erenumabu w obu podgrupach były podobne do odnotowanych w populacji ogólnej, a ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem placebo. Nie odnotowano żadnych znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 46.

**Tab. 46. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w subpopulacjach uwzględniających występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych w badaniu STRIVE: przynajmniej je dno poważne zdarzenie niepożądane. Źródło: Tepper 2018b.**

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie									
70 mg	3	58	5,2	2	74	2,7	0,654	1,96 (0,32; 12,16) p = 0,47	0,02 (-0,04; 0,09) p = 0,48
140 mg	2	61	3,3	2	74	2,7	1	1,22 (0,17; 8,93) p = 0,84	0,01 (-0,05; 0,09) p = 0,85
Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie									
70 mg	5	256	2,0	5	245	2,0	1	0,96 (0,27; 3,34) p = 0,94	-0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,94
140 mg	4	258	1,6	5	245	2,0	0,745	0,76 (0,2; 2,85) p = 0,68	-0,00 (-0,03; 0,02) p = 0,68

#### 4.2.3.2.3 Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych

##### Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych przedstawionej w publikacji Ashina 2018a wykazano brak istotnych statystycznie różnic w konieczności zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w każdej podgrupie zarówno wśród pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg jak i 140 mg w porównaniu z placebo (Tab. 47).

Tab. 47. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Źródło: Ashina 2018a, Goadsby 2019.

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
70 mg	0	Ashina 2018a	0	64	0	0	85	0	-	-	0,00 (-0,03; 0,03) p = 1
		Goadsby 2019	6	187	3,2	6	192	3,1	1	1,03 (0,33; 3,25) p=0,96	0,00 (-0,03; 0,04) p=0,96
	Metaanaliza (fixed effect model)									1,03 (0,33; 3,25) p=0,96	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,96
	≥1	Ashina 2018a	0	126	0	2	197	1,0	0,532	0,31 (0,01; 6,49) p = 0,45	-0,01 (-0,03; 0,01) p = 0,29
		Goadsby 2019	1	127	0,8	2	127	1,6	1	0,50 (0,04; 5,54) p=0,57	-0,01 (-0,03; 0,02) p=56
	Metaanaliza (fixed effect model)									0,40 (0,06; 2,64) p=0,34	-0,01 (-0,03; 0,01) p=0,26
	≥2	Ashina 2018a	0	92	0	1	141	0,7	1	0,51 (0,02; 12,56) p = 0,68	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,54
		Goadsby 2019	1	49	2,0	0	54	0,0	0,476	3,37 (0,13; 84,70) p=0,46	0,02 (-0,03; 0,07) p=0,45
	Metaanaliza (fixed effect model)									1,31 (0,18; 9,81) p=0,79	0,00 (-0,02; 0,02) p=0,89
	≥3		0	68	0	1	98	1,0	1	0,47 (0,02; 11,82) p = 0,65	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,52
140 mg	0	Ashina 2018a	1	63	1,6	0	85	0	0,426	4,10 (0,16; 102,43) p = 0,39	0,02 (-0,02; 0,06) p = 0,44
		Goadsby 2019	3	203	1,5	6	192	3,1	0,326	0,47 (0,11; 1,89) p=0,28	-0,02 (-0,05; 0,01) p=0,28
	Metaanaliza (fixed effect model)									0,70 (0,21; 2,32) p=0,56	-0,01 (-0,03; 0,02) p=0,53
	≥1	Ashina 2018a	1	125	0,8	2	197	1,0	1	0,79 (0,07; 8,76) p = 0,85	-0,00 (-0,02; 0,02) p = 0,84

Dawka erenumabu	Liczba terapii*	Badanie	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
			n	N	%	n	N	%			
		Goadsby 2019	4	243	3,4	2	127	1,6	1	1,05 (0,19; 5,79) p=0,96	0,00 (-0,03; 0,03) p=0,96
		Metaanaliza (fixed effect model)								0,95 (0,24; 3,78) p=0,94	-0,00 (-0,02; 0,02) p=0,94
	≥2	Ashina 2018a	0	92	0	1	141	0,7	1	0,51 (0,02; 12,56) p = 0,68	-0,01 (-0,03; 0,02) p = 0,54
		Goadsby 2019	5	58	6,9	0	54	0,0	0,058	11,21 (0,60; 207,67) p=0,10	0,09 (0,01; 0,16) p=0,03
		Metaanaliza (random effect model)								2,56 (0,12; 55,31) p=0,55	0,04 (-0,09; 0,16) p=0,58
	≥3		0	65	0	1	98	1,0	1	0,50 (0,02; 12,37) p = 0,67	-0,01 (-0,04; 0,02) p = 0,52

\*liczba wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej.

**Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych**

Bezpieczeństwo i tolerancja erenumabu w obu podgrupach były podobne do odnotowanych w populacji ogólnej, a ogólny profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem placebo. Szczegółowe wyniki przedstawiono w Tab. 48.

**Tab. 48. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w subpopulacjach uwzględniających występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych w badaniu STRIVE: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Źródło: Tepper 2018b.**

Dawka erenumabu	Erenumab			Placebo			p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value
	n	N	%	n	N	%			
Depresja i/lub zaburzenia lękowe w wywiadzie									
70 mg	1	58	1,7	3	74	4,1	0,63	0,42 (0,04; 4,10) p = 0,45	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,42
140 mg	1	61	1,6	3	74	4,1	0,626	0,39 (0,04; 3,89) p = 0,43	-0,02 (-0,08; 0,03) p = 0,39
Brak depresji i/lub zaburzeń lękowych w wywiadzie									
70 mg	6	256	2,3	5	245	2,0	1	1,15 (0,35; 3,82) p = 0,82	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,82
140 mg	6	258	2,3	5	245	2,0	1	1,14 (0,34; 3,79) p = 0,83	0,00 (-0,02; 0,03) p = 0,83

**4.2.3.2.4 Zgon****Analiza subpopulacji - liczba wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego**

Nie odnotowano żadnego zgonu w analizie subpopulacji badania Tepper 2017 zawartej w publikacji Ashina 2018a.

**Analiza subpopulacji - występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych**

Nie odnotowano żadnego zgonu w analizie subpopulacji badania STRIVE zawartej w publikacji Tepper 2018b.



### **4.3 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL**

Na stronie internetowej EMA można odnaleźć informację, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi, które mogą dotyczyć 1 na 10 pacjentów, związanymi ze stosowaniem erenumabu są: reakcje w miejscu wstrzyknięcia, zaparcia, skurcze mięśni oraz świąd. (EMA Aimovig®)

Na stronach internetowych FDA oraz URPL nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa erenumabu.

### **4.4 Analiza efektywności praktycznej**

W wyniku przeglądu systematycznego badań rzeczywistej praktyki klinicznej nie odnaleziono badań dotyczących efektywności praktycznej stosowania erenumabu w profilaktyce migreny przewlekłej.

## 5 Ograniczenia

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym pacjentów z migreną przewlekłą została przeprowadzona na podstawie wszystkich dostępnych dowodów naukowych.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest fakt, iż nie odnaleziono badań klinicznych przeprowadzonych na populacji tożsamej z populacją wnioskowaną. Populacja wnioskowana to pacjenci z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją, którzy przeszli co najmniej dwie linie wcześniejszego nieskutecznego leczenia profilaktycznego. Ocenę skuteczności erenumabu w populacji pacjentów z migreną przewlekłą przeprowadzono na podstawie jednego badania randomizowanego (Tepper 2017) oraz analiz subpopulacji tego badania uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych (Ashina 2018). Dwie lub więcej wcześniejsze linie nieskutecznego leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej przeszło 49% populacji uwzględnionej w badaniu Tepper 2017. W badaniu Tepper 2017 nie wykluczano pacjentów z depresją, jednak nie monitorowano tego parametru w trakcie badania. Oceny skuteczności erenumabu wśród pacjentów ze współwystępującą depresją dokonano na podstawie analizy subpopulacji badania STRIVE, przedstawionej w publikacji Tepper 2018b, w którym brali udział pacjenci z migreną epizodyczną. Depresja występowała u 20% pacjentów włączonych do badania STRIVE. Założono, iż migrena epizodyczna oraz przewlekła są w dużej mierze schorzeniami analogicznymi. Dlatego uznano, że uzyskane wyniki dotyczące migreny epizodycznej dostarczają również istotnych informacji na temat skuteczności stosowania erenumabu wśród pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją.

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono 4 poprawnie zaprojektowane badania randomizowane dotyczące stosowania erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej. Wśród badań włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa jedynie populacja badania LIBERTY odpowiada populacji wnioskowanej pod względem liczby wcześniejszych linii leczenia. W pozostałych badaniach brali udział również pacjenci, którzy nie przechodzili żadnych wcześniejszych linii leczenia profilaktycznego. Analizę subpopulacji pacjentów z depresją przedstawiono jedynie w badaniu STRIVE. W innych badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa nie wyszczególniono takiej subpopulacji. Niezgodność populacji docelowej oraz populacji w badaniach włączonych do analizy bezpieczeństwa może być pewnym ograniczeniem niniejszej analizy. Jednak założono, że migrena przewlekła oraz epizodyczna są w dużej mierze schorzeniami analogicznymi w związku z tym uzyskane wyniki dostarczają dodatkowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania erenumabu.

Ograniczeniem niniejszej analizy jest mała liczba badań włączonych do oceny skuteczności erenumabu. Jedynym odnalezionym badaniem, na podstawie którego oceniano skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej było badanie Tepper 2017. Było to poprawnie zaprojektowane, randomizowane badanie drugiej fazy w którym wzięło udział 667 pacjentów, którzy przyjmowali erenumab raz na 4 tygodnie przez 12 tygodni. Dodatkowo przeprowadzono 52-tygodniową otwartą fazę przedłużoną powyższego badania, w której udział wzięło 609 pacjentów, którzy ukończyli badanie Tepper 2017. Wyniki dotyczące fazy przedłużonej, w momencie pisania niniejszej analizy, zostały opublikowane jedynie w formie abstraktu konferencyjnego Tepper 2018a. Przeprowadzono również analizę wyników powyższych badań w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych, nieskutecznych linii leczenia profilaktycznego.

Jednym z ograniczeń analizy jest również brak danych dotyczących jakości życia w badaniach włączonych do przeglądu.

Pewnym ograniczeniem niniejszej analizy może być niewielka heterogeniczność włączonych badań. Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów były zbliżone, choć nie były zdefiniowane dokładnie tak samo: kluczowym kryterium włączenia do badania Tepper 2017 była zdiagnozowana migrena przewlekła, a w pozostałych badaniach - migrena epizodyczna. Ponadto kluczowym kryterium włączenia do badania LIBERTY było stosowanie w przeszłości od 2 do 4 linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego. Również ogólna charakterystyka populacji w badaniach była zbliżona (wiek, płeć, rasa), jednak początkowe wartości parametrów takich jak średnia liczba dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu, średnia liczba dni, w których stosowane są specyficzne dla migreny środki przeciwbólowe były znacznie wyższe w badaniu Tepper 2017. Spowodowane jest to kryterium włączenia do tego badania tj. zdiagnozowana migrena przewlekła.

## 6 Dyskusja

### 6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia profilaktycznego w porównaniu z placebo.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej po niepowodzeniu co najmniej dwóch linii wcześniejszego leczenia w bazach danych MEDLINE, EMBASE, Cochrane oraz na stronach agencji HTA zrzeszonych w INAHTA. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień oraz rejestrów badań klinicznych. Poszukiwano badań z randomizacją spełniających predefiniowane kryteria. W celu analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, do analizy kwalifikowano pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne i rejestry pacjentów. Ocenę wiarygodności badań pierwotnych przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej, a następnie ilościowej.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano i zakwalifikowano do analizy skuteczności i bezpieczeństwa 2 badania erenumabu przeprowadzone wśród pacjentów z migreną przewlekłą: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a. Badanie Tepper 2017 było poprawnie przeprowadzonym, wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniem klinicznym II fazy, w którym udział wzięło 667 pacjentów, którzy zostali podzieleni na 3 grupy przyjmujące: erenumab w dawce 70 mg, erenumab w dawce 140 mg oraz placebo. Okres obserwacji w fazie podwójnie zaślepionej wyniósł 12 tygodni, a po jej zakończeniu pacjenci mogli wziąć udział w otwartej, niekontrolowanej fazie przedłużonej tj. w badaniu Tepper 2018a. Wzięło w nim udział 609 chorych, a okres obserwacji wyniósł 52 tygodnie. Wyniki fazy przedłużonej zostały przedstawione jako abstrakt konferencyjny Tepper 2018a. Dodatkowo włączono publikacje Ashina 2018a oraz abstrakt konferencyjny Ashina 2018b dotyczące wyników analizy powyższych badań w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych. Dwie lub więcej wcześniejsze linie nieskutecznego leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej przeszło 49% populacji uwzględnionej w badaniu Tepper 2017.

We włączonych badaniach oceniano takie punkty końcowe jak: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy, odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z migreną, średnia zmiana liczby dni, w których pacjent zażywał specyficzne dla migreny leki przeciwbólowe oraz średnia zmiana skumulowanej miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.

Dodatkowo do niniejszego przeglądu włączono wyniki publikacji Tepper 2018b przedstawionej w formie abstraktu oraz plakatu konferencyjnego. W powyższej publikacji przedstawiono analizę skuteczności erenumabu w porównaniu do placebo wśród pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Ocena

była przeprowadzona w subpopulacji pacjentów badania STRIVE, które zostało włączone do analizy bezpieczeństwa. Subpopulacja pacjentów ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi stanowiła 20% (193 z 955) pacjentów biorących udział w badaniu STRIVE.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu do analizy bezpieczeństwa dodatkowo włączono 4 badania erenumabu przeprowadzone wśród pacjentów z migreną epizodyczną. Były to poprawnie przeprowadzone wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badania kliniczne: STRIVE, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016.

Nie odnaleziono publikacji dotyczących efektywności praktycznej terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej.

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

## 6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

### 6.2.1 Skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w populacji ogólnej

#### 6.2.1.1 Skuteczność

Analiza skuteczności terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej została wykonana na podstawie publikacji pełnotekstowej Tepper 2017 oraz abstraktu konferencyjnego dotyczącego fazy przedłużonej powyższego badania - Tepper 2018a. W analizie wykazano istotne różnice w efektywności erenumabu w obydwu dawkach względem placebo w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych, za wyjątkiem średniej zmiany miesięcznej liczby godzin z bólem głowy w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg. **Erenumab był skuteczniejszy od placebo w obydwu zastosowanych dawkach, a wyniki fazy przedłużonej wskazują na pogłębiającą się skuteczność erenumabu wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.**

Poniżej zostaną zebrane i opisane wyniki analizy dla poszczególnych punktów końcowych.

#### Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy

Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy odnotowana w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej była pierwszorzędnym punktem końcowym w badaniu Tepper 2017. W 12 tygodniu badania, na koniec fazy podwójnie zaślepionej, stosowanie erenumabu pozwoliło zredukować średnią liczbę dni, w których występował migrenowy ból głowy o średnio 6,6 (SD = 5,5) dnia w obydwu grupach (erenumab 70 mg oraz 140 mg), w porównaniu do 4,2 (SD = 6,7) dnia w grupie placebo (MD = -2,5; 95% CI: -3,5; -1,4;  $p < 0,0001$ ). Na koniec fazy przedłużonej tj. w 52 tygodniu zaobserwowano dalszą redukcję średniej liczby dni z migrenowym bólem głowy. W grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg odnotowano redukcję o -8,49 (95% CI: -9,35; -7,63), a w dawce 140 mg redukcję o -10,48 dni (95% CI: -11,52; -9,43).

#### Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej był drugorzędowym punktem końcowym. Podczas 12-tygodniowej fazy podwójnie zaślepionej wykazano znamienne wyższy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% redukcję liczby dni z napadami migrenowymi w grupach otrzymujących erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg, w których 50% redukcję zaobserwowano odpowiednio u 40% i 41% pacjentów, względem grupy placebo, gdzie 50% redukcję osiągnęło 23% pacjentów (odpowiednio: OR = 2,2; 95% CI: 1,5; 3,3;  $p = 0,0001$  oraz OR = 2,3; 95% CI: 1,6; 3,3;  $p = 0,0001$ ). Wyniki fazy przedłużonej wskazują na dalszy wzrost odsetka pacjentów raportujących co najmniej 50% redukcję wraz z wydłużeniem czasu terapii, który w 52 tygodniu badania wyniósł 53% w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 67% wśród pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg. W grupie przyjmującej większą dawkę erenumabu odnotowano wyższy odsetek oraz szybszą dynamikę wzrostu w porównaniu do grupy przyjmującej erenumab w niższej dawce.

**Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe**

Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym badania Tepper 2017. Podczas fazy podwójnie zaślepionej badania zaobserwowano znamiennej różnicę w ocenianym punkcie końcowym między grupą przyjmującą erenumab w dawce 70 mg, w której zaobserwowano redukcję o 3,5 (SD = 4,1) dnia oraz grupą erenumabu w dawce 140 mg, gdzie odnotowano redukcję o 4,1 (SD = 4,1) dnia, a grupą placebo, w której pacjenci raportowali redukcję o 1,6 (SD = 3,4) dnia (odpowiednio erenumab 70 mg: MD = -1,9; 95% CI: -2,6; -1,1;  $p < 0,0001$  oraz erenumab 140 mg: MD = -2,6; 95% CI: -3,3; -1,8;  $p < 0,0001$ ). Na koniec fazy przedłużonej wykazano dalszą redukcję liczby dni, w których niezbędne było przyjmowanie specyficznych leków przeciwbólowych, która wyniosła średnio 5,05 dnia (95% CI: -5,76; -4,34) w grupie erenumabu 70 mg oraz 4,97 dnia (95% CI: -5,81; -4,13) w grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg.

**Średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy**

Średnia zmiana liczby godzin z bólem głowy w miesięcznym okresie kończącym fazę randomizowaną względem wartości wyjściowej była drugorzędowym punktem końcowym w badaniu Tepper 2017. W grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg zaobserwowano średnią redukcję o 65 godzin, która w porównaniu do grupy placebo, w której odnotowano redukcję o 55 godzin, nie była istotna statystycznie (MD = -9,5; 95% CI: -27,0; 7,9;  $p = 0,2833$ ). Z kolei, w przypadku pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg, u których odnotowano redukcję o średnio 75 godzin, różnica względem grupy placebo była znamiennej (MD = -19,3; 95% CI: -36,7; -1,9;  $p = 0,0296$ ). Podczas fazy przedłużonej badania nie raportowano wyników dotyczących średniej zmiany miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.

## 6.2.1.2 Bezpieczeństwo

Analiza bezpieczeństwa terapii erenumabem w populacji ogólnej została wykonana na podstawie jednego abstraktu konferencyjnego Tepper 2018a oraz 5 publikacji pełnotekstowych dotyczących wyników wielośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych: Tepper 2017, STRIVE, ARISE, LIBERTY oraz Sun 2016 (w tym faza przedłużona opisana w Ashina 2019), gdzie erenumab był stosowany jako profilaktyka migreny przewlekłej (Tepper 2017) oraz epizodycznej (STRIVE, ARISE, LIBERTY, Sun 2016).

**Analiza wykazała, iż profil bezpieczeństwa erenumabu nie jest istotnie różny od profilu bezpieczeństwa placebo.** Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa przedstawiono poniżej.

### Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane

Wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. W badaniu Tepper 2017 co najmniej jedno zdarzenie niepożądane raportowało 44%, 47% oraz 39% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg, erenumab w dawce 140 mg oraz placebo. Nie zaobserwowano znamiennych różnic między powyższymi grupami zarówno w badaniu Tepper 2017 jak i w metaanalizie wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa badań. Podczas fazy przedłużonej badania Tepper 2017 trwającej 52 tygodnie co najmniej jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 65,4% pacjentów.

### Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

W badaniu Tepper 2017 raportowano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 2% pacjentów. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic między grupą pacjentów przyjmującą erenumab w dawce 70 mg, a pacjentami przyjmującymi placebo w występowaniu raportowanych zdarzeń niepożądanych. Z kolei, przypadku porównania populacji pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg i pacjentów przyjmujących placebo odnotowano znamienne różnice w częstości występowania części zdarzeń niepożądanych: zapalenia nosogardła oraz zaparcia.

Wykonano metaanalizę wszystkich badań, w których oceniano zdarzenia niepożądane uwzględnione w badaniu Tepper 2017. W populacji pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg odnotowano jedno zdarzenie niepożądane występujące znamienne częściej w porównaniu z placebo tj. ból w miejscu wstrzyknięcia. Również w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg zaobserwowano jedno zdarzenie niepożądane występujące istotnie częściej w porównaniu z placebo tj. zaparcia.

### Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane

Wystąpienie co najmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego było parametrem bezpieczeństwa monitorowanym we wszystkich uwzględnionych badaniach. W badaniu Tepper 2017 poważne zdarzenie niepożądane wystąpiło u 3,2% i 1,1% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg, a w grupie placebo - 2,5% pacjentów. Zaobserwowane w badaniu Tepper 2017 różnice nie były istotne statystycznie, podobnie jak wynik metaanalizy wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa badań.

### Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane

W badaniu Tepper 2017 nie odnotowano żadnych znamiennych różnic w występowaniu poważnych zdarzeń niepożądanych. Również wyniki metaanalizy badania Tepper 2017 oraz



badani włączonych tylko do analizy bezpieczeństwa, w których występowały te same poważne zdarzenia niepożądane nie wykazały istotnych statystycznie różnic.

### **Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**

W badaniu Tepper 2017 czterech pacjentów zakończyło leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych: dwóch w grupie erenumabu 140 mg (1,1%) oraz dwóch w grupie placebo (0,7%). Różnica w odsetku pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych była nieistotna statystycznie zarówno w grupie erenumabu 70 mg jak i erenumabu 140 mg w porównaniu z placebo. Również metaanaliza wszystkich włączonych do analizy bezpieczeństwa badań nie wykazała znamiennej różnicy między grupami przyjmującymi erenumab, a grupami placebo w odsetku pacjentów, którzy przerwali badanie z powodu zdarzeń niepożądanych.

### **Zgon**

W żadnym z włączonych do analizy badań tj. Tepper 2017, STRIVE, ARISE, LIBERTY, Sun 2016 nie odnotowano zgonów w grupie erenumabu oraz w grupie placebo podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz fazy przedłużonej.

## 6.2.2 Skuteczność i bezpieczeństwo erenumabu w subpopulacjach

### 6.2.2.1 Skuteczność

Analiza skuteczności terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w subpopulacjach badania Tepper 2017 uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych linii leczenia profilaktycznego została wykonana na podstawie publikacji pełnotekstowych Ashina 2018a oraz abstraktu konferencyjnego dotyczącego fazy przedłużonej powyższego badania - Ashina 2018b. W analizie wykazano istotne różnice w efektywności erenumabu względem placebo w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych. **Erenumab był skuteczniejszy od placebo w obydwu zastosowanych dawkach w niemal każdej subpopulacji, a wyniki fazy przedłużonej wskazują na pogłębiającą się skuteczność erenumabu wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.**

Ponadto skuteczność terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej w subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej pacjentów ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi została oceniona na podstawie abstraktu konferencyjnego Tepper 2018b. W analizie wykazano **podobną lub wyższą skuteczność erenumabu u pacjentów z migreną epizodyczną i współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi w wywiadzie w porównaniu do pacjentów bez tych zaburzeń** w zakresie liczby dni z migrenowym bólem głowy w miesiącu oraz liczby dni, w których pacjenci przyjmowali doraźne leki przeciwmigrenowe. Dodatkowo odsetek pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej 50% zmniejszenie liczby dni z migrenowym bólem głowy był podobny lub wyższy u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi w wywiadzie w porównaniu do pacjentów bez tych zaburzeń. Założono, iż migrena epizodyczna oraz przewlekła są w dużej mierze schorzeniami analogicznymi. Dlatego uznano, że uzyskane wyniki dotyczące migreny epizodycznej dostarczają również istotnych informacji na temat skuteczności stosowania erenumabu wśród pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją.

Poniżej zostaną zebrane i opisane wyniki analizy dla poszczególnych punktów końcowych.

#### Średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy

Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem liczby wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych, jakie przeszedł pacjent została oceniona w publikacji Ashina 2018a, a wyniki fazy przedłużonej opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego Ashina 2018b. W abstrakcie konferencyjnym Tepper 2018b przedstawiono wyniki subpopulacji badania STRIVE dotyczące pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi.

W subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości żadnej linii leczenia profilaktycznego efekt placebo był bardziej widoczny niż w podgrupach, w których pacjenci przechodzili w przeszłości terapię profilaktyczną. W subpopulacji pacjentów bez historii leczenia profilaktycznego w wywiadzie różnica średnich zmian liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg względem grupy placebo osiągnęła istotność statystyczną (MD = -2,2, 95% CI: -4,1; -0,3;  $p < 0,05$ ). Z kolei, w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg różnica nie była znamienne (MD = -0,5, 95% CI: -2,4; 1,5;  $p > 0,05$ ). W pozostałych subpopulacjach różnica w średniej miesięcznej zmianie liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy była znamienne statystycznie i wyniosła od 2,5 do 2,7 dnia w grupie

erenumab 70 mg oraz od 3,3 do 4,3 dnia w grupie erenumab 140 mg. W grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg obserwuje się spadek skuteczności zarówno ocenianej interwencji jak i placebo wraz ze wzrostem liczby linii wcześniejszych terapii, jednak dynamika spadku w grupie placebo jest silniejsza. W grupie przyjmującej erenumab w dawce 140 mg obserwuje się wzrost skuteczności wraz ze wzrostem liczby linii wcześniejszych terapii.

Podczas fazy przedłużonej oceniano skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej. W niniejszej subpopulacji zaobserwowano zwiększającą się poprawę w redukcji liczby dni z migrenowym bólem głowy wraz z wydłużeniem się czasu terapii, która w 52 tygodniu terapii wyniosła 7,9 dnia oraz 9,7 dnia odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg.

Analiza wyników subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej pacjentów ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi wykazała, że redukcja średniej zmiany liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy była podobna u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi oraz u pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie. W subpopulacji ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi odnotowano niższą skuteczność placebo w porównaniu do subpopulacji bez współwystępujących schorzeń (odpowiednio: średnio -0,7 (95% CI: 0,1; -1,7) oraz -1,9 (95% CI: -1,5; -2,4)). W obydwu subpopulacjach zaobserwowano znamiennej różnicę między skutecznością erenumabu, a placebo.

### **Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy**

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja miesięcznej liczby dni, w których występował napad migrenowego bólu głowy względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem liczby wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych, jakie przeszedł pacjent została oceniona w publikacji Ashina 2018a, a wyniki fazy przedłużonej opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego Ashina 2018b. W abstrakcie konferencyjnym Tepper 2018b przedstawiono wyniki subpopulacji badania STRIVE dotyczące pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi.

Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu był wyższy w grupie pacjentów stosujących erenumab w dawce 70 mg oraz 140 mg w porównaniu do grupy placebo we wszystkich uwzględnionych w analizie subpopulacjach. W podgrupie pacjentów, którzy nie przeszli żadnej nieskutecznej terapii profilaktycznej powyższa różnica nie była istotna statystycznie. W tej grupie obserwowano znaczną skuteczność placebo tj. 38% pacjentów raportowało co najmniej 50% redukcję liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy w porównaniu do 14-17% w subpopulacjach z wcześniejszą nieskuteczną terapią w wywiadzie. W podgrupach, które przeszły wcześniejsze linie nieskutecznej terapii skuteczność placebo oraz erenumabu w dawce 70 mg była niższa niż w grupie, która nie przeszła żadnej wcześniejszej nieskutecznej terapii, jednak dynamika spadku grupy placebo była znacznie większa. Skuteczność erenumabu w dawce 140 mg była podobna w każdej grupie bez względu na liczbę wcześniejszych terapii profilaktycznych. Podczas fazy przedłużonej oceniano skuteczność erenumabu w populacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej. Wyniki analizy wskazują na dalszy wzrost odsetka pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii.

Analiza wyników subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej pacjentów ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi wykazała, że odsetek pacjentów, którzy uzyskali ponad 50% redukcję średniej liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy była podobna u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi oraz u pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie. Wśród pacjentów z powyższymi zaburzeniami zaobserwowano słabszą odpowiedź w grupie placebo.

### **Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy)**

Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował doraźne leki przeciwmigrenowe względem wartości wyjściowej z uwzględnieniem liczby wcześniejszych, nieskutecznych linii terapii profilaktycznych, jakie przeszedł pacjent została oceniona w publikacji Ashina 2018a, a wyniki fazy przedłużonej opublikowano w formie abstraktu konferencyjnego Ashina 2018b. W abstrakcie konferencyjnym Tepper 2018b przedstawiono wyniki subpopulacji badania STRIVE dotyczące pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi.

Różnica średnich zmian liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w grupie pacjentów, którzy nie przeszli wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej nie była istotna statystycznie (MD = -0,7; 95% CI: -1,8; 0,4;  $p > 0,05$  w obu grupach przyjmujących erenumab w porównaniu do placebo). Znamienne różnica została odnotowana w przypadku grup pacjentów z co najmniej jedną (MD = -2,4; 95% CI: -3,3; -1,4;  $p < 0,001$  w grupie erenumab 70 mg oraz MD = -3,4; 95% CI: -4,4; -2,5;  $p < 0,001$  w grupie erenumab 140 mg) lub dwoma (MD = -2,8; 95% CI: -3,9; -1,7;  $p < 0,001$  w grupie erenumab 70 mg oraz MD = -4,1; 95% CI: -5,3; -3,0;  $p < 0,001$  w grupie erenumab 140 mg) wcześniejszymi liniami terapii profilaktycznej. Po zakończeniu fazy przedłużonej obserwowano utrzymującą się redukcję liczby dni, w których chory musiał przyjmować specyficzne leki przeciwbólowe na podobnym poziomie jak na zakończenie fazy podwójnie zaślepionej.

Analiza wyników subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej pacjentów ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi wykazała, że redukcja średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował leki przeciwmigrenowe była podobna u pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi oraz u pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie. W grupie placebo wśród pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi zaobserwowano wzrost średniej liczby dni, w których pacjent przyjmował leki przeciwmigrenowe.

## 6.2.2.2 Bezpieczeństwo

Do analizy bezpieczeństwa włączono publikacje Ashina 2018a oraz Goadsby 2019, w których przedstawiono dostępne wyniki w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych linii nieskutecznej terapii profilaktycznej odpowiednio migreny przewlekłej oraz epizodycznej.

Podczas fazy przedłużonej oceniano wystąpienie co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego lub poważnego zdarzenia niepożądanego w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię nieskutecznego leczenia profilaktycznego.

Dodatkowo do analizy bezpieczeństwa włączono publikację Tepper 2018b, w której przedstawiono dostępne wyniki dla subpopulacji pacjentów z badania STRIVE uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych.

### Przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych przedstawionej w publikacji Ashina 2018a wykazano brak znamienych statystycznie różnic w występowaniu przynajmniej jednego zdarzenia niepożądanego w grupie pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, natomiast istotne statystycznie różnice zaobserwowano w przypadku porównania pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 140 mg oraz pacjentów przyjmujących placebo w subpopulacjach, które przeszły uprzednio więcej niż 2 oraz więcej niż 3 wcześniejsze, nieskuteczne linie leczenia profilaktycznego. Metaanaliza wyników z obu badań (Ashina 2018a oraz Goadsby 2019) nie wykazała jednak różnic istotnych statystycznie.

Podczas fazy przedłużonej przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię nieskutecznego leczenia profilaktycznego wystąpiło u 60,3% oraz 66,7% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 oraz 140 mg.

W analizie subpopulacji uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych wykazano, iż pacjenci przyjmujący erenumab w dawce 140 mg mają istotnie niższe ryzyko wystąpienia dowolnego zdarzenia niepożądanego w porównaniu do grupy placebo. W pozostałych podgrupach bezpieczeństwo i tolerancja erenumabu w obu były podobne do odnotowanych w populacji ogólnej, a profil bezpieczeństwa był porównywalny z profilem placebo.

### Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych przedstawionej w publikacji Ashina 2018a wykazano brak statystycznie znamienych różnic w występowaniu przynajmniej jednego poważnego zdarzenia niepożądanego w każdej podgrupie zarówno w wynikach pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg jak i 140 mg w porównaniu z placebo. Takie same wyniki uzyskano z metaanalizy obu badań (Ashina 2018a i Goadsby 2019).

Przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą linię nieskutecznego leczenia profilaktycznego, podczas fazy przedłużonej, wystąpiło u 3,1% oraz 5,2% pacjentów odpowiednio w grupie przyjmującej erenumab w dawce 70 oraz 140 mg.

W analizie subpopulacji uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych nie wykazano żadnych znamiennych różnic w ryzyku wystąpienia poważnych zdarzeń niepożądanych między podgrupami.

### **Zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**

W analizie subpopulacji uwzględniającej liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych przedstawionej w publikacji Ashina 2018a wykazano brak istotnych statystycznie różnic w konieczności zakończenia leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych w każdej podgrupie zarówno w wynikach pacjentów przyjmujących erenumab w dawce 70 mg jak i 140 mg w porównaniu z placebo. Takie same wyniki uzyskano z metaanalizy obu badań (Ashina 2018a i Goadsby 2019).

W analizie subpopulacji uwzględniającej współwystępowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych nie odnotowano żadnych znamiennych różnic w ryzyku zakończenia leczenia z powodu wystąpienia zdarzeń niepożądanych między grupami.

### **Zgon**

Nie odnotowano żadnego zgonu w analizie subpopulacji badania Tepper 2017 zawartej w publikacji Ashina 2018a oraz Ashina 2018b.

Podobnie, w analizie subpopulacji badania STRIVE zawartej w publikacji Tepper 2018b nie odnotowano żadnego zgonu.

### 6.2.3 Podsumowanie

Analiza skuteczności erenumabu w porównaniu do placebo wykazała **znamienną statystycznie przewagę erenumabu zarówno w dawce 70 mg jak i 140 mg w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych**. Przewaga erenumabu została wykazana w badaniu głównym w fazie podwójnie zaślepionej. **Do dodatkowo w przeprowadzonej fazie przedłużonej wykazano, że skuteczność erenumabu pogłębia się wraz z wydłużeniem czasu trwania terapii**. Ponadto przeprowadzono analizę w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktyki migreny przewlekłej, **która wykazała znamienną skuteczność erenumabu w populacji pacjentów wcześniej nieskutecznie leczonych jedną, dwoma lub trzema liniami leczenia profilaktycznego w porównaniu do placebo**. Ponadto wykazano **równą lub wyższą skuteczność erenumabu wśród pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi w porównaniu do pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie**.

W poniższej tabeli podsumowano wszystkie uwzględnione w analizie skuteczności wyniki dotyczące erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej zarówno w populacji ogólnej jak i w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych, nieskutecznych terapii profilaktycznych (Tab. 49).

Analiza bezpieczeństwa erenumabu wykazała, iż jego profil bezpieczeństwa w większości ocenianych parametrów **nie różni się w sposób znamienny** od profilu bezpieczeństwa grupy placebo.

Tab. 49. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w porównaniu do placebo. Przygotowano na podstawie Tepper 2017, Tepper 2018a, Ashina 2018a, Ashina 2018b.

Czas	Populacja	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Placebo	p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	MD (95% CI), p-value
<b>Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których występował migrenowy ból głowy</b>								
12 tydzień	Ogólna	-6,6 (95% CI: -7,39; -5,81)	-	4,2 (95% CI: -4,98; -3,42)	-	-	-	-2,5 (-3,5; -1,4) p<0,0001
		-	-6,6 (95% CI: -7,39; -5,81)	4,2 (95% CI: -4,98; -3,42)	-	-	-	-2,5 (-3,5; -1,4) p<0,0001
40 tydzień		-7,81 (95% CI: -8,64; -6,97)	-9,96 (95% CI: -10,91; -9,00)	-	-	-	-	-
52 tydzień		-8,49 (95% CI: -9,35; -7,63)	-10,48 (95% CI: -11,52; -9,43)	-	-	-	-	-
12 tydzień	0 WT	-7,9	-	-5,7	-	-	-	-2,2 (-4,1; -0,3), p<0,05
	≥1 WT	-6,0	-	-3,5	-	-	-	-2,5 (-3,8; -1,2), p<0,001
	≥2 WT	-5,4	-	-2,7	-	-	-	-2,7 (-4,2; -1,2), p<0,001
	≥3 WT	-	-	-	-	-	-	-2,5 (-4,3; -0,8), p = 0,005
12 tydzień	0 WT	-	-6,1	-5,7	-	-	-	-0,5 (-2,4; 1,5), p>0,05
	≥1 WT	-	-6,8	-3,5	-	-	-	-3,3 (-4,6; -2,1), p<0,001
	≥2 WT	-	-7,0	-2,7	-	-	-	-4,3 (-5,8; -2,8), p<0,001
	≥3 WT	-	-	-	-	-	-	-4,1 (-5,8; -2,3), p<0,001
40 tydzień	≥1 WT	-7,16 (SE = 0,48)	-8,58 (SE = 0,62)	-	-	-	-	-
52 tydzień	≥1 WT	-7,86 (SE = 0,52)	-9,66 (SE = 0,65)	-	-	-	-	-



Czas	Populacja	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Placebo	p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	MD (95% CI), p-value
<b>Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja liczby dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu</b>								
12 tydzień	Ogólna	75/188 (40%)	-	66/281 (23%)	0,0002	2,2 (1,5; 3,3) p = 0,0001	0,18 (0,09; 0,26) p<0,0001	-
		-	77/187 (41%)	66/281 (23%)	0,0001	2,3 (1,6; 3,5) p<0,0001	0,18 (0,09; 0,27) p<0,0001	-
40 tydzień		180/228 (47%)	126/187 (67%)	-	-	-	-	-
52 tydzień		114/214 (53%)	111/165 (67%)	-	-	-	-	-
12 tydzień	0 WT	32/64 (50%)	-	33/86 (38%)	0,155	1,8 (0,9; 3,4) p>0,05	0,12 (-0,04; 0,28) p>0,05	-
	≥1 WT	44/127 (35%)	-	35/200 (17%)	<0,001	2,6 (1,6; 4,5) p<0,001	0,17 (0,07; 0,27) p<0,001	-
	≥2 WT	33/93 (36%)	-	20/142 (14%)	<0,001	3,5 (1,8; 6,6) p<0,001	0,21 (0,10; 0,33) p<0,001	-
	≥3 WT	23/69 (35%)	-	15/98 (15%)	0,006	3,0 (1,4; 6,3) p = 0,004	0,18 (0,05; 0,31) p<0,001	-
12 tydzień	0 WT	-	29/64 (42%)	33/86 (38%)	0,393	1,3 (0,7; 2,7) p>0,05	0,07 (-0,09; 0,23) p>0,05	-
	≥1 WT	-	51/126 (41%)	35/200 (17%)	<0,001	3,3 (2,0; 5,5) p<0,001	0,23 (0,13; 0,33) p<0,001	-
	≥2 WT	-	38/93 (41%)	20/142 (14%)	<0,001	4,2 (2,2; 7,9) p<0,001	0,27 (0,15; 0,38) p<0,001	-
	≥3 WT	-	25/65 (39%)	15/98 (15%)	0,001	3,5 (1,6; 7,4) p = 0,001	0,23 (0,09; 0,37) p = 0,001	-
40 tydzień	≥1 WT	71/166 (43%)	74/124 (60%)	-	-	-	-	-
52 tydzień	≥1 WT	74/150 (49%)	69/109 (63%)	-	-	-	-	-
<b>Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy)</b>								
12 tydzień	Ogólna	-3,5 (95% CI: -4,09; -2,91)	-	-1,6 (95% CI: -2,00; -1,20)	-	-	-	-1,9 (-2,6; -1,1) p<0,0001

Erenumab (Aimovig®) w profilaktyce migreny przewlekłej – analiza kliniczna

Czas	Populacja	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Placebo	p-value	OR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	MD (95% CI), p-value
		-	-4,1 (95% CI: -4,69; -3,51)	-1,6 (95% CI: -2,00; -1,20)	-	-	-	-2,6 (-3,3; -1,8) p<0,0001
40 tydzień		-4,68 (95% CI: -5,33; -4,04)	-4,59 (95% CI: -5,32; -3,85)	-	-	-	-	-
52 tydzień		-5,05 (95% CI: -5,76; -4,34)	-4,97 (95% CI: -5,81; -4,13)	-	-	-	-	-
12 tydzień	0 WT	-2,5	-	-1,8	-	-	-	-0,7 (-1,8; 0,4) p>0,05
	≥1 WT	-3,8	-	-1,5	-	-	-	-2,4 (-3,3; -1,4) p<0,001
	≥2 WT	-4,1	-	-1,3	-	-	-	-2,8 (-3,9; -1,7) p<0,001
	≥3 WT	-	-	-	-	-	-	-
12 tydzień	0 WT	-	-2,5	-1,8	-	-	-	-0,7 (-1,8; 0,4) p>0,05
	≥1 WT	-	-4,9	-1,5	-	-	-	-3,4 (-4,4; -2,5) p<0,001
	≥2 WT	-	-5,4	-1,3	-	-	-	-4,1 (-5,3; -3,0) p<0,001
	≥3 WT	-	-	-	-	-	-	-
40 tydzień	≥1 WT	-4,68 (95% CI: -5,33; -4,04)	-4,59 (95% CI: -5,32; -3,85)	-	-	-	-	-
52 tydzień	≥1 WT	-5,05 (95% CI: -5,76; -4,34)	-4,97 (95% CI: -5,81; -4,13)	-	-	-	-	-
<b>Średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy</b>								
12 tydzień	Ogólna	-64,8	-	-55,2	-	-	-	-9,5 (-27,0; 7,9) p = 0,2833
		-	-74,5	-55,2	-	-	-	-19,3 (-36,7; -1,9) p = 0,0296

WT - Wcześniejse Terapie

## 6.3 Wyniki innych analiz

### 6.3.1 Metaanalizy i przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnych metaanaliz ani przeglądów systematycznych dotyczących leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją za pomocą erenumabu.

### 6.3.2 Inne

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Vo 2018, której celem było oszacowanie korzyści i ryzyka płynących z leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej oraz epizodycznej za pomocą erenumabu oraz innych aktualnie stosowanych terapii. W ramach przeprowadzonej oceny, autorzy publikacji Vo 2018 włączyli 11 badań dotyczących leczenia profilaktycznego migreny, w tym sześć badań dotyczyło migreny przewlekłej, a pięć - migreny epizodycznej. We włączonych badaniach oceniano skuteczność erenumabu, topiramatu oraz toksyny botulinowej A w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej oraz skuteczność erenumabu, topiramatu i propranololu w leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej. Analiza dotycząca migreny przewlekłej uwzględnia dane raportowane po 12-16 tygodniach, a w przypadku migreny epizodycznej - dane po 24-26 tygodniach.

Ocena korzyści i ryzyka została przeprowadzona na podstawie prawdopodobieństwa otrzymania pomocy lub szkody (ang. *likelihood of being helped or harmed*, LHH) w wyniku stosowanej interwencji. LHH pozwala na względną ocenę korzyści i ryzyka. Wartość LHH większa od 1 oznacza, że korzyści ze stosowania danej interwencji są większe niż ryzyko tj. uzyskanie pozytywnego efektu jest bardziej prawdopodobne niż wywołanie negatywnych skutków.

Do wyznaczenia LHH niezbędne jest wcześniejsze określenie dwóch innych parametrów:

- NNT - ang. *number needed to treat* - który określa ilu pacjentów należy leczyć z zastosowaniem ocenianej interwencji, w porównaniu z komparatorem, aby osiągnąć jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy oraz
- NNH - ang. *numer needed to harm* - który określa ilu pacjentów należy leczyć z zastosowaniem ocenianej interwencji, w porównaniu z komparatorem, aby osiągnąć jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy.

W publikacji Vo 2018 korzyść (NNT) określono na podstawie odsetka pacjentów, którzy osiągnęli co najmniej 50% redukcję w średniej miesięcznej liczbie dni z migrenowym bólem głowy, a ryzyko (NNH) oceniono bazując na odsetku pacjentów, którzy nie ukończyli badania z powodu zdarzeń niepożądanych. Następnie na podstawie powyższych parametrów obliczono LHH. Obliczone w publikacji Vo 2018 wartości NNT, NNH oraz LHH przedstawiono w Tab. 50.

W leczeniu profilaktycznym migreny epizodycznej NNT przyjęło wartości podobne we wszystkich badanych grupach, jednak NNH w grupach erenumabu było znacznie wyższe co implikuje kilkudziesięciokrotnie większą wartość LHH dla erenumabu (LHH = 167) w porównaniu z topiramatem (LHH = 2) i propranololem (LHH = 2). Oznacza to, że korzyść stosowania erenumabu zamiast placebo znacznie przewyższa ryzyko. Stosując erenumab prawdopodobieństwo ograniczenia liczby dni z migreną o ponad połowę jest 167-krotnie wyższe niż ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych (Tab. 50).

W leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej NNT osiągnęło podobne, stosunkowo niewielkie wartości, dla obu dawek erenumabu co wskazuje na wysoką skuteczność leku. Jednocześnie wartości NNH osiągnęły bardzo wysokie wartości tj. 1000 dla erenumabu w dawce 70 mg oraz 250 dla erenumabu w dawce 140 mg. Oznacza to, że leczenie erenumabem było dobrze tolerowane. Implikuje to wysokie wartości LHH - odpowiednio 143 oraz 42, które wskazują na bardzo wysoki stosunek korzyści do ryzyka podczas stosowania erenumabu w porównaniu z placebo. W przypadku topiramatu ocenianego w dwóch badaniach oraz toksyny botulinowej A wartość LHH wyniosła odpowiednio 2, 3, oraz 4. Stosując erenumab prawdopodobieństwo ograniczenia liczby dni z migreną o ponad połowę jest 143-krotnie oraz 42-krotnie wyższe niż ryzyko przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych odpowiednio w dawce 70 mg oraz 140 mg (Tab. 50).

Wyniki powyższej oceny wykazały, iż profil korzyści i ryzyka dla erenumabu jest lepszy w odniesieniu do innych terapii profilaktycznych migreny.

Tab. 50. Ocena korzyści i ryzyka stosowania erenumabu i innych preparatów w leczeniu profilaktycznym migreny. Źródło: Vo 2018.

Oceniany parametr	Migrena przewlekła				Migrena epizodyczna				
	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Topiramata 100 mg <sup>†</sup>	Toksyna botulinowa A	Erenumab 70 mg	Erenumab 140 mg	Topiramata 100 mg	Propranolol 160 mg	
NNT (95% CI)	7 (5, 13)	6 (4, 12)	13 <sup>~</sup>	4 (3, 10)	9 (6, 15)	6 (5, 10)	6 (4, 9)	5 (4, 6)	5 (4, 10)
NNH (95% CI)	1000 <sup>^</sup> <sup>~</sup>	250 <sup>~</sup>	21 <sup>~</sup>	13 <sup>~</sup>	39 (23, 100)	1000 <sup>^</sup> <sup>~</sup>	1000 <sup>^</sup> <sup>~</sup>	8 (6, 13)	11 (6, 72)
LHH (95% CI)	143 (14, 289)	42 (5, 302)	2 (0, 113)	3 (1, 365)	4 (2, 11)	167 (7, 269)	167 (9, 299)	2 (1, 3)	2 (1, 15)

<sup>†</sup>wyniki na podstawie różnych badań; <sup>~</sup>95% CI nie możliwy do oszacowania; <sup>^</sup>odsetek pacjentów, którzy przegrali badanie z powodu działań niepożądanych był niższy w grupie erenumabu niż w grupie placebo, w związku z tym przyjęto konserwatywne założenie, iż różnica bezwzględna wynosi 0,1%; NNT - ang. *number needed to treat*; NNH - ang. *number needed to treat*; LHH - ang. *likelihood of being helped or harmed*.

## 7 Wnioski

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej wskazują, iż **erenumab stosowany u dorosłych pacjentów ze zdiagnozowaną migreną przewlekłą wykazuje skuteczność znamienne większą niż placebo** w niemal każdym ocenianym punkcie końcowym. **Długoterminowe stosowanie erenumabu wiązało się pogłębieniem pozytywnych efektów działania erenumabu**. Analiza skuteczności w subpopulacjach uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych wykazała, że pacjenci, którzy nie przeszli żadnej wcześniejszej nieskutecznej terapii w grupie erenumabu uzyskują wyniki nieróżniące się znacząco od placebo. **Subpopulacje pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną, dwie lub trzy wcześniejsze linie nieskutecznego leczenia profilaktycznego uzyskują korzyść znamienne wyższą niż pacjenci przyjmujący placebo**. Ponadto wykazano **równą lub wyższą skuteczność erenumabu wśród pacjentów z depresją i/lub zaburzeniami lękowymi** w porównaniu do pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie.

Analiza bezpieczeństwa wskazuje, że terapia erenumabem **jest bezpieczna dla pacjenta** i wykazuje korzystny stosunek osiąganych korzyści do ryzyka stosowania. **Profil bezpieczeństwa erenumabu jest podobny do profilu bezpieczeństwa placebo**. Odnalezione publikacje wskazują na **znacznie wyższy stosunek korzyści do ryzyka** wynikający ze stosowania erenumabu zamiast placebo w porównaniu do innych stosowanych metod leczenia profilaktycznego migreny przewlekłej.

Terapia erenumabem może stanowić odpowiedź na niezaspokojone potrzeby pacjentów z migreną przewlekłą ze współwystępującą depresją, którzy przeszli wcześniejsze, nieskuteczne leczenie profilaktyczne i zapewni dostęp do dalszej, skutecznej terapii dla chorych, dla których standardowe schematy terapeutyczne okazały się niewystarczające.

## 8 Aneks

### 8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 23.11.2018.

1.	Migraine Disorders [Mesh]	25347
2.	Migraine with Aura [Mesh]	1745
3.	Migraine without Aura [Mesh]	712
4.	Migraine Disorders [tw]	23621
5.	Migraine with Aura [tw]	3074
6.	Migraine without Aura [tw]	2002
7.	Migraine [tw]	35611
8.	Chronic migraine [tw]	1720
9.	Transformed migraine [tw]	191
10.	Migraine headache [tw]	2271
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	35634
12.	Erenumab [Supplementary Concept]	11
13.	Erenumab [tw]	50
14.	Aimovig	5
15.	AMG 334	52
16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	53
17.	#11 AND #16	46

Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie EMBASE na dzień 23.11.2018.

1.	'Migraine disorders'/syn	66126
2.	'Migraine disorders'/exp	59488
3.	'Migraine without aura'/syn	4837
4.	'Migraine without aura'/exp	3380
5.	'Migraine with aura'/syn	5477
6.	'Migraine with aura'/exp	3982
7.	'Migraine'/syn	66126
8.	'Migraine'/exp	59488
9.	'Transformed migraine'/syn	4726
10.	'Transformed migraine'/exp	3993
11.	'Chronic migraine'/syn	4726
12.	'Chronic migraine'/exp	3993
13.	'Migraine headache'/syn	3586
14.	'Migraine headache'/exp	15
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	66126
16.	'Erenumab'/syn	256
17.	'Erenumab'/exp	230
18.	'Amg 334'/syn	256

19.	'Amg 334'/exp	230
20.	'Aimovig'/syn	256
21.	'Aimovig'/exp	230
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	256
23.	#15 AND #22	247

**Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie Cochrane na dzień 23.11.2018.**

1.	Migraine Disorders	2535
2.	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2260
3.	MeSH descriptor: [Migraine without Aura] explode all trees	113
4.	MeSH descriptor: [Migraine with Aura] explode all trees	102
5.	Migraine	5046
6.	Migraine headache	3260
7.	Migraine without Aura	694
8.	Migraine with Aura	778
9.	Transformed migraine	297
10.	Chronic migraine	986
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	5046
12.	Erenumab	67
13.	Aimovig	0
14.	AMG 334	45
15.	#12 OR #13 OR #14	87
16.	#11 AND #15	73



## 8.2 Aktualizacja strategii wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 54. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.10.2019.

1.	Migraine Disorders [Mesh]	26352
2.	Migraine with Aura [Mesh]	1836
3.	Migraine without Aura [Mesh]	742
4.	Migraine Disorders [tw]	24554
5.	Migraine with Aura [tw]	3200
6.	Migraine without Aura [tw]	2080
7.	Migraine [tw]	37193
8.	Chronic migraine [tw]	1932
9.	Transformed migraine [tw]	193
10.	Migraine headache [tw]	2388
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	37220
12.	Erenumab [Supplementary Concept]	40
13.	Erenumab [tw]	109
14.	Aimovig	109
15.	AMG 334	111
16.	#12 OR #13 OR #14 OR #15	111
17.	#11 AND #16	93
18.	#17 AND Filters: Publication date from 2019/01/01	45

Tab. 55. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie EMBASE na dzień 08.10.2019.

1.	'Migraine disorders'/syn	70158
2.	'Migraine disorders'/exp	63193
3.	'Migraine without aura'/syn	5127
4.	'Migraine without aura'/exp	3644
5.	'Migraine with aura'/syn	5809
6.	'Migraine with aura'/exp	4277
7.	'Migraine'/syn	70158
8.	'Migraine'/exp	63193
9.	'Transformed migraine'/syn	5434
10.	'Transformed migraine'/exp	4647
11.	'Chronic migraine'/syn	5434
12.	'Chronic migraine'/exp	4647
13.	'Migraine headache'/syn	3824
14.	'Migraine headache'/exp	15
15.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	70158
16.	'Erenumab'/syn	444
17.	'Erenumab'/exp	412
18.	'Amg 334'/syn	444
19.	'Amg 334'/exp	412

20.	'Aimovig'/syn	444
21.	'Aimovig'/exp	412
22.	#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	444
23.	#15 AND #22	418
24.	#23 AND [2019-2019]/py	159

**Tab. 56. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie Cochrane na dzień 08.10.2019.**

1.	Migraine Disorders	2898
2.	MeSH descriptor: [Migraine Disorders] explode all trees	2391
3.	MeSH descriptor: [Migraine without Aura] explode all trees	122
4.	MeSH descriptor: [Migraine with Aura] explode all trees	108
5.	Migraine	6652
6.	Migraine headache	4421
7.	Migraine without Aura	987
8.	Migraine with Aura	1087
9.	Transformed migraine	457
10.	Chronic migraine	1401
11.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	6652
12.	Erenumab	125
13.	Aimovig	1
14.	AMG 334	57
15.	#12 OR #13 OR #14	153
16.	#11 AND #15	135
17.	#16 AND Publication Year from 2019	37

## 8.3 Skala AMSTAR

Tab. 57. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR).

Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p><b>1. Czy badanie zaprojektowano a priori?</b>            Badane zagadnienie oraz kryteria włączenia powinny zostać ustalone przed przystąpieniem do wykonywania przeglądu.  <i>Uwaga: odpowiedź twierdząca - należy zaznaczyć, jeżeli w ocenianym przeglądzie znajdują się odniesienia do protokołu, akceptacji etycznej badania lub informacje odnośnie do wstępnie ustalonych/wcześniej opublikowanych celów badawczych.</i></p>		
<p><b>2. Czy selekcja badań oraz ekstrakcja danych zostały powielone?</b>            Powinno być co najmniej dwóch niezależnych badaczy, a w przypadku niezgodności pomiędzy badaczami powinien być stosowany proces dochodzenia do konsensusu.  <i>Uwaga: 2 osoby wybierają badania, 2 osoby wykonują ekstrakcję danych lub jedna osoba kontroluje pracę drugiej osoby.</i></p>		
<p><b>3. Czy wykonano kompleksowy przegląd dostępnej literatury?</b>            Przeszukane powinny zostać co najmniej dwa źródła elektroniczne. Autorzy powinni podać przedział czasu objęty wyszukiwaniem oraz podać dokładnie, jakie bazy zostały przeszukane. Powinny zostać podane słowa kluczowe lub terminy MESH, a tam, gdzie to możliwe, powinna zostać przedstawiona strategia wyszukiwania. Wyszukiwanie powinno zostać uzupełnione o przegląd referencji odnalezionych doniesień, informacje przedstawione w opublikowanych przeglądach, podręcznikach, wyspecjalizowanych rejestrach, bądź w oparciu o opinie ekspertów z danej dziedziny naukowej.  <i>Uwaga: jeżeli zostały przeszukane co najmniej 2 źródła danych + zastosowano 1 strategię uzupełniającą należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą (Cochrane register/Central liczą się jako 2 źródła, „szara literatura” liczy się jako uzupełniająca strategia).</i></p>		
<p><b>4. Czy status publikacji (tzw. szara literatura) był stosowany jako kryterium włączenia?</b>            Autorzy powinni podkreślić, że wyszukiwali badania niezależnie od rodzaju ich publikacji. Autorzy powinni również podać, czy wykluczali jakiegokolwiek doniesienia (z przeglądu systematycznego) w oparciu o status publikacji, język itp.  <i>Uwaga: jeżeli w przeglądzie jest zaznaczone, że poszukiwano również tzw. „szarej literatury” lub „literatury nieopublikowanej” należy zaznaczyć odpowiedź twierdzącą. Baza danych SIG LE, dysertacje, materiały konferencyjne oraz rejestry badań klinicznych uznawane są za „szarą literaturę”. W przypadku wyszukiwania prowadzonego w źródle zawierającym zarówno „szarą”, jak i wiarygodną literaturę, autorzy powinni sprecyzować, że poszukiwali „szarej”/nieopublikowanej literatury.</i></p>		
<p><b>5. Czy przedstawiono wykaz badań włączonych oraz wykluczonych?</b>  <i>Uwaga: W przypadku badań wykluczonych z przeglądu mogą one zostać przedstawione w postaci referencji. W przypadku automatycznych odnośników, jeżeli link się nie otwiera należy zaznaczyć odpowiedź „nie”.</i></p>		
<p><b>6. Czy przedstawiono charakterystykę badań włączonych do przeglądu?</b>            Dane pochodzące z oryginalnych badań dotyczące uczestników, interwencji oraz wyników zdrowotnych powinny zostać przedstawione w formie zagregowanej (np. tabeli) (przykładowe dane: wiek, płeć, stan choroby, czas trwania choroby lub informacje na temat innych schorzeń).  <i>Uwaga: charakterystyka badań nie musi być koniecznie przedstawiona w tabeli, o ile została opisana jak wyżej.</i></p>		
<p><b>7. Czy dokonano oceny jakości badań włączonych do przeglądu?</b></p>		

Pytanie	Kod badania	Kod badania
<p><i>Uwaga: może uwzględniać narzędzia oceny jakości lub listę kontrolną (ang. checklist), np. skala oceny Jadad, ocena ryzyka błędu, analiza wrażliwości itp. lub opis elementów jakościowych, z pewnego rodzaju wynikiem dla każdego badania (np. „niski” lub „wysoki”, o ile jasno jest opisane, które badania oceniane są jako „niskiej” lub „wysokiej” jakości; niedopuszczalne jest przedstawienie jednego wyniku/zakresu dla wszystkich badań łącznie).</i></p>		
<p><b>8. Czy jakość badań włączonych do przeglądu została odpowiednio wykorzystana przy formułowaniu wniosków?</b></p> <p><i>Uwaga: np.: "wyniki należy interpretować ostrożnie ze względu na słabą jakość badań włączonych do przeglądu", w przypadku zaznaczenia odpowiedzi negatywnej dla pytania nr 7, nie można na niniejsze pytanie zaznaczyć odpowiedzi twierdzącej.</i></p>		
<p><b>9. Czy użyto właściwych metod w celu wykonania metaanalizy wyników?</b></p> <p><i>W celu sprawdzenia homogeniczności analizowanych wyników autorzy przeglądu powinni wykonać odpowiednie testy (test jednorodności Chi<sup>2</sup>). W przypadku heterogeniczności, autorzy powinni zastosować model losowy.</i></p> <p><i>Uwaga: odpowiedź twierdzącą należy zaznaczyć, jeżeli autorzy wspomnieli lub opisali heterogeniczność badań włączonych do przeglądu, tj. jeżeli wyjaśnili, że nie mogą wykonać metaanalizy ze względu na heterogeniczność badań.</i></p>		
<p><b>10. Czy oceniono prawdopodobieństwo tendencyjności publikacyjnej (ang. <i>publication bias</i>)?</b></p> <p><i>Ocena błędu publikacji powinna zawierać połączenie pomocy graficznych (np. wykres lejkowy, inne dostępne testy) lub testów statystycznych (np. test regresji Eggera, test Hedgesa-Olkena).</i></p> <p><i>Uwaga: w przypadku braku wartości testowych lub wykresu lejkowego należy zaznaczyć odpowiedź negatywną. Wynik twierdzący można zaznaczyć, jeżeli w przeglądzie wspomniano, że nie można było ocenić tendencyjności publikacyjnej, ponieważ do analizy włączono mniej niż 10 badań.</i></p>		
<p><b>11. Czy uwzględniono konflikt interesów?</b></p> <p><i>Potencjalne źródła wsparcia powinny zostać wyraźnie wskazane zarówno w przeglądzie systematycznym, jak i włączonych badaniach.</i></p> <p><i>Uwaga: aby zaznaczyć odpowiedź twierdzącą należy wykazać źródła finansowania lub wsparcia dla systematycznego przeglądu oraz dla każdego z badań włączonych do przeglądu.</i></p>		
<p><b>Podsumowanie wyników</b></p>	liczba punktów/11	liczba punktów/11
<p><i>Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Nie można odpowiedzieć, Nie dotyczy; przy czym odpowiedź „Nie można odpowiedzieć” należy wybrać, gdy oceniana pozycja jest istotna, ale nie została opisana przez autorów; natomiast odpowiedź „Nie dotyczy” należy wybrać, gdy oceniana pozycja nie jest istotna, np. gdy metaanaliza nie była możliwa do wykonania lub autorzy nie podjęli próby wykonania metaanalizy.</i></p> <p><i>Interpretacja wyniku: &lt;5 przegląd o niskiej jakości; ≥5 przegląd o umiarkowanej jakości; ≥9 przegląd o wysokiej jakości.</i></p>		

## 8.4 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów

Legenda (*Cochrane Handbook*):

- Randomizacja:
  - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji:
  - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie badaczy i pacjentów:
  - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niez zaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - badanie opisane jako niez zaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat zaślepienia - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Zaślepienie oceny efektów:
  - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
- Niekompletne dane zaadresowane:
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $\leq 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami  $> 10\%$ , przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznane ryzyko błędu systematycznego.

- Selektywne raportowanie:
  - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
  - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznane ryzyko błędu systematycznego.
  
- Ogólna jakość:
  - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego;
  - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznane ryzyko błędu;
  - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu.

## 8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań wtórnych

Kod badania	Referencja
Lattanzi 2019	Lattanzi S, et al. Erenumab for Preventive Treatment of Migraine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. <i>Drugs</i> , 2019 Mar, 79(4): 417-431.

## 8.6 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Zhu 2019	Zhu C. Erenumab safety and efficacy in migraine: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Psychoneuroendocrinology 2019; 107 Supplement:40-Returning	abstrakt konferencyjny



## 8.7 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
<i>Migrena przewlekła</i>	
Tepper 2017	Tepper S., et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i> , 2017, 16: 425-34.
Tepper 2018a	Tepper S., et al. Assessment of the long-term safety and efficacy of erenumab during open-label treatment of subjects with chronic migraine. <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2018, 19 (Suppl 1):P24.
Ashina 2018a	Ashina M., et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in chronic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Cephalalgia</i> , 2018, 38: 1611-1621.
Ashina 2018b	Ashina M., et al. Long-term efficacy of erenumab in patients with chronic migraine who failed prior prophylactic treatment. <i>The Journal of Headache and Pain</i> , 2018, 19 (Suppl 1):P44.
<i>Migrena epizodyczna</i>	
STRIVE	Goadsby PJ., et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2017, 377: 2123-32.
Goadsby 2019	Goadsby PJ, et al. Efficacy and safety of erenumab (AMG334) in episodic migraine patients with prior preventive treatment failure: A subgroup analysis of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Cephalalgia</i> . 2019 Jun;39(7):817-826.
Tepper 2018b	Tepper S., et al. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients with Episodic Migraine with Depression and/or Anxiety. <i>Neurology</i> , 2018, 90 (Suppl 15). <a href="https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P4.105">https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P4.105</a> dostęp 23.04.2018
ARISE	Dodick DW., et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. <i>Cephalalgia</i> , 2018, 38: 1026-1037.
LIBERTY	Reuter U., et al. Efficacy and tolerability of erenumab in patients with episodic migraine in whom two-to-four previous preventive treatments were unsuccessful: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3b study. <i>Lancet</i> , 2018, 392: 2280-87.
Sun 2016	Sun H., et al. Safety and efficacy of AMG 334 for prevention of episodic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. <i>Lancet Neurol</i> . 2016, 15: 382-90.
Ashina 2019	Ashina M, et al. Long-term safety and tolerability of erenumab: Three-plus year results from a five-year open-label extension study in episodic migraine. <i>Cephalalgia</i> . 2019 Oct;39(11):1455-1464.

## 8.8 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
NCT03333109	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03333109">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/nct03333109</a> [dostęp: 18.04.2019]	Badanie w toku - brak opublikowanych wyników.
NCT02630459	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02630459">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02630459</a> [dostęp: 18.04.2019]	Badanie przeprowadzone wyłącznie w populacji azjatyckiej; badanie w toku - brak opublikowanych wyników.

## **8.9 Skale i kwestionariusze zastosowane w badaniach włączonych do analizy**

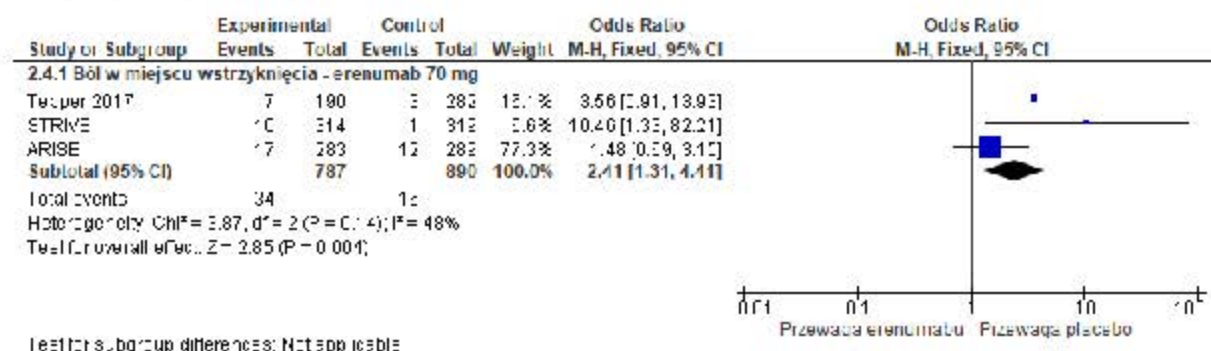
W badaniu Tepper 2017 włączonym do analizy skuteczności nie stosowano żadnych skal ani kwestionariuszy. W analizie bezpieczeństwa również nie stosowano żadnych skal ani kwestionariuszy.

## 8.10 Analiza bezpieczeństwa - wykresy metaanaliz

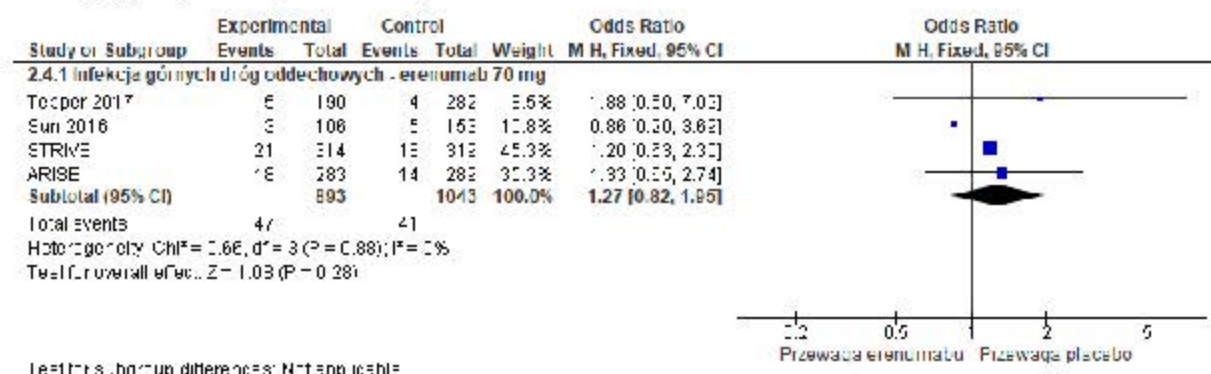
### 8.10.1 Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono wykresy metaanaliz przeprowadzonych w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo.

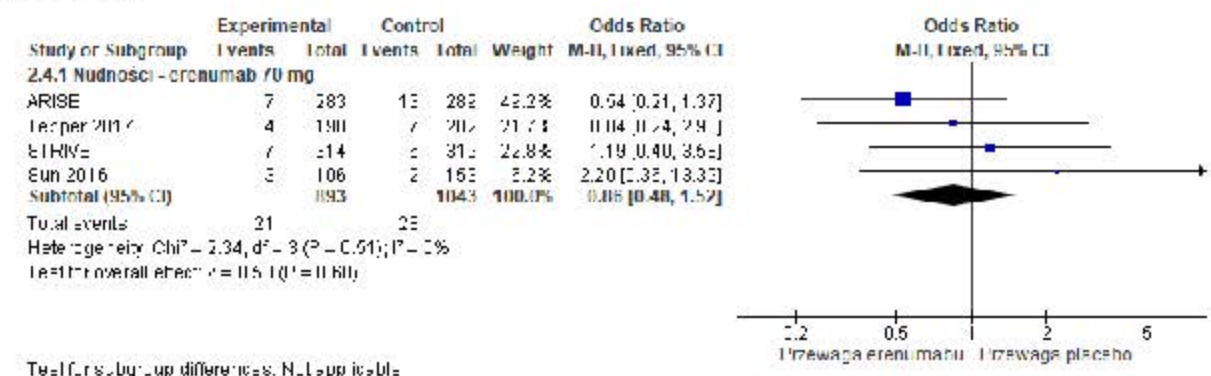
**Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Ból w miejscu wstrzyknięcia.**



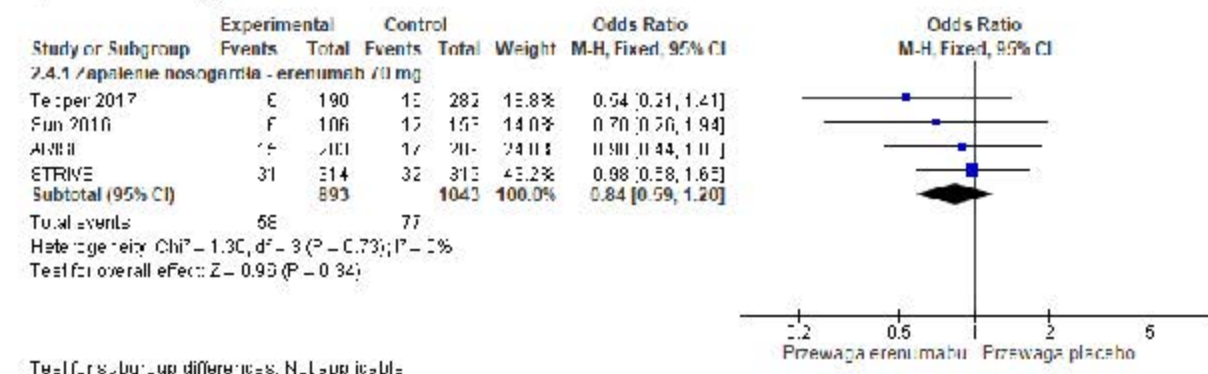
**Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Infekcja górnych dróg oddechowych.**



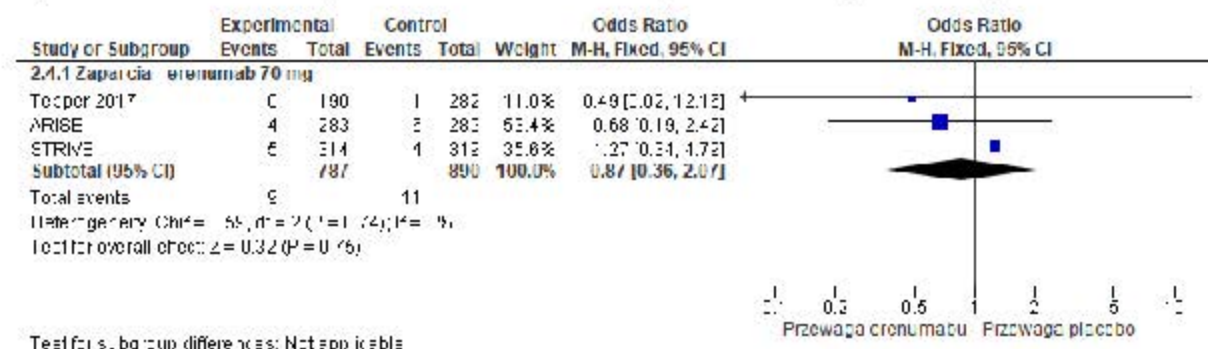
**Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Nudności.**



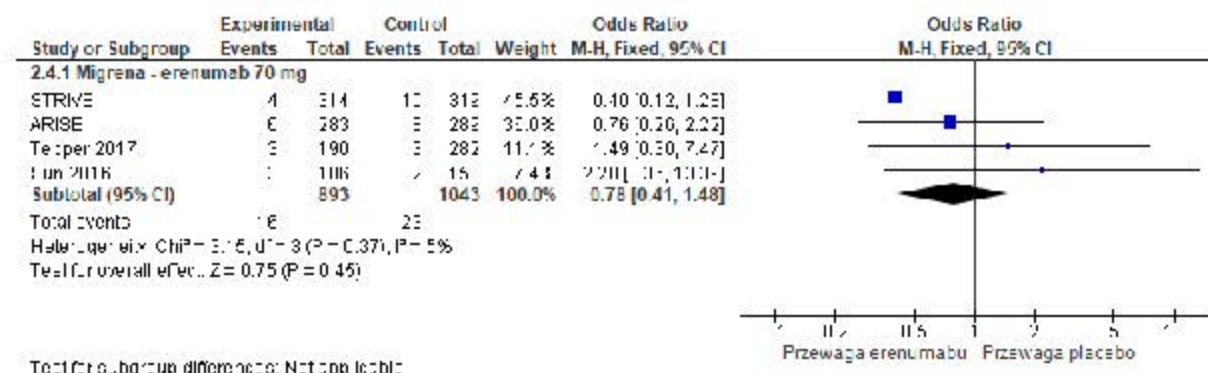
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Zapalenie nosogardła.



Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo: Zaparcia.

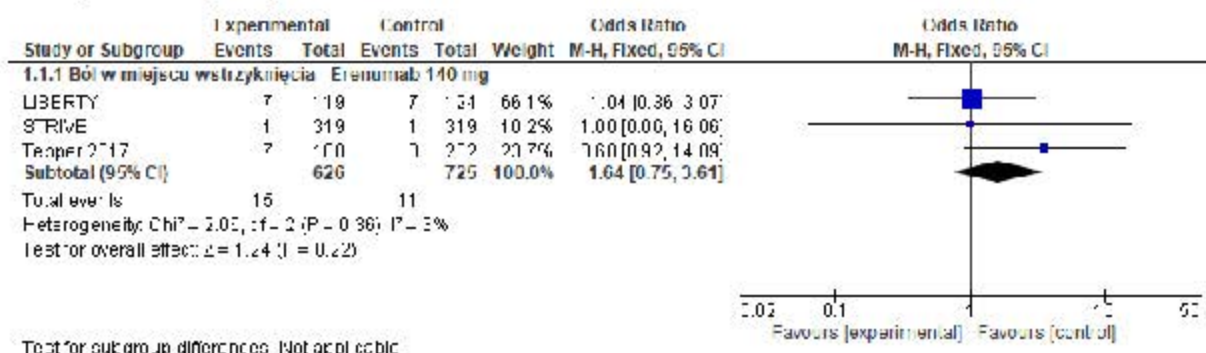


Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Migrena.

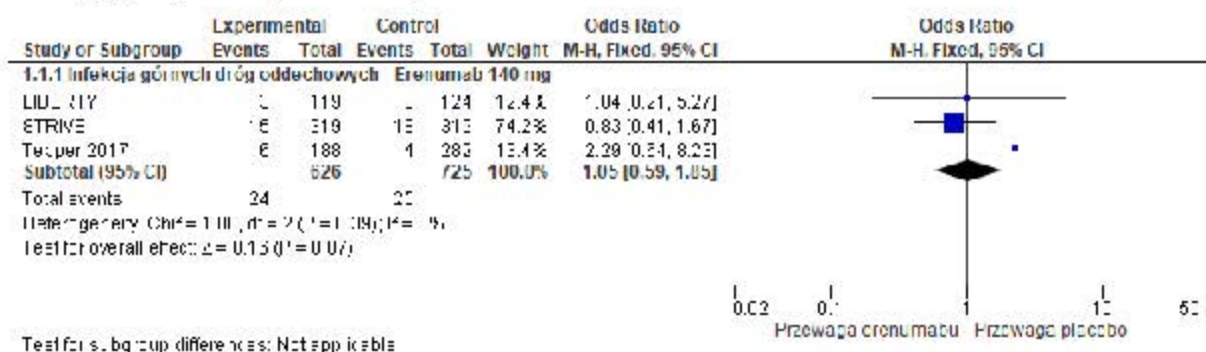


Poniżej przedstawiono wykresy metaanaliz przeprowadzonych w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo.

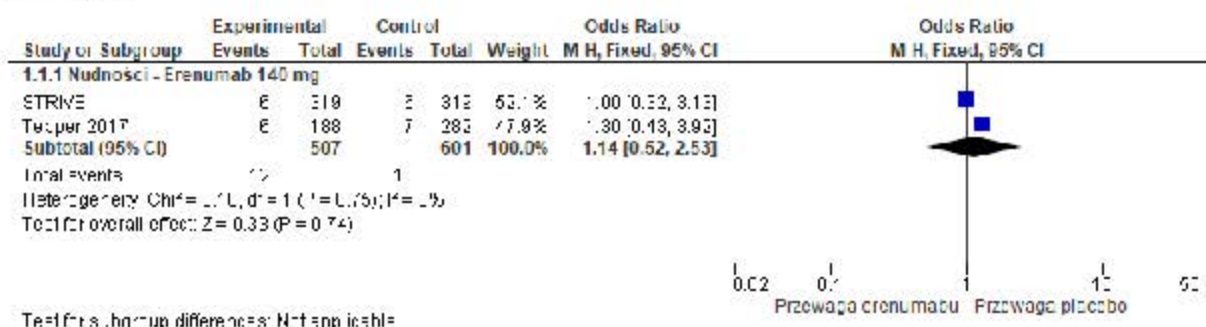
**Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Ból w miejscu wstrzyknięcia.**



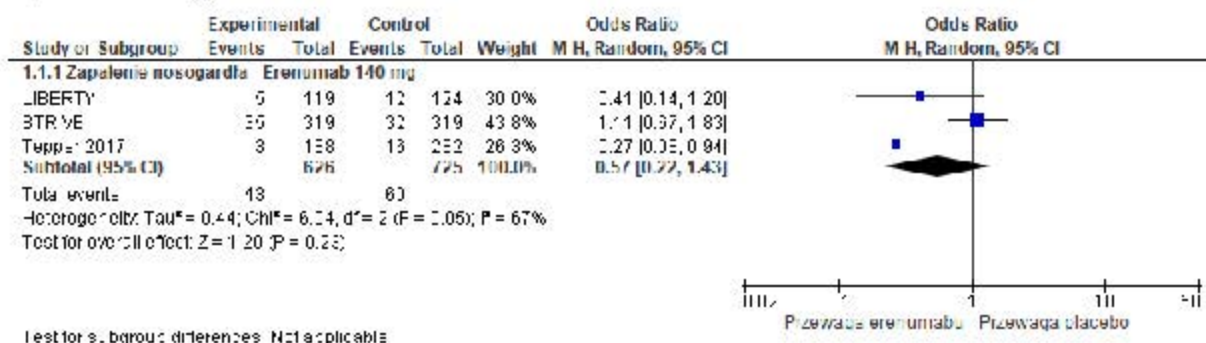
**Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Infekcja górnych dróg oddechowych.**



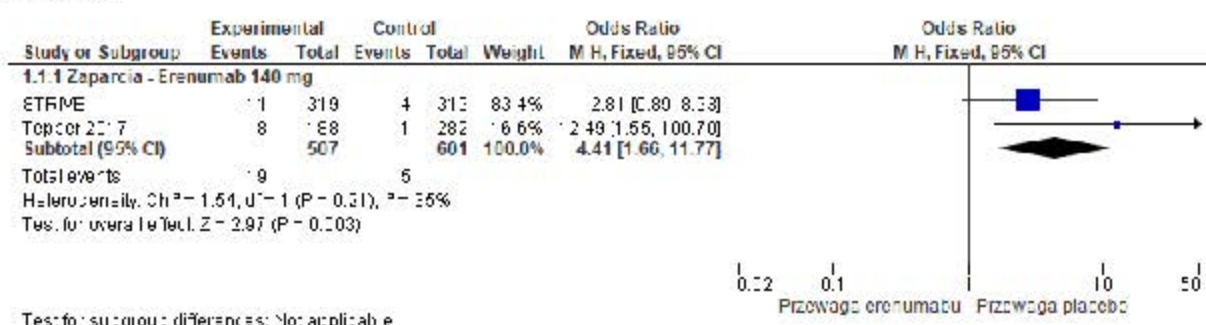
**Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Nudności.**



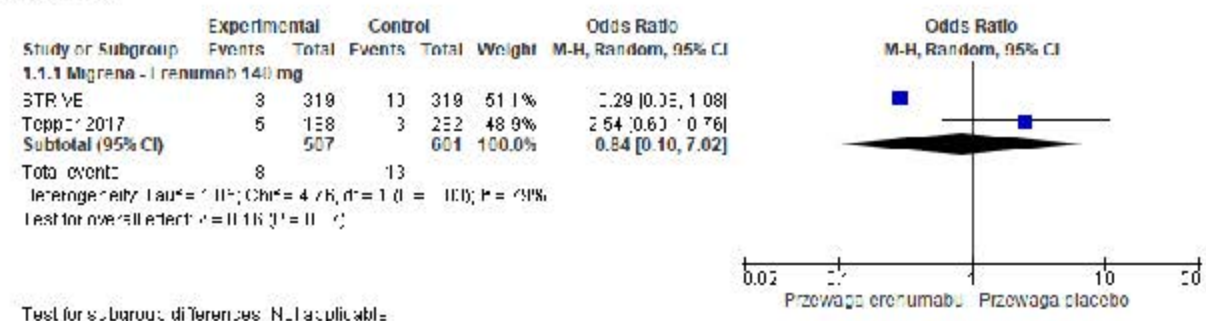
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Zapalenie nosogardła.



Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Zaparcia.



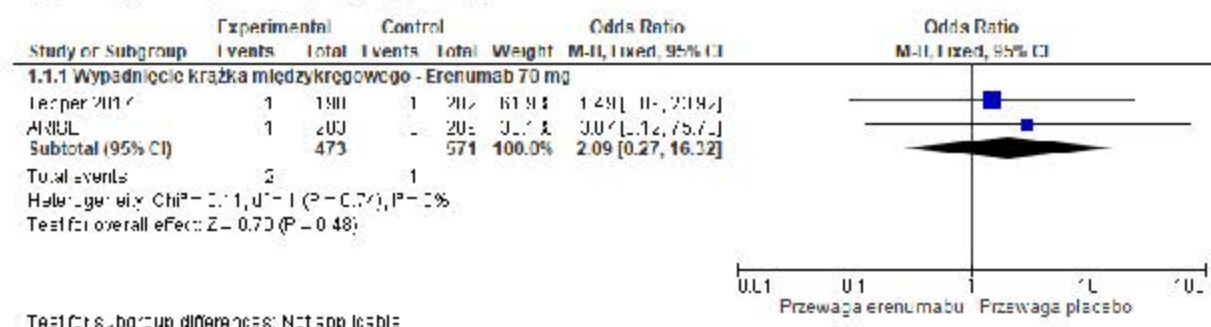
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Migrena.



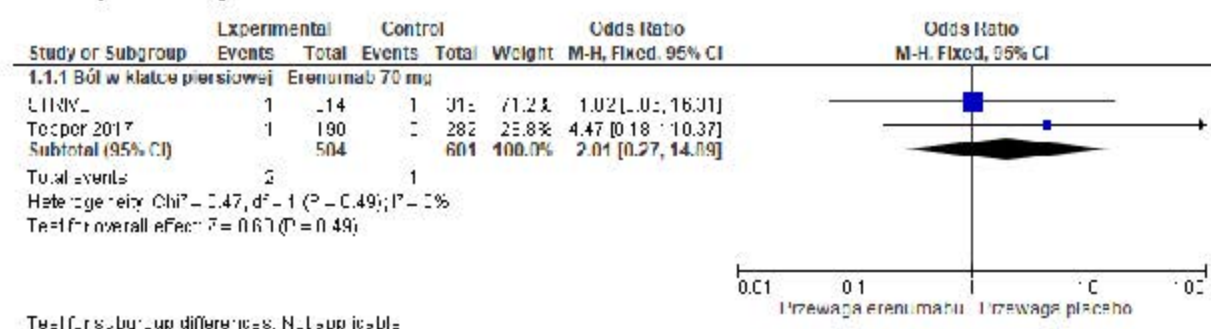
## 8.10.2 Najczęściej występujące poważne zdarzenia niepożądane

Poniżej przedstawiono wykresy metaanaliz przeprowadzonych w ramach oceny bezpieczeństwa stosowania erenumabu w dawce 70 mg oraz 140 mg w porównaniu z placebo.

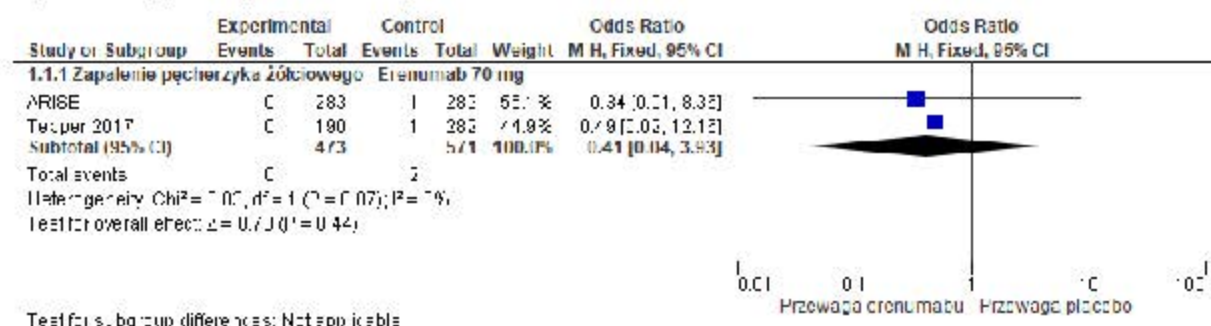
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Wypadnięcie krążka międzykręgowego.



Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Ból w klatce piersiowej.

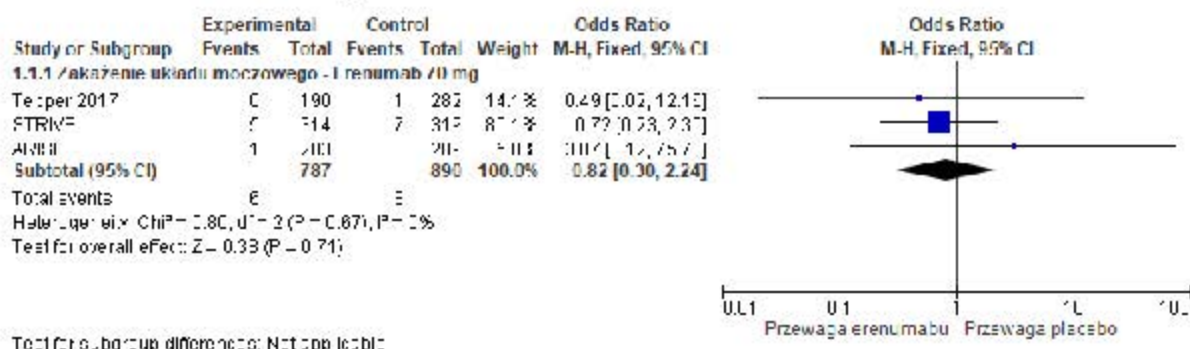


Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Zapalenie pęcherzyka żółciowego.

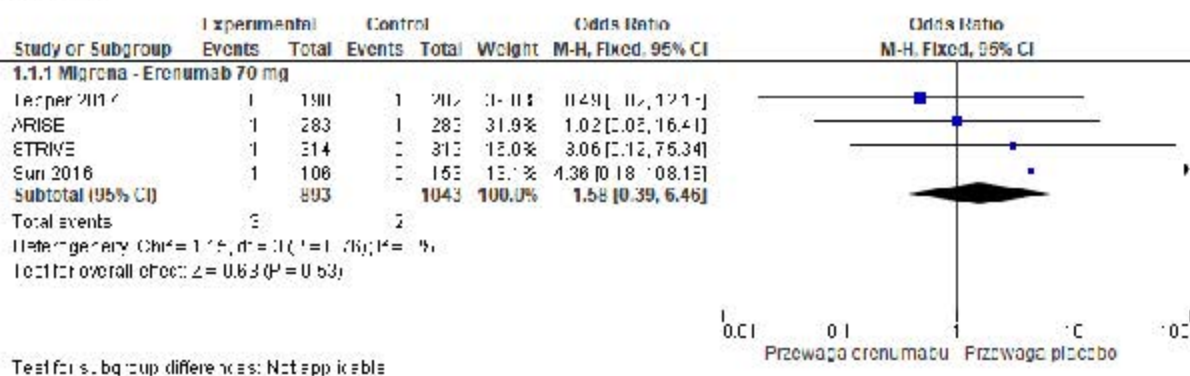




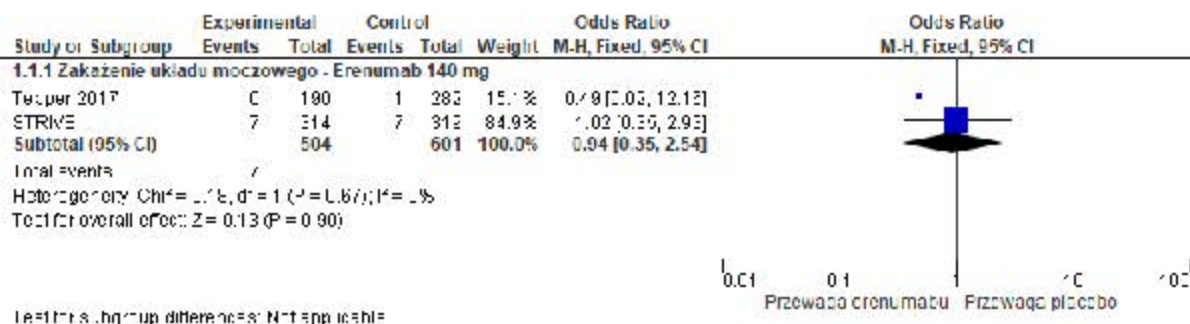
**Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Zakażenie układu moczowego.**



**Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Migrena.**



**Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Zakażenie układu moczowego.**



## 8.11 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 08.10.2019
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
Opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
Opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
Przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
Wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1.1
Zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.1
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
Porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną	Uzasadnienie doboru komparatorów zawarto w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
Wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2; Aneks: 8.5, 8.7
Opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
Opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
Charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
Zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.2.2, 4.2.3
Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.3
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	-

## Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją (PRISMA) - przegląd systematyczny z dnia 23.11.2018.....	22
Ryc. 2. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do analizy skuteczności i bezpieczeństwa terapii erenumabem w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej ze współwystępującą depresją (PRISMA) - aktualizacja przeglądu systematycznego z dnia 08.10.2019. ....	23
Ryc. 3. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy. Źródło: Tepper 2017.....	53
Ryc. 4. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło: Ashina 2018a. ....	54
Ryc. 5. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło: Ashina 2018a. ....	55
Ryc. 6. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło: Ashina 2018a. ....	55
Ryc. 7. Różnica średniej zmiany miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej trzy wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło: Ashina 2018a. ....	56
Ryc. 8. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Źródło: Tepper 2018b. ....	57
Ryc. 9. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną bez współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Źródło: Tepper 2018b. ....	57
Ryc. 10. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu. Źródło Tepper 2017. ....	58
Ryc. 11. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło Ashina 2018a. ....	60
Ryc. 12. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej jedną nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło Ashina 2018a. ....	61
Ryc. 13. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej dwie nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło Ashina 2018a. ....	61
Ryc. 14. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej trzy nieskuteczne terapie profilaktyczne. Przygotowano na podstawie Ashina 2018a. ....	61

Ryc. 15. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli w przeszłości nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło Ashina 2018a. ....	62
Ryc. 16. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej jedną nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło Ashina 2018a. ....	63
Ryc. 17. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej dwie nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło Ashina 2018a. ....	63
Ryc. 18. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli w przeszłości co najmniej trzy nieskuteczne terapie profilaktyczne. Przygotowano na podstawie Ashina 2018a. ....	63
Ryc. 19. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Źródło: Tepper 2018b. ....	64
Ryc. 20. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną bez współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Źródło: Tepper 2018b. ....	65
Ryc. 21. Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu. Przygotowano na podstawie Tepper 2017. ....	66
Ryc. 22. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w subpopulacji pacjentów, którzy nie przeszli wcześniejszej nieskutecznej terapii profilaktycznej. Źródło: Ashina 2018a. ....	67
Ryc. 23. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną wcześniejszą nieskuteczną terapię profilaktyczną. Źródło: Ashina 2018a. ....	67
Ryc. 24. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej dwie wcześniejsze nieskuteczne terapie profilaktyczne. Źródło: Ashina 2018a. ....	68
Ryc. 25. Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. Źródło: Tepper 2018b. ....	69
Ryc. 26. Średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe w subpopulacji pacjentów z migreną epizodyczną bez współwystępującej depresji i/lub zaburzeń lękowych. Źródło: Tepper 2018b. ....	69
Ryc. 27. Średnia zmiana miesięcznej liczby dni z migrenowym bólem głowy podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej. Przygotowano na podstawie: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a. ....	71

Ryc. 28. Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej. Przygotowano na podstawie: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a.....	72
Ryc. 29. Średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy) w miesiącu podczas fazy podwójnie zaślepionej oraz przedłużonej. Przygotowano na podstawie: Tepper 2017 oraz Tepper 2018a. ....	73
Ryc. 30. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. ....	76
Ryc. 31. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane.....	81
Ryc. 32. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo w populacji ogólnej: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.....	85
Ryc. 33. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Ból w miejscu wstrzyknięcia. ....	131
Ryc. 34. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Infekcja górnych dróg oddechowych.....	131
Ryc. 35. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Nudności. ....	131
Ryc. 36. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Zapalenie nosogardła. ....	132
Ryc. 37. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w porównaniu z placebo: Zaparcia.....	132
Ryc. 38. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Migrena. ....	132
Ryc. 39. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Ból w miejscu wstrzyknięcia. ....	133
Ryc. 40. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Infekcja górnych dróg oddechowych.....	133
Ryc. 41. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Nudności. ....	133
Ryc. 42. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Zapalenie nosogardła. ....	134
Ryc. 43. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Zaparcia.....	134
Ryc. 44. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Migrena. ....	134
Ryc. 45. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Wypadnięcie krążka międzykręgowego.....	135
Ryc. 46. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Ból w klatce piersiowej. ....	135
Ryc. 47. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Zapalenie pęcherzyka żółciowego. ....	135
Ryc. 48. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Zakażenie układu moczowego. ....	136
Ryc. 49. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 70 mg w porównaniu z placebo: Migrena. ....	136

Ryc. 50. Metaanaliza bezpieczeństwa erenumabu w dawce 140 mg w porównaniu z placebo: Zakażenie układu moczowego..... 136

## Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	10
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego. ....	14
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).....	16
Tab. 4. Ocena jakości włączonych badań wtórnych wg skali AMSTAR. (AMSTAR) .....	19
Tab. 5. Zestawienie charakterystyki, kluczowych wyników i wniosków z odnalezionego opracowania wtórnego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktycznym leczeniu migreny.....	20
Tab. 6. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej. ....	26
Tab. 7. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i/lub bezpieczeństwa erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej – cd.....	31
Tab. 8. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	33
Tab. 9. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanych badań klinicznych włączonych do analizy. ....	36
Tab. 10. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z poszczególnych badań pierwotnych zakwalifikowanych do analizy. ....	37
Tab. 11. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania. ....	41
Tab. 12. Porównanie charakterystyki pacjentów z badań klinicznych włączonych do opracowania - cd. ....	42
Tab. 13. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w badaniach klinicznych zakwalifikowanych do analizy.....	44
Tab. 14. Charakterystyka subpopulacji uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej. (Ashina 2018a) .....	45
Tab. 15. Charakterystyka subpopulacji badania STRIVE uwzględniającej pacjentów z migreną epizodyczną ze współwystępującą depresją i/lub zaburzeniami lękowymi. (Tepper 2018b) .....	46
Tab. 16. Charakterystyka subpopulacji uwzględniających liczbę wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny epizodycznej. (Goadsby 2019) .....	47
Tab. 17. Charakterystyka populacji pacjentów wchodzących do fazy <i>open label</i> badania Sun 2016. (Ashina 2019) .....	47
Tab. 18. Zestawienie punktów końcowych badań klinicznych włączonych do analizy.....	49
Tab. 19. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. ....	52
Tab. 20. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. Źródło: Ashina 2018a. ....	54

Tab. 21. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego na podstawie publikacji Tepper 2018b: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. ....	57
Tab. 22. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.....	58
Tab. 23. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. Źródło: Ashina 2018a. ....	60
Tab. 24. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 75% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy. Źródło: Ashina 2018a. ....	62
Tab. 25. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego na podstawie publikacji Tepper 2018b: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. ....	64
Tab. 26. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe. ....	65
Tab. 27. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych migreny przewlekłej: średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy). Źródło: Ashina 2018a. ....	66
Tab. 28. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo po 6 miesiącach leczenia profilaktycznego na podstawie publikacji Tepper 2018b: średnia zmiana liczby dni, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe.....	68
Tab. 29. Porównanie skuteczności erenumabu z placebo na podstawie badania Tepper 2017: średnia zmiana miesięcznej liczby godzin z bólem głowy.....	70
Tab. 30. Skuteczność erenumabu w badaniu Tepper 2018a: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. ....	70
Tab. 31. Skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego: średnia zmiana liczby dni, w których występował migrenowy ból głowy. Źródło: Ashina 2018b. ....	71
Tab. 32. Skuteczność erenumabu w badaniu Tepper 2018a: odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy.....	72
Tab. 33. Skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego: Odsetek pacjentów, u których nastąpiła co najmniej 50% redukcja dni z napadami migrenowego bólu głowy w miesiącu. Źródło: Ashina 2018b. ....	73
Tab. 34. Skuteczność erenumabu w badaniu Tepper 2018a: średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy).....	73
Tab. 35. Skuteczność erenumabu w subpopulacji pacjentów, którzy przeszli co najmniej jedną linię wcześniejszego, nieskutecznego leczenia profilaktycznego: średnia zmiana liczby dni w miesiącu, w których pacjent przyjmował specyficzne dla migreny doraźne leki przeciwbólowe (tryptany lub pochodne ergotaminy). Źródło: Ashina 2018b.....	74
Tab. 36. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. ....	76



Tab. 37. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.....	77
Tab. 38. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: ciężkie zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.....	79
Tab. 39. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane.....	80
Tab. 40. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.....	82
Tab. 41. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: poważne zdarzenia niepożądane występujące u co najmniej 2% pacjentów biorących udział w badaniu Tepper 2017.....	83
Tab. 42. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w populacji ogólnej: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. ....	84
Tab. 43. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych: przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Źródło: Ashina 2018a, Goadsby 2019. ....	87
Tab. 44. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w subpopulacjach uwzględniających występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych w badaniu STRIVE: przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane. Źródło: Tepper 2018b. ....	89
Tab. 45. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych: przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane. Źródło: Ashina 2018a, Goadsby 2019.....	90
Tab. 46. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w subpopulacjach uwzględniających występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych w badaniu STRIVE: przynajmniej jedno poważne zdarzenie niepożądane. Źródło: Tepper 2018b. ....	92
Tab. 47. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo z uwzględnieniem liczby wcześniejszych nieskutecznych terapii profilaktycznych: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Źródło: Ashina 2018a, Goadsby 2019. ....	93
Tab. 48. Porównanie bezpieczeństwa erenumabu z placebo w subpopulacjach uwzględniających występowanie depresji i/lub zaburzeń lękowych w badaniu STRIVE: zakończenie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Źródło: Tepper 2018b. ....	95
Tab. 49. Zestawienie wyników dotyczących skuteczności erenumabu w leczeniu profilaktycznym migreny przewlekłej w porównaniu do placebo. Przygotowano na podstawie Tepper 2017, Tepper 2018a, Ashina 2018a, Ashina 2018b. ....	111
Tab. 50. Ocena korzyści i ryzyka stosowania erenumabu i innych preparatów w leczeniu profilaktycznym migreny. Źródło: Vo 2018. ....	116
Tab. 51. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 23.11.2018. ....	118
Tab. 52. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie EMBASE na dzień 23.11.2018. ....	118
Tab. 53. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie Cochrane na dzień 23.11.2018. ....	119
Tab. 54. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie MEDLINE (PubMed) na dzień 08.10.2019. ....	120

Tab. 55. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie EMBASE na dzień 08.10.2019. ....	120
Tab. 56. Aktualizacja strategii wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa erenumabu w profilaktyce migreny w bazie Cochrane na dzień 08.10.2019. ....	121
Tab. 57. Ocena jakości badań wtórnych wg skali AMSTAR (AMSTAR) . ....	122
Tab. 58. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane. ....	124



- Tepper 2018b** Tepper S., et al. Efficacy of Erenumab for the Treatment of Patients with Episodic Migraine with Depression and/or Anxiety. *Neurology*, 2018, 90 (Suppl 15).  
[https://n.neurology.org/content/90/15\\_Supplement/P4.105](https://n.neurology.org/content/90/15_Supplement/P4.105) dostęp 23.04.2018
- Ustawa refundacyjna 2011** Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
- Vo 2018** Vo P., et al. Benefit-risk assessment of erenumab and current migraine prophylactic treatments using the likelihood of being helped or harmed. *Cephalalgia*, 2018.